



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

ÚSTAV MATEMATIKY

INSTITUTE OF MATHEMATICS

DYNAMIKA MODELŮ INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

DYNAMICS OF MODELS OF INFECTIOUS DISEASES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

TATIANA MACHOVIČOVÁ

VEDOUcí PRÁCE

SUPERVISOR

prof. RNDr. JAN ČERMÁK, CSc.

BRNO 2019

Zadání bakalářské práce

Ústav: Ústav matematiky
Studentka: **Tatiana Machovičová**
Studijní program: Aplikované vědy v inženýrství
Studijní obor: Matematické inženýrství
Vedoucí práce: **prof. RNDr. Jan Čermák, CSc.**
Akademický rok: 2018/19

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma bakalářské práce:

Dynamika modelů infekčních onemocnění

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Problematika epidemických modelů patří mezi oblasti, kde se významně uplatňují diferenciální rovnice. Mezi nejčastěji studovaná témata patří kvalitativní a numerické vlastnosti řešení těchto modelů.

Cíle bakalářské práce:

Sestavení základních epidemických modelů (SIR modelů, HIV infekčních modelů, atd.) ve tvaru soustav diferenciálních rovnic.

Analýza vybraných kvalitativních vlastností těchto modelů (rovnovážné stavy a jejich stabilita, konvergence řešení, atd.).

Diskuse odvozených výsledků vzhledem k reálným datům.

Seznam doporučené literatury:

MURRAY, J. D. Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002. ISBN 0-387-95223-3.

Termín odevzdání bakalářské práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2018/19

V Brně, dne

L. S.

prof. RNDr. Josef Šlapal, CSc.
ředitel ústavu

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.
děkan fakulty

Abstrakt

Témou tejto bakalárskej práce sú matematické modely, ktoré využívame v modelovaní epidemiologických chorôb. Cieľom práce bolo zostavenie a popis Kermacovho-McKendrickovho základného epidemiologického modelu a jeho následná analýza. V neposlednom rade sa venujem analýze stability venerických ochorení a to konkrétne ochoreniu AIDS spojeným s liečebnou terapiou.

Summary

The subject of this bachelor's thesis is mathematical modelling in the epidemiological study of infectious diseases. The primary goal was to construct, characterize and analyze of the Kermack-McKendrick epidemic model. Furthermore, the stability of venereal disease models is analyzed, with focus on Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and its treatment.

Klíčová slova

Kermacov-McKendrickov model, ochorenie AIDS, autonómny systém, analýza stability, asymptotická stabilita, rovnovážne body, Routh-Hurwitzovo kritérium, kombinovaná liečebná terapia

Keywords

Kermack-McKendrick epidemic model, AIDS, autonomous system, stability analysis, asymptotic stability, equilibrium points, Routh-Hurwitz criterion, combination drug therapy

MACHOVIČOVÁ, T. *Dynamika modelů infekčních onemocnění*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2019. 41 s. Vedoucí prof. RNDr. Jan Čermák, CSc.

Prehlasujem, že som bakalársku prácu *Dynamika modelov infekčných ochorení* vypracovala samostatne pod vedením prof. RNDr. Jana Čermáka, CSc. s použitím materiálov uvedených v zozname literatúry.

Tatiana Machovičová

Chcela by som sa na tomto mieste poďakovať prof. RNDr. Janu Čermákovi, CSc. za odborné vedenie mojej bakalárskej práce, čas a cenné rady pri mnohých konzultáciách.

Tatiana Machovičová

Obsah

1	Úvod	2
2	Matematický aparát	3
2.1	Autonómny systém	3
2.2	Stabilita rovnovážnych bodov	3
2.3	Routh-Hurwitzovo kritérium	4
2.3.1	Dôsledok RH kritéria do dimenzie 2	5
2.3.2	Dôsledok RH kritéria do dimenzie 3	5
3	Model SIR	6
3.1	Základný koncept	6
3.2	Popis modelu	6
3.3	Riešenie sústavy rovníc (3.1) - (3.3)	9
3.3.1	Riešenie v rovine SI	9
3.3.2	Riešenie v rovine RS	10
3.4	Ďalšie modely v skratke	11
3.4.1	Model SI	11
3.4.2	Model SIRS	11
3.4.3	Model SEIR	11
4	Modely venerických chorôb	13
4.1	Základný koncept	13
4.2	Popis modelu	13
4.3	Analýza modelu	14
5	Modely šírenia AIDS v homosexuálnej populácii	18
5.1	AIDS a HIV	18
5.2	Model šírenia AIDS	19
5.2.1	Konkrétna realizácia modelu AIDS	22
6	Najjednoduchší model HIV spojený s liečbou	24
7	Ďalšie modely zahrňujúce vírusovú produkciu	25
7.1	Základný model	25
7.2	Modifikovaný model	26
8	Modely s liečebnou terapiou	29
8.1	Biologický úvod	29
8.2	Liečba RT inhibítormi	29
8.3	Liečba inhibítormi proteázy	31
8.4	Kombinovaná liečebná terapia	34
8.4.1	Popis modelu	35
8.4.2	Analýza modelu	35
9	Záver	40

1. Úvod

Infekčné ochorenia a ich epidémie trápili ľudstvo od dávnej histórie a spôsobovali obrovské škody. Napríklad v 14. storočí v Európe zapríčinil mor smrť asi jednej tretiny obyvateľstva.

Štúdium epidémii si vyžiadalo mnohé matematické modely popisujúce dynamiku epidémie, vysvetľujúce ich prepuknutie a predpovedajúce priebeh vývoja. Tieto modely sa dnes využívajú napríklad pri hľadaní spôsobu ako obmedziť toho, aby sa epidémia šírila ďalej a taktiež pomáhajú určiť preventívne opatrenia.

Začiatkom 20. storočia sa matematici začali zaoberať modelovaním infekčných ochorení. Hamer a Ross využili matematické modelovanie k štúdiu šírenia infekčných chorôb. Dvojica matematikov - Kermac a McKendrick objavili podmienku šírenia ochorenia [3]. Ich základný epidemiologický model (SIR) a ďalšie druhy modelov predstavíme v tejto práci. Jej štruktúra je nasledujúca:

V druhej kapitole je uvedený základný prehľad matematického aparátu, ktorý sa týka hlavne teórie z oblasti stability sústav diferenciálnych rovníc.

Tretia kapitola sa zaoberá už vyššie spomínaným základným epidemiologickým modelom a tým je Kermacov-McKendrickov model SIR.

V nasledujúcej štvrtej kapitole sa zameriame na modely venerických (pohlavne prenosných) chorôb a popíšeme základný krížový model, ktorý je charakteristický pre heterosexuálny prenos choroby.

V kapitole piatej si podrobne rozoberieme jednu z pohlavne prenosných chorôb - AIDS. V úvode tejto kapitole popíšeme základnú charakteristiku tohto ochorenia a vírus HIV, ktorý toto ochorenie spôsobuje. Na záver sme pridali konkrétnu realizáciu modelu AIDS z experimentálnych dát získaných v San Francisku zo 70. až 80. rokov minulého storočia.

V ďalšej šiestej kapitole predstavíme najjednoduchší model HIV, ktorý popisuje ako rýchlo klesá koncentrácia vírusu hneď po nasadení antiretrovirálnej liečby.

V posledných kapitolách sa venujeme už len výhradne ochoreniu AIDS spolu s liečebnou terapiou.

Konkrétne kapitola siedma sa zaoberá modelom, ktorý zahŕňa vírusovú produkciu, to znamená, že bunky po infikovaní sa stávajú producentami častíc HIV vírusu.

Vo ôsmej kapitole sa venujeme modelom s liečebnou terapiou a to konkrétne liečba RT inhibítorom a inhibítorom proteázy. Cieľom liečby je spomalenie rozmnožovania vírusu a tým pádom aj zabránenie úplného narušenia imunitného systému človeka. Špeciálne tu analyzujeme kombinovanú liečebnú terapiu, to znamená aký vplyv má kombinácia vyššie spomínaných liečiv na organizmus.

V záverečnej kapitole uvedieme zhrňujúce poznámky k tejto práci.

2. Matematický aparát

V tejto kapitole uvedieme vlastnosti a pojmy s ktorými budeme nasledovne pracovať. Zameriame sa hlavne na definíciu autonómneho systému, stabilitu rovnovážnych bodov a Routh-Hurwitzove kritérium [2].

2.1. Autonómny systém

Dynamika pohybu v rámci dynamického systému je zvyčajne určená sústavou diferenciálnych rovníc.

Sústava diferenciálnych rovníc $\mathbf{y}' = \mathbf{f}(\mathbf{y})$ sa nazýva autonómna, ak nie je závislá na nezávisle premennej t .

Majme autonómnu sústavu ODR1 s počiatočnou úlohou nasledujúceho tvaru:

$$\mathbf{y}' = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \quad \mathbf{y}(0) = a,$$

kde funkcia $\mathbf{f}$ je definovaná a spojitá v oblasti $G \subset \mathbb{R}^n$, pričom $a \in G$.

Graf riešenia $\mathbf{y}: I \rightarrow G$ je krivka v $\mathbb{R}^{n+1}$, presnejšie, množina všetkých bodov $(t, y_1(t), \dots, y_n(t))$, kde $t \in I$ je parameter krivky.

Trajektória je priemet riešenia $\mathbf{y}(t)$ do fázového priestoru G .

Rovnovážny bod je trajektoriou konštantného (stacionárneho) riešenia $\mathbf{y}(t) \equiv \mathbf{y}^*$.

Cykklus (uzavretá krivka) je trajektoriou nekonštantného periodického riešenia $\mathbf{y}(t)$.

2.2. Stabilita rovnovážnych bodov

Stabilita rovnovážnych bodov je vlastnosť, ktorá zaručuje predpovedanie správania sa systému v okolí týchto bodov.

Nech $\mathbf{y}^* \in \mathbb{R}^n$ je singulárny bod sústavy diferenciálnych rovníc

$$\mathbf{y}' = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \tag{2.1}$$

to znamená platí $\mathbf{f}(\mathbf{y}^*) = \mathbf{0}$.

Rovnovážny bod $\mathbf{y}^*$ nazveme *stabilný* ak ku každému okoliu $\mathbf{O}$ bodu $\mathbf{y}^* \in \mathbb{R}^n$ existuje okolie $\mathbf{O}_1 \subseteq \mathbf{O}$ bodu $\mathbf{y}^* \in \mathbf{O}$ také, že pre každé riešenie $\mathbf{y}(t)$ s vlastnosťou $\mathbf{y}(0) = \mathbf{y}^* \in \mathbf{O}_1$ platí $\mathbf{y}(t) \in \mathbf{O}$ pre všetky $t \geq 0$.

Ak navyše platí $\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{y}(t) = \mathbf{y}^*$ tak singulárny bod $\mathbf{y}^*$ nazveme *asymptoticky stabilným* bodom.

Stabilita singulárneho bodu $\mathbf{y}^*$ sústavy (2.1) ide určiť pomocou reálnych častí vlastných čísel matice dynamiky - jedná sa o tzv. *Jacobiho maticu*:

2.3. ROUTH-HURWITZOVO KRITÉRIUM

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1}(\mathbf{y}^*) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n}(\mathbf{y}^*) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial y_1}(\mathbf{y}^*) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial y_n}(\mathbf{y}^*) \end{pmatrix},$$

kde $f_1, \dots, f_n$ sú zložky $\mathbf{f}$ a $y_1, \dots, y_n$ sú zložky $\mathbf{y}$.

Pre konkrétny rovnovážny bod zostavíme Jacobiho maticu a vypočítame jej vlastné čísla λ , ktoré sú riešením nasledovnej charakteristickej rovnice:

$$0 = |\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}|,$$

kde $\mathbf{I}$ je jednotková matica a symbol $|\cdot|$ znamená príslušnú hodnotu determinantu.

Hyperbolický rovnovážny bod je taký, ktorého všetky vlastné čísla Jacobiho matice majú nenulovú reálnu časť.

Nehyperbolický rovnovážny bod je taký, ktorého aspoň jedno vlastné číslo má nulovú reálnu časť.

Pri skúmaní bodov nelineárneho systému (2.1) sa obvykle používa **linearizačná veta** [2]:

Ak je rovnovážny bod linearizovaného systému hyperbolický, tak je fázový portrét nelineárneho systému v okolí tohoto bodu kvalitatívne ekvivalentný s jeho lineárnym portrétom. Linearizácia v nehyperbolických bodoch nedáva žiadnu informáciu ohľadom chovania nelineárnych systémov.

Z tejto vety plynie nasledujúce:

Ak sú všetky vlastné čísla Jacobiho matice so zápornou reálnou časťou, tak rovnovážny bod $\mathbf{y}^*$ je *asymptoticky stabilný*.

Ak aspoň jedno vlastné číslo Jacobiho matice má kladnú reálnu časť, tak rovnovážny bod $\mathbf{y}^*$ je *nestabilný*.

2.3. Routh-Hurwitzovo kritérium

Routh-Hurwitzovo kritérium (stručne RH kritérium) nám pomáha posudzovať asymptotickú stabilitu rovnovážnych bodov dynamického systému.

Majme nasledovný polynóm stupňa n :

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n,$$

kde koeficienty a_i ($i = 1, 2, \dots, n$) sú reálne konštanty.

Teraz zostavíme Routh-Hurwitzovu maticu (stručne RH maticu) z týchto koeficientov:

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & 1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},$$

a obecná RH matica je potom tvaru

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & 1 & a_0 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{2n-1} & a_{2n-2} & a_{2n-3} & a_{2n-4} & \cdots & a_n \end{pmatrix},$$

kde $a_k = 0$ ak $k > n$.

Potom všetky korene polynómu $P(\lambda)$ sú záporné, alebo majú zápornú reálnu časť práve vtedy, keď všetky subdeterminanty matice H_n sú kladné, tzn.

$$|H_k| > 0, \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

2.3.1. Dôsledok RH kritéria do dimenzie 2

Ak máme polynóm stupňa 2, tak RH matica má tvar

$$H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix}.$$

Vidíme, že prvý subdeterminant bude kladný ak $a_1 > 0$.

Druhý subdeterminant (samotný determinant matice H_2) bude kladný ak platí $a_2 > 0$.

Z toho sa dá usúdiť, že korene charakteristického polynómu $P(\lambda)$ stupňa 2 sú záporné, alebo majú záporné reálne časti práve vtedy, keď platí $a_1 > 0$ a $a_2 > 0$.

2.3.2. Dôsledok RH kritéria do dimenzie 3

Ak máme polynóm stupňa 3, tak RH matica má tvar

$$H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{pmatrix}.$$

Vidíme, že opäť bude prvý subdeterminant kladný ak platí $a_1 > 0$.

Druhý subdeterminant bude kladný ak platí $a_1 a_2 > a_3$.

A v poslednom rade bude tretí subdeterminant (samotný determinant matice H_3) kladný ak $a_3(a_1 a_2 - a_3) > 0$. Výraz v zátvorke bude kladný ak druhý subdeterminant bude kladný a musí ďalej platiť, že $a_3 > 0$.

Z toho sa dá usúdiť, že korene charakteristického polynómu $P(\lambda)$ stupňa 3 sú záporné, alebo majú záporné reálne časti práve vtedy, keď platí $a_1 > 0$ a $a_1 a_2 > a_3 > 0$.

3. Model SIR

3.1. Základný koncept

Predpokladajme, že počet jedincov (ozn. N) sa v danom časovom okamihu nemení, tj. $N = \text{konšt.}$

Populáciu môžeme s ohľadom na danú chorobu rozdeliť do troch tried [6] :

$S(t)$... počet náchylných osôb (*susceptible people*);

$I(t)$... počet infikovaných osôb (*infectious people*);

$R(t)$... počet uzdravených/imúnnych osôb (*recovered people*).

Ďalej predpokladajme, že:

- choroba sa šíri medzi infikovanými a zdravými (ohrozenými jedincami);
- choroba nemá latentný čas, tj. choroba sa začne vyvíjať bezprostredne po infikovaní;
- populácia je homogénna, tj. všetci ohrození jedinci sú rovnako ohrození a všetci infikovaní sú rovnako infekční a pravdepodobnosť stretnutí akýchkoľvek dvoch jedincov v populácii je rovnaká;
- populácie je autonómna, tj. má konštantnú veľkosť - nepredpokladá sa ani narodenie nových jedincov, ani migrácia a všetci zomrelí sú zahrnutí do skupiny osôb $R(t)$, ktoré už prešli chorobou. Platí teda, že [5]:

$$S(t) + I(t) + R(t) \equiv N = \text{konšt.} > 0.$$

3.2. Popis modelu

Jedným zo základných epidemiologickým modelov je matematický Kermackov-McKendrickov model definovaný tromi diferenciálnymi rovnicami popisujúcimi dynamiku jednotlivých kategórií osôb.

Predpoklady [4]:

- uzdravení jedinci v triede $R(t)$ sa už nemôžu nakaziť (získaná imunita je permanentná);
- populácia je konštantná a nemenná v čase;
- nárast infikovaných jedincov je úmerný počtu ohrozených a infikovaných jedincov, tj. je rovný $\beta S(t)I(t)$, kde $\beta > 0$ je konštantou úmernosti;
- ohrozených osôb ubúda rovnakou rýchlosťou;

- rýchlosť s akou ubúda počet infikovaných jedincov (napr. vyliečením, úmrtím) je úmerná počtu infikovaných osôb, tj. je rovná $\nu I(t)$, kde ν je konštantou úmernosti.
- inkubačná doba je zanedbateľná;
- populácia je tak veľká, že vyvolané zmeny považujeme za spojité.

Nasledujúci diagram popisuje danú modelovú situáciu:



Obr. 3.1: Bloková schéma modelu SIR

Kermackov-McKendrickov model SIR definovaný tromi diferenciálnymi rovnicami popisujúcimi dynamiku jednotlivých kategórií vyzerá nasledovne [6]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (3.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \nu I \quad (3.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I. \quad (3.3)$$

β a ν sú kladné parametre, β je miera infekcie (pravdepodobnosť nákazy) a ν je miera uzdravenia (vyjadruje, či sa daná choroba ľahko prenáša alebo je obtiažne ju získať).

$S(t), I(t), R(t)$ sú stavové premenné modelu s počiatočnými podmienkami:

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = R_0 = 0.$$

Ďalej platí nasledujúca rovnica:

$$S_0 + I_0 = N.$$

Rovnicu (3.2) môžeme pomocou jednoduchšej úpravy (vytknutím I) prepísať na tvar:

$$\frac{dI}{dt} = I(\beta S - \nu).$$

Po dosadení počiatočných podmienok dostávame tvar:

$$\frac{dI}{dt}(0) = I_0(\beta S_0 - \nu). \quad (3.4)$$

Z predošlej rovnice plynie, že stav kategórie infikovaných osôb klesá alebo rastie v závislosti na hodnote výrazu v zátvorke.

Zisťujeme či

$$S_0 < \frac{\nu}{\beta} \quad \text{alebo} \quad S_0 > \frac{\nu}{\beta}.$$

3.2. POPIS MODELU

V prípade, že platí $S_0 = \frac{\nu}{\beta}$, tak výraz v zátvorenke by bol rovný nule, čo by v našom prípade znamenalo konštantný počet infikovaných (je to veľmi nepravdepodobné).

Z rovnice (3.1) plynie, že $\frac{dS}{dt} \leq 0$, teda $S \leq S_0 \Rightarrow S \leq 0$.

Ak teda platí, že $S_0 < \frac{\nu}{\beta}$, tak funkcia $I(t)$ je v tomto prípade nerastúca pre všetky $t \geq 0$, presnejšie $I_0 > I(t) \rightarrow 0$ pre $t \rightarrow \infty$.

Znamená to, že infekcia odznieva a epidémia tým pádom neprepukne.

Na druhej strane, ak $S_0 > \frac{\nu}{\beta}$ potom funkcia $I(t)$ najskôr rastie, teda infekcia sa začína šíriť.

Kritický parameter $\frac{\nu}{\beta}$ sa niekedy nazýva aj ako relatívna miera vyliečenia a jeho prevrátená hodnota $\sigma = \frac{\beta}{\nu}$ sa nazýva infekčná kontaktná miera.

Ďalej zavedieme tzv. *základnú reprodukčnú konštantu*. Je to prahová hodnota, ktorá má zásadný vplyv na prepuknutie epidémie. Základná reprodukčná konštanta odpovedá počtu sekundárnych infekcií spôsobených jedným infekčným jedincom v náchylnej populácii, pričom infekcia sa začne šíriť, ak je splnená podmienka $R_0 > 1$.

Pre základný SIR model je základná reprodukčná konštanta rovná výrazu

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\nu}. \quad (3.5)$$

Ak aplikujeme SIR model na epidémie rôznych infekčných chorôb, bude sa líšiť táto základná reprodukčná konštanta, pretože každá epidémia je svojim spôsobom špecifická a tým pádom má aj iné parametre [6].

Z rovnice (3.5) vidíme, že pokles konštanty R_0 môžeme docieľiť nasledovnými spôsobmi:

- zmenšením paramtera β (miera infekcie);
- zväčšením parametra ν (miera uzdravenia);
- zmenšením veľkosti náchylnej populácie (S_0).

Užitočnými prostriedkami na zmenšenie veľkosti náchylnej populácie sú napríklad: vakcinácia, alebo izolácia nainfikovaných jedincov na príslušných nemocničných oddeleniach (zabráni sa tým prenos choroby).

3.3. Riešenie sústavy rovníc (3.1) - (3.3)

Sústavy rovníc (3.1)-(3.3), predstavujú systém 3 diferenciálnych nelineárnych rovníc. Výpočet pozostáva z dvoch krokov - vyjadrenie správania sa modelu SIR v rovinách SI a RS [5],[6].

3.3.1. Riešenie v rovine SI

Z pomeru rovníc (3.2) a (3.1) dostávame nasledovný vzťah

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{\beta SI - \nu I}{\beta SI}. \quad (3.6)$$

Rovnicu (3.6) úpravou prepíšeme na tvar, pričom výraz $\frac{\nu}{\beta}$ si označíme ako ρ

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\nu}{\beta S} \Rightarrow \frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\rho}{S}. \quad (3.7)$$

Integráciou rovnice (3.7) dostávame

$$I = -S + \rho \ln(S) + c. \quad (3.8)$$

Pre získanie konštanty c dosadíme počiatočné podmienky do rovnice (3.8), tj.

$$I_0 = -S_0 + \rho \ln(S_0) + c \Rightarrow c = I_0 + S_0 - \rho \ln(S_0).$$

Partikulárne riešenie má teda nasledovný tvar

$$I = -S + \rho \ln(S) + I_0 + S_0 - \rho \ln(S_0).$$

Jednoduchou úpravou dostávame konečný tvar partikulárneho riešenia, tj.

$$I = I_0 + S_0 - S + \rho \ln \frac{S}{S_0}. \quad (3.9)$$

Ak epidémia prepukne, je užitočné vedieť, aký je maximálny počet infikovaných.

$I(t)$ bude maximálne pri $\frac{dI}{dt} = 0$.

Ak položíme výraz $\frac{dI}{dt}$ rovný nule, tak dostávame tvar

$$\frac{dI}{dt} = I(t) [\beta S(t) - \nu] = 0. \quad (3.10)$$

Dostávame 2 riešenia, jedno z nich je triviálne (ak $I(t) = 0$) a to by značilo, že žiadna epidémia sa nevyskytovala, ďalšie riešenie je tvaru $S = \frac{\nu}{\beta}$. Výraz $\frac{\nu}{\beta}$ si označíme ρ .

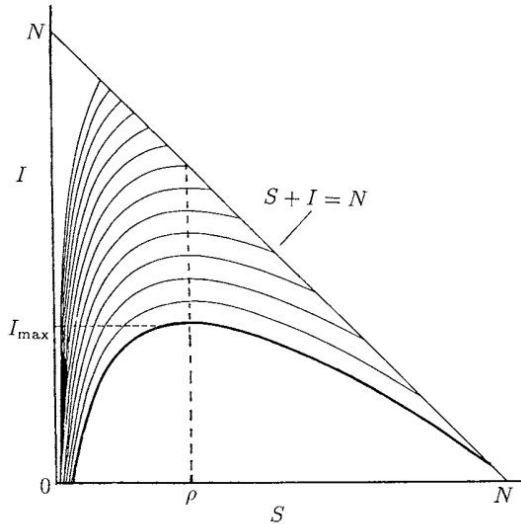
Ak dosadíme túto hodnotu do rovnice (3.9), tak dostávame nasledovný tvar

$$I(\max) = I_0 + S_0 - \rho + \rho \ln \frac{\rho}{S_0}.$$

Jednoduchou úpravou ($N = I_0 + S_0$) predchádzajúcu rovnicu upravíme na tvar

$$I(\max) = N - \rho + \rho \ln \frac{\rho}{S_0}.$$

3.3. RIEŠENIE SÚSTAVY ROVNÍC (3.1) - (3.3)



Obr. 3.2: Fázové trajektórie riešenia v rovine SI

Pre hociaké počiatočné hodnoty I_0 a S_0 ($S_0 > \rho$) začína stavová trajektória na priamke, ktorá spája dva body, a to bod $[N, 0]$ a bod $[0, N]$ a stúpa k vyšším hodnotám $I(t)$.

Ak je naopak, v počiatočnej podmienke $S_0 < \rho$, pre rastúcu hodnotu t je hodnota $I(t)$ klesajúca, to znamená, že sa epidémia neobjaví [6].

3.3.2. Riešenie v rovine RS

V stavovej rovine RS platí

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho}. \quad (3.11)$$

Rovnicu (3.11) upravíme, zintegrujeme (postup rovnaký ako pri rovine SI) a následne dostaneme obecné riešenie v tvare

$$S = ce^{-\frac{R}{\rho}}. \quad (3.12)$$

Ak do rovnice (3.12) dosadíme počiatočné podmienky, získame hodnotu konštanty c , hodnota c nám potom vyjde rovná hodnote S_0 .

Partikulárne riešenie je tvaru

$$S = S_0 e^{-\frac{R}{\rho}}.$$

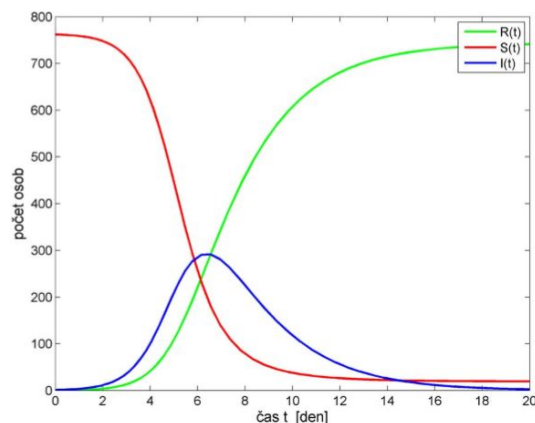
V praxi sa ale niekedy veľmi ťažko získavajú údaje o tom, aký je prírastok množstva infikovaných jedincov $I(t)$, ale docela známe sú údaje z kategórie rezistentných $R(t)$.

Platí:

$$\frac{dR}{dt} = \nu I(t) = \nu [N - R(t) - S(t)] = \nu \left[N - R(t) - S_0 e^{-\frac{R(t)}{\rho}} \right]. \quad (3.13)$$

Túto rovnicu nevieme riešiť analyticky, na výpočet použijeme numerický postup.

Následovný obrázok popisuje chovanie modelu SIR pri chrípkovej epidémii.



Obr. 3.3: Závislosť počtu náchylných, infikovaných a uzdravených jedincov na čase [8]

3.4. Ďalšie modely v skratke

3.4.1. Model SI

Je to najjednoduchší model šírenia infekčných chorôb. Používa sa pri modelovaní choroby, po ktorej prekonaní už nezíska uzdravený jedinec imunitu (napríklad zápal mozgových blán, opar, kvapavka). Tento model neobsahuje triedu imúnnych osôb $R(t)$, ale uzdravený jedinec sa automaticky pripojí k triede náchylných osôb $S(t)$ [9].

3.4.2. Model SIRS

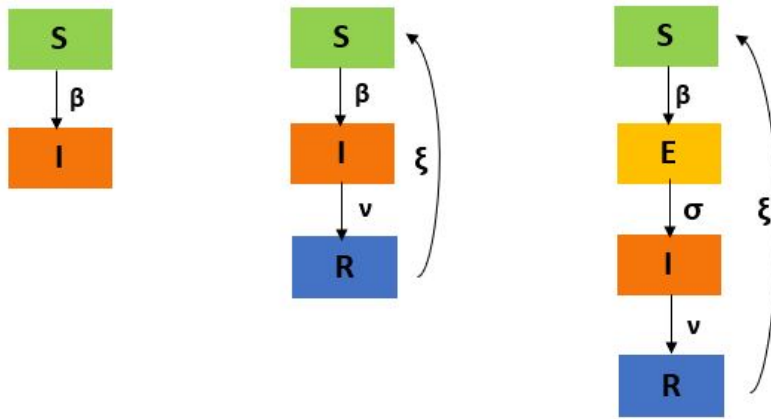
Používa sa pri modelovaní choroby, ktorá poskytuje imunitu len na určitú dobu, to znamená, že jedinci ktorí sú uzdravení sa po čase môžu nakaziť znovu. Jedinci z triedy imúnnych $R(t)$ sa časom presunú do triedy náchylných jedincov $S(t)$ [10].

3.4.3. Model SEIR

V modele SIR sme uviedli, že infikovaný jedinec sa automaticky stáva infekčným. Avšak nie je to tak u každej choroby. Malária má latentné štádium (inkubačnú dobu) v dňoch, AIDS dokonca v rokoch (znamená to, že AIDS sa po nakazení vírusom HIV môže objaviť až po niekoľkých rokoch od nakazenia, pričom jedinec v tom čase nepozoruje u seba žiadny príznak choroby). V tomto prípade je nutné do modelu zahrnúť ďalšiu triedu, tzv. triedu jedincov v latentnom štádiu choroby - ozn. $E(t)$ (z angl. *exposed* - vystavený nebezpečeniu choroby) [11].

Je potrebné dodať, že vyššie uvedené modely sú len zjednodušením skutočnosti a skutočnému priebehu choroby a epidémie. Každá choroba je jedinečná a vyžaduje si vlastné sústavy diferenciálnych rovníc, ktoré popisujú jej dynamiku [4],[5].

3.4. ĎALŠIE MODELY V SKRATKE



Obr. 3.4: Grafické znázornenie modelov SI, SIRS a SEIRS

V modeloch SIRS a SEIRS nám vystupujú nasledovné konštanty [10],[11]:

- ξ ... miera toho, ako sa uzdravení jedinci vracajú naspäť do triedy náchylných osôb v dôsledku straty imunity;
- σ ... miera inkubácie - miera toho, ako sa jedinci v latentnom období stanú infekčnými.

4. Modely venerických chorôb

4.1. Základný koncept

Sexuálne prenosné ochorenia (napríklad syfilis, kvapavka, AIDS) predstavujú celosvetový problém. Na rozdiel od bežných infekčných ochorení, tieto majú niektoré odlišné vlastnosti, napríklad [6], [4], [5]:

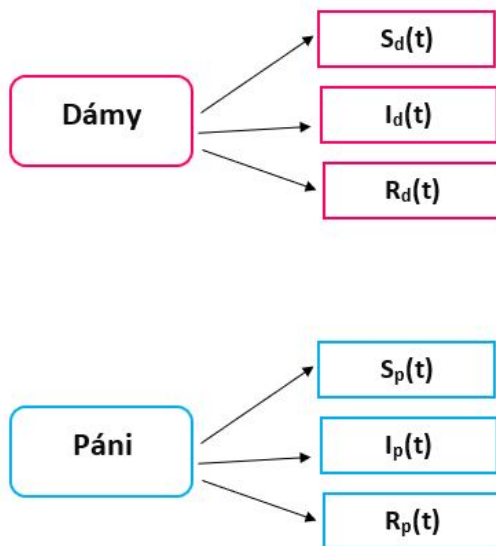
- ochorenia sú obmedzené len na sexuálne aktívnu časť populácie;
- prenášači choroby sú často asymptomatickí, tj. bez viditeľných prejavov choroby, častokrát až do neskorých štádií ochorenia;
- neposkytujú imunitu.

4.2. Popis modelu

Pri tvorbe tohto modelu budeme vychádzať z nasledovných predpokladov:

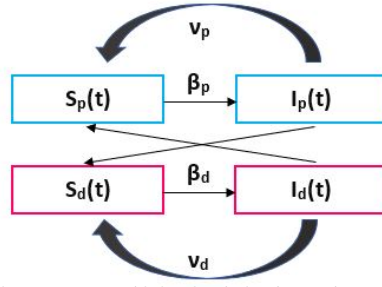
- heterosexuálny prenos choroby;
- rovnaké promiskuitné správanie žien aj mužov.

Nasledové grafy nám ilustrujú rozdelenie populácie do dvoch tried a ďalší graf charakterizuje základný krížový model.



Obr. 4.1: Rozdelenie populácie do troch tried

4.3. ANALÝZA MODELU



Obr. 4.2: Základný krížový model

V prípade, že je získaná imunita zanedbateľná, nemusíme uvažovať skupinu rezistentných osôb. Po vyliečení sa osoby vracajú naspäť do kategórie $S(t)$ zdravých a zároveň ohrozených jedincov.

Nasledovné 4 diferenciálne rovnice nám popisujú chovanie modelu podľa predošlej schémy základného krížového modelu [6]:

$$\frac{dS_p}{dt} = -\beta_p S_p I_d + \nu_p I_p \quad (4.1)$$

$$\frac{dI_p}{dt} = \beta_p S_p I_d - \nu_p I_p \quad (4.2)$$

$$\frac{dS_d}{dt} = -\beta_d S_d I_p + \nu_d I_d \quad (4.3)$$

$$\frac{dI_d}{dt} = \beta_d S_d I_p - \nu_d I_d, \quad (4.4)$$

kde $\beta_p, \nu_p, \beta_d, \nu_d$ sú kladné reálne konštanty.

Pričom platia počiatočné podmienky:

$$S_p(0) = S_{p0}; \quad I_p(0) = I_{p0}; \quad S_d(0) = S_{d0}; \quad I_d(0) = I_{d0}.$$

Ďalej predpokladáme, že:

$$S_p(t) + I_p(t) \equiv N_p = \text{konšt.} > 0;$$

$$S_d(t) + I_d(t) \equiv N_d = \text{konšt.} > 0.$$

4.3. Analýza modelu

Rovnice (4.1)-(4.4) sa dajú zredukovať na nasledovný tvar[6], [5], [4]:

$$\frac{dI_p}{dt} = \beta_p [N - I_p] I_d - \nu_p I_p \quad (4.5)$$

$$\frac{dI_d}{dt} = \beta_d [N - I_d] I_p - \nu_d I_d. \quad (4.6)$$

Rovnovážne body

Sústava predchádzajúcich dvoch rovníc má nasledujúce rovnovážne body:

$$I_{p1}^* = I_{d1}^* = 0; \quad I_{p2}^* = \frac{N_p N_d - \rho_p \rho_d}{N_d + \rho_p}; \quad I_{d2}^* = \frac{N_p N_d - \rho_p \rho_d}{N_p + \rho_d}, \quad (4.7)$$

kde označíme

$$\rho_p = \frac{\nu_p}{\beta_p}; \quad \rho_d = \frac{\nu_d}{\beta_d}. \quad (4.8)$$

Kladné rovnovážne stavy existujú len, keď je splnená prahová podmienka vzniku epidémie:

$$N_d N_p > \rho_p \rho_d.$$

Táto podmienka po úprave vyzerá nasledovne:

$$\frac{N_p N_d}{\rho_p \rho_d} = \left(\frac{\beta_p N_p}{\nu_p} \right) \left(\frac{\beta_d N_d}{\nu_d} \right) > 1. \quad (4.9)$$

Analýza stability rovnovážnych bodov

Linearizáciou systému rovníc (4.5) a (4.6) v okolí rovnovážneho stavu $I_{p1}^* = I_{d1}^* = 0$ dostávame (viď. kapitola 2) maticu dynamiky:

$$A = \begin{pmatrix} -\nu_p & \beta_p N_p \\ \beta_d N_d & -\nu_d \end{pmatrix}. \quad (4.10)$$

Jej vlastné čísla určíme ako korene charakteristickej rovnice

$$0 = \begin{vmatrix} -\nu_p - \lambda & \beta_p N_p \\ \beta_d N_d & -\nu_d - \lambda \end{vmatrix},$$

teda platí:

$$(-\nu_p - \lambda)(-\nu_d - \lambda) - \beta_p N_p \beta_d N_d = 0.$$

Charakteristická rovnica je teda tvaru:

$$\lambda^2 + \lambda(\nu_p + \nu_d) + \nu_p \nu_d - \frac{N_p N_d}{\rho_p \rho_d} \nu_p \nu_d = 0. \quad (4.11)$$

Diskriminant rovnice (4.11) sa rovná

$$D = (\nu_p + \nu_d)^2 + 4\nu_p \nu_d \left(\frac{N_p N_d}{\rho_p \rho_d} - 1 \right).$$

A vlastné čísla matice (4.10) sú:

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{-(\nu_p + \nu_d) \pm \sqrt{\left[(\nu_p + \nu_d)^2 + 4\nu_p \nu_d \left(\frac{N_p N_d}{\rho_p \rho_d} - 1 \right) \right]}}{2}.$$

4.3. ANALÝZA MODELU

Ak je splnená prahová podmienka $N_d N_p > \rho_p \rho_d$, tak vlastné čísla spĺňajú: $\lambda_1 < 0$ a $\lambda_2 > 0$ a bod $(0; 0)$ je nestabilný.

Ak nie je splnená prahová podmienka, tak vlastné čísla spĺňajú: $\lambda_1 < 0$ a $\lambda_2 < 0$ a bod $(0; 0)$ je stabilný. V tomto prípade kladný rovnovážny bod (I_{p2}^*, I_{d2}^*) neexistuje.

Keď kladný rovnovážny bod existuje (tzn. je splnená prahová podmienka), tak linearizácia sústavy rovníc (4.5) a (4.6) v okolí tohto rovnovážneho stavu vedie na nasledovnú maticu dynamiky:

$$A = \begin{pmatrix} -\nu_p - \beta_p I_{d2}^* & \beta_p N_p - \beta_p I_p \\ \beta_d N_d - \beta_d I_d & -\nu_d - \beta_d I_{p2}^* \end{pmatrix}. \quad (4.12)$$

Pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} -\nu_p - \beta_p I_{d2}^* - \lambda & \beta_p N_p - \beta_p I_p \\ \beta_d N_d - \beta_d I_d & -\nu_d - \beta_d I_{p2}^* - \lambda \end{vmatrix},$$

čo vedie na riešenie kvadratickej rovnice:

$$A\lambda^2 + B\lambda + C = 0, \quad (4.13)$$

kde konštanty A, B, C sú nasledujúce:

$$A = 1;$$

$$B = (\nu_p + \nu_d + \beta_p I_{d2}^* + \beta_d I_{p2}^*);$$

$$C = [\nu_d \beta_p I_{d2}^* + \nu_p \beta_d I_{p2}^* + \beta_p \beta_d (I_d N_p + I_p N_d) - \nu_p \nu_d - \beta_p \beta_d N_p N_d].$$

Následne použijeme RH kritérium (viď. kapitola 2) na výpočet znamienka reálnej časti vlastných čísel kvadratickej rovnice (4.13). Podľa toho kritéria platí, že v prípade kvadratickej rovnice stačí overiť, že ak $B > 0$ a $C > 0$, tak sú reálne časti oboch vlastných čísel záporné a rovnovážny bod (I_{p2}^*, I_{d2}^*) je stabilný.

Overenie $B > 0$:

Ako sme vyššie uviedli, pre konštantu B platí:

$$B = (\nu_p + \nu_d + \beta_p I_{d2}^* + \beta_d I_{p2}^*). \quad (4.14)$$

Dosadením rovnovážnych bodov I_{d2}^* a I_{p2}^* (viď 4.7) a výrazov (4.8) do rovnice (4.14) dostávame:

$$B = \rho_p \beta_p + \rho_d \beta_d + \beta_p I_{d2}^* + \beta_d I_{p2}^*. \quad (4.15)$$

Po úprave rovnice (4.15) dostávame:

$$B = \beta_p(\rho_p + I_{d2}^*) + \beta_d(\rho_d + I_{p2}^*).$$

Pretože je splnená prahová podmienka (4.9), tak platí, že výrazy v zátvorke sú väčšie ako nula, tým pádom platí aj, že $B > 0$.

Overenie $C > 0$:

Ako sme vyššie uviedli, pre konštantu C platí:

$$C = [\nu_d \beta_p I_{d2}^* + \nu_p \beta_d I_{p2}^* + \beta_p \beta_d (I_d N_p + I_p N_d) - \nu_p \nu_d - \beta_p \beta_d N_p N_d].$$

Ak dosadíme za ν_d a ν_p výrazy (4.8), dostaneme:

$$C = \beta_d \rho_d \beta_p I_{d2}^* + \beta_p \rho_p \beta_d I_{p2}^* + \beta_p \beta_d (I_d N_p + I_p N_d - N_p N_d) - \rho_p \beta_p \rho_d \beta_d.$$

Po vyňatí $\beta_d \beta_p$ dostávame:

$$C = \beta_d \beta_p (\rho_d I_{d2}^* + \rho_p I_{p2}^* + I_d N_p + I_p N_d - N_p N_d - \rho_p \rho_d).$$

Pretože platí prahová podmienka (4.9) a ďalej platí, že $I_{p2}^* > 0$ a $I_{d2}^* > 0$, s využitím, že $B > 0$ musí platiť, že $C > 0$.

Platí teda, že reálne časti oboch vlastných čísel sú záporné a rovnovážny bod $(I_{d2}^*; I_{p2}^*)$ je stabilný.

5. Modely šírenia AIDS v homosexuálnej populácii

5.1. AIDS a HIV

AIDS (z angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome) - syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti je infekčná choroba vírusového typu.

AIDS je charakteristický postupným oslabovaním imunitného systému, ktorého funkčnosť nakoniec poklesne tak, že sú mu nebezpečné aj také typy infekcií, ktoré sa u zdravého človeka vôbec nevyskytujú.

Pôvodcom choroby sú dva kmene vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV, z angl. *Human Immunodeficiency Virus*), patriace k retrovírusom - HIV-1 a HIV-2.

HIV sa prenáša pri styku telesných tekutín obsahujúcich vírusové častice darcu (krv, spermie) s krvným obehom príjemcu. K prenosu najčastejšie dochádza nechráneným pohlavným stykom a používaním spoločných injekčných striekačiek. Dnes už vďaka testom skoro vôbec nedochádza k infekcii transfúziou krvi. Najvhodnejšia ochrana proti šíreniu HIV je vyhýbanie sa náhodným pohlavným stykom. Vhodnou pomôckou proti šíreniu HIV a tiež proti nechcenému tehotenstvu je pánsky prezervatív. Proti nakazeniu prostredníctvom krvi je najdôležitejšie nepoužívať veci súvisiace s krvou, ktoré už použil niekto iný. Nebezpečenstvo sa môže objaviť aj pri dávaní piercingu a podobne. K prenosu vírusu HIV nedochádza bežným fyzickým kontaktom s infikovanou osobou, taktiež ho nemôže prenášať hmyz (napríklad komáre). Prítomnosť vírusu HIV v organizme je možné diagnostikovať pomocou krvných testov (napr. Western blot, ELISA). Najčastejšie sa zisťuje prítomnosť protilátok proti vírusu HIV v krvi. Pozitívny výsledok testu znamená, že organizmus proti vírusu vyrába protilátky a bol ním infikovaný. Protilátky sa však v dostatočnom množstve vytvoria až určitú dobu po nákaze. Počas tejto doby, tzv. imunologického okna dlhého tri týždne až šesť mesiacov, najčastejšie však 2 – 3 mesiace, nie je možné uvedeným spôsobom prítomnosť vírusu v tele zistiť.

Prvé príznaky HIV infekcie sú ľahko zameniteľné s chrípkovým ochorením a objavujú sa 2 až 3 týždne od infikovania. Avšak človek nakazený vírusom HIV nemusí mať dlhú dobu, napríklad niekoľko rokov, vôbec žiadne zdravotné problémy. Tomuto obdobiu sa hovorí bezpríznakové nosičstvo vírusu HIV. Už v tomto období môže nakazený človek preniesť infekciu na ďalšie osoby. Pritom sám vyzerá a cíti sa celkom zdravý. Len pri laboratórnom vyšetrení na prítomnosť HIV protilátok je u testovaného zistený pozitívny nález, človek je "HIV pozitívny". Podľa súčasných poznatkov nemožno s určitosťou povedať, či sa u všetkých HIV nakazených osôb ochorenie prejaví. U väčšiny z nich dôjde k rozvoju príznakov v priemere za 10 - 11 rokov po nakazení. Ako rýchlo alebo neskoro dôjde k rozvoju ochorenia AIDS ovplyvňuje celý rad faktorov, ako je pôvodná úroveň obranyschopnosti, životný štýl, vyrovnávanie sa so stresovými situáciami, výživové návyky a mnoho ďalších podmienok. Každé, i ľahké, ochorenie predstavuje pre organizmus záťaž. K prepuknutiu choroby AIDS zo štádia HIV positivity môže tiež prispieť tzv. reinfekcia, teda príjem ďalšej dávky vírusu do organizmu [13].

5.2. Model šírenia AIDS

S modelom AIDS je spojených viacero nejasností a vlastností, ktoré sa týkajú tohto ochorenia, napríklad [6], [5]:

- latentná dĺžka je nejasná (môžu to byť mesiace, roky);
- sociálne tabu pri získavaní nových informácií a dát potrebných na výskum.

Model je založený na predpoklade, že do populácie prichádza z vonkajšieho prostredia množstvo B nových (doteraz zdravých) jedincov.

Nech $X(t)$ predstavuje počet zdravých osôb, $Y(t)$ predstavuje počet infikovaných osôb, $A(t)$ počet ľudí, majúcich AIDS a $Z(t)$ udáva počet séropozitívnych osôb.

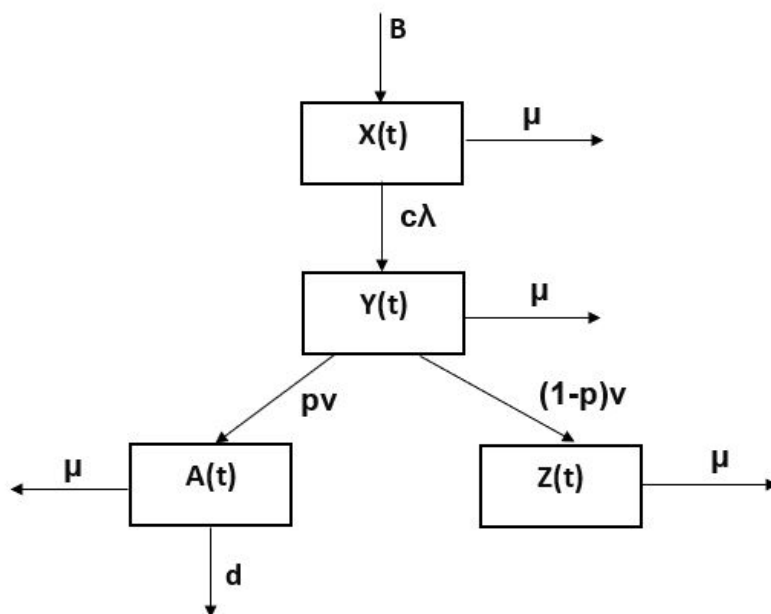
Úmrtnosť nespôsobená chorobou AIDS vyjadruje rýchlostná konštanta μ .

Úmrtnosť spôsobená chorobou vyjadruje rýchlostná konštanta d (typicky je doba choroby $1/d$ približne 9 až 12 mesiacov).

Nasledovný graf (tzv. postupný graf) popisuje modelovú situáciu.

POZNÁMKA:

Je to tzv. *Andersenov model*, z roku 1986 - popisuje vývoj epidémie AIDS v homosexuálnej populácii. Je to jeden z prvých modelov tejto epidémie [6].



Obr. 5.1: Andersenov model

5.2. MODEL ŠÍRENIA AIDS

Popis modelu

Nasledovné nelineárne diferenciálne rovnice popisujú model šírenia AIDS:

$$\frac{dX}{dt} = B - \mu X - \lambda cX \quad (5.1)$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda cX - (\nu + \mu)Y \quad (5.2)$$

$$\frac{dA}{dt} = p\nu Y - (d + \mu)A \quad (5.3)$$

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - p)\nu Y - \mu Z. \quad (5.4)$$

Naviac predpokladáme, že:

$$X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t) \equiv N = \text{konšt.} > 0. \quad (5.5)$$

Ak dosadím rovnice (5.1) až (5.4) do rovnice (5.5), tak po úprave dostávame výraz charakterizujúci zmenu celkovej populácie:

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu X - dA. \quad (5.6)$$

Vysvetlenie konštánt:

B ... noví náchylní (doteraz zdraví) jedinci;

μ ... úmrtnosť nespôsobená chorobou AIDS;

d ... úmrtnosť spôsobená chorobou;

λ ... pravdepodobnosť získania infekcie od partnera ($\lambda = \beta Y / N$);

β ... pravdepodobnosť prenosu vírusu;

c ... počet sexuálnych partnerov;

p ... časť séropozitívnych osôb, ktoré sú taktiež infekčné;

ν ... rýchlostná konštanta prepuknutia záverečného štádia choroby (jej prevrátená hodnota je rovná inkubačnej dobe choroby).

Parameter λ má presnejšiu hodnotu: $\lambda = \frac{\beta Y}{X+Y+Z}$ ale pre hodnotu A platí: $A \ll N$.

Stanovenie prahovej podmienky choroby

Epidémia vzniká, ak je základný reprodukčný pomer (prahová podmienka) $R_0 > 1$.

Na počiatku sledovania platí, že počet zdravých osôb $X(t)$ je rovný celkovému počtu osôb $N(t)$ (v čase $t = 0$), takže platí:

$$X(0) = N(0).$$

Tým pádom môžeme rovnicu (5.2) prepísať na tvar (pri podmienke $t = 0$):

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\beta c X}{N} Y - (\nu + \mu) Y = (\beta c - \nu - \mu) Y. \quad (5.7)$$

5. MODELÝ ŠÍRENIA AIDS V HOMOSEXUÁLNEJ POPULÁCII

Výraz μ môžeme v predošlej rovnici zanedbať (pretože $\nu \gg \mu$, resp. $1/\nu \ll 1/\mu$), kde: $1/\nu$ je inkubačná doba a $1/\mu$ je očakávaná dĺžka života zdravých osôb.

Rovnicu (5.7) potom je možné aproximovať rovnicou

$$\frac{dY}{dt} = (\beta c - \nu)Y = \nu(R_0 - 1)Y, \quad (5.8)$$

kde $R_0 = \frac{\beta c}{\nu}$.

Riešením rovnice (5.8) je

$$Y(t) = Y(0)e^{\nu(R_0-1)t} = Y(0)e^{rt}, \quad (5.9)$$

kde

Y_0 ... počiatočná hodnota infikovaných jedincov;

$r = \nu(R_0 - 1)$... skutočná miera rastu.

Ak do rovnice (5.3) dosadíme za Y výraz (5.9) dostaneme rovnicu

$$\frac{dA}{dt} = p\nu Y(0)e^{rt} - (d + \mu)A. \quad (5.10)$$

Na začiatku epidémie platí: $A(0) = 0$ (na úplnom začiatku nemáme žiadneho infikovaného) a riešením rovnice (5.10) je

$$A(t) = p\nu Y(0) \frac{e^{rt} - e^{-(d+\mu)t}}{r + d + \mu}. \quad (5.11)$$

Rovnovážne body

Na získanie rovnovážnych bodov položíme vždy pravé strany rovníc (5.1) až (5.4) rovné nule, a po dosadení hodnoty $\beta Y/N$ namiesto λ dostaneme:

$$B - \mu X - \frac{\beta Y}{N} cX = 0 \quad (5.12)$$

$$\frac{\beta Y}{N} cX - (\nu + \mu)Y = 0 \quad (5.13)$$

$$p\nu Y - (d + \mu)A = 0 \quad (5.14)$$

$$(1 - p)\nu Y - \mu Z = 0. \quad (5.15)$$

5.2. MODEL ŠÍRENIA AIDS

Postupne si rovnice (5.12) - (5.15) upravujeme:

$$\begin{aligned}X\left(\frac{B}{X} - \mu - \frac{c\beta Y}{n}\right) &= 0 \\Y\left(\frac{c\beta X}{N} - \nu - \mu\right) &= 0 \\A\left(\frac{p\nu Y}{A} - d - \mu\right) &= 0 \\Z\left(\frac{(1-p)\nu Y}{Z} - \mu\right) &= 0.\end{aligned}$$

Po začiatku epidémie sa populácia vyvíja do rovnovážneho stavu daného rovnicami:

$$\begin{aligned}X^* &= \frac{(\nu + \mu)N^*}{c\beta}; \\Y^* &= \frac{(d + \mu)(B - \mu N^*)}{p\nu d}; \\Z^* &= \frac{(1-p)(d + \mu)(B - \mu N^*)}{pd\mu}; \\A^* &= \frac{B - \mu N^*}{d}.\end{aligned}$$

Stabilita rovnovážnych bodov

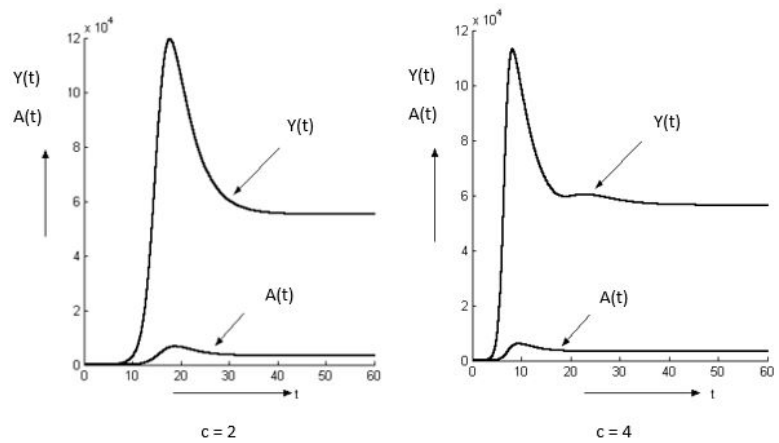
Ak linearizujeme popis chovania systému v okolí rovnovážneho stavu, ide ukázať, že stavové premenné (X, Y, Z, A) smerujú k tlmeným osciláciám k ustálenému stavu (X^*, Y^*, Z^*, A^*) s periódou závislou na parametroch modelu, ktorá je pre reálne parametre 30 až 40 rokov dlhá [6].

5.2.1. Konkrétna realizácia modelu AIDS

Konkrétna realizácia vyššie popísaného modelu AIDS bola uskutočnená pre dáta získané experimentálne, ktoré popisovali šírenie a vývoj AIDS v skupine bisexuálnych a homosexuálnych mužov (1978 - 1985, San Francisko). Hodnoty parametrov boli nasledovné [6]:

$$\begin{aligned}B &= 13333 \text{ rok}^{-1} \\ \nu &= 0,2 \text{ rok}^{-1} \\ \beta &= 0,5 \text{ rok}^{-1} \\ \mu &= 0,03125 \text{ rok}^{-1} \\ c &= 2 \\ p &= 0,3 \\ d &= 1 \text{ rok}^{-1} \\ X(0) &= 100000; Y(0) = 1; A(0) = 1; Z(0) = 0, N(0) = 100000\end{aligned}$$

5. MODELÝ ŠÍRENIA AIDS V HOMOSEXUÁLNEJ POPULÁCII



Obr. 5.2: Konkrétna realizácia modelu AIDS

Napriek tomu, že model bol jednoduchý, tak jeho výsledky sú zrovnateľné so skutočnosťou.

6. Najjednoduchší model HIV spojený s liečbou

Popis modelu

Nasledovná rovnica popisuje chovanie množstva vírusu HIV po tom ako pacient podstúpil liečbu.

$$\frac{dV}{dt} = P - cV. \quad (6.1)$$

Vysvetlenie konštánt a neznámych:

P ... funkcia popisujúca rýchlosť vírusovej produkcie;

c ... konštanta, ktorú nazývame tzv. čistiaca rýchlosť zbavenia sa vírusu;

V ... množstvo vírusu.

Rýchlosť vírusovej produkcie kladieme rovnú nule, ak liečba úplne zablokuje produkciu vírusu.

Tým pádom ak $P = 0$, tak rovnica (6.1) prejde na tvar:

$$\frac{dV}{dt} = -cV. \quad (6.2)$$

Riešenie

Riešením diferenciálnej rovnice (6.2) je:

$$V(t) = V_0 e^{-ct}. \quad (6.3)$$

Z rovnice (6.3) je vidieť, že množstvo vírusu klesá exponenciálne.

V_0 značí počiatočnú podmienku pre $t = 0$ ($V(0) = V_0$).

Pred začiatkom terapie bol pacient v tzv. kvázi-stabilnom stave, čo značí, že:

$$V = \text{konšt.} \Rightarrow \frac{dV}{dt} = 0.$$

Potom by sme mohli vypočítať (ak vieme konštantu c a V_0) vírusovú produkciu P pred zahájením liečebnej terapie, vznikne nám výraz:

$$P = cV_0.$$

Záver

V tomto modeli sme ale predpokladali, že použijeme pre pacientov tzv. *perfektnú liečebnú terapiu*. Napriek tejto jednoduchosti nám model podáva dostatočne dobré informácie, ktoré sú základom pre ďalšie modely [1], [6].

7. Ďalšie modely zahrňujúce vírusovú produkciu

7.1. Základný model

Vírus HIV infikuje bunky, ktoré nesú proteín CD4 buniek. Hlavným cieľom infekcie HIV je CD4+ bunka (ozn. pre jednoduchosť T) [1], [6].

Popis modelu

Model popisujúci dynamiku T buniek je nasledovný:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T. \quad (7.1)$$

Vysvetlenie konštánt a neznámych:

T ...počet neinfikovaných buniek;

s ... rýchlostná konštanta - rýchlosť, ktorou sú vytvárané nové T bunky;

p ... maximálna miera proliferácie bunky (proliferácia = rozmnožovanie buniek);

T_{max} ... maximálne množstvo T buniek, pri ktorom už nenastáva proliferácia;

d_τ ... úmrtnosť bunky na jednu T bunku.

Rovnovážne stavy

Rovnica (7.1) má jeden rovnovážny bod, ktorý v nasledujúcom odstavci vyriešime.

Najprv položíme pravú stranu rovnice (7.1) rovnú nule

$$s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T = 0,$$

a následne upravíme:

$$\frac{pT^2}{T_{max}} - T(p - d_\tau) - s = 0. \quad (7.2)$$

Rovnicu (7.2) riešime ako klasickú kvadratickú rovnicu a pre rovnovážny bod T^* platí:

$$T^* = \frac{T_{max}}{2p} \left[(p - d_\tau) \pm \sqrt{(p - d_\tau)^2 + \frac{4ps}{T_{max}}} \right]. \quad (7.3)$$

Analýza stability

Pomocou RH kritéria overíme stabilitu tohto bodu.

Rovnicu (7.2) prepíšme na tvar

$$T^2 + T \frac{(d_\tau - p)T_{max}}{p} - s \frac{T_{max}}{p} = 0. \quad (7.4)$$

7.2. MODIFIKOVANÝ MODEL

Označme si:

$$a_1 = \frac{(d_\tau - p)T_{max}}{p};$$

$$a_2 = -s \frac{T_{max}}{p}.$$

Platí, že: $a_1 > 0$ a $a_2 < 0$, tým pádom je rovnovážny bod T^* podľa RH kritéria nestabilný.

7.2. Modifikovaný model

Predchádzajúci model mierne zmodifikujeme. Predpokladáme, že infekcia spôsobená vírusom V interaguje s neinfikovanými bunkami T , a tým spôsobuje stratu T buniek. Strata T buniek je úmerná výrazu $-kVT$. Zatiaľ čo vírus V spôsobí v opačnom prípade zase nárast infikovaných buniek $\bar{T}$ rýchlosťou kVT [1].

Popis modelu

Nasledovné nelineárne diferenciálne rovnice popisujú zmodifikovaný model:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_\tau T - kVT \quad (7.5)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = kVT - \delta \bar{T} \quad (7.6)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta \bar{T} - cV. \quad (7.7)$$

Vysvetlenie konštánt a neznámych:

k ... miera infekcie;

δ ... úmrtnosť na jednu $\bar{T}$ bunku;

N ... celkový počet vírusových častíc produkovaných bunkou.

Ďalej platia nasledovné vzťahy:

- priemerná životnosť infikovanej bunky: $\frac{1}{\delta}$.
- priemerná miera produkcie viriónu: $\pi = N\delta$.

Analýza

Analýzu modelu spravíme za dvoch predpokladov.

1. Pred začatím liečby predpokladáme, že:

- vírusová koncentrácia sa nemení, je konštantná, tj. $V = \text{konšt.} \Rightarrow \frac{dV}{dt} = 0$;
- počet infikovaných buniek sa nemení, je konštantný, tj. $\bar{T} = \text{konšt.} \Rightarrow \frac{d\bar{T}}{dt} = 0$.

7. ĎALŠIE MODELY ZAHŔŇUJÚCE VÍRUSOVÚ PRODUKCIU

Takže platia nasledovné vzťahy:

$$\frac{dV}{dt} = 0 \Rightarrow N\delta\bar{T}_0 = cV_0. \quad (7.8)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = 0 \Rightarrow kV_0T_0 = \delta\bar{T}. \quad (7.9)$$

Do rovnice (7.8) namiesto výrazu $\delta\bar{T}_0$ dosadíme z rovnice (7.9) výraz kV_0T_0 .

Vznikne nám tak rovnica a po malej úprave dostávame tvar:

$$NkT_0 = c. \quad (7.10)$$

2. Teraz sa budeme zaoberať situáciou, v ktorej je $T = \text{konšt.} = T_0$ a infikované bunky ($\bar{T}$) a množstvo vírusu (V) sa menia v závislosti, ktorú popisujú diferenciálne rovnice (7.6) a (7.7).

Z rovníc (7.6) a (7.7) si zostavíme maticu dynamiky:

$$A = \begin{pmatrix} -\delta & kT_0 \\ \delta N & -c \end{pmatrix},$$

a pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} -\delta - \lambda & kT_0 \\ \delta N & -c - \lambda \end{vmatrix}.$$

Zostavíme si charakteristickú rovnicu:

$$(-\delta - \lambda)(-c - \lambda) - (kT_0N\delta) = 0.$$

Ktorá jednoduchou úpravou prejde na tvar:

$$\lambda^2 + \lambda(\delta + c) + \delta(c - kT_0N) = 0.$$

Pre jej vlastné čísla predošlej rovnice platí:

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{-(\delta + c) \pm \sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - kT_0N)}}{2}.$$

Záver

Ak $c < NkT_0$ potom:

- $\lambda_1 > 0$ a $\lambda_2 < 0$;
- sústava je nestabilná;
- vírusová koncentrácia bude rásť - vírus nevyhynie.

7.2. MODIFIKOVANÝ MODEL

Ak $c > NkT_0$ potom:

- $\lambda_1 < 0$ a $\lambda_2 < 0$;
- sústava je stabilná;
- vírusová koncentrácia nebude rásť - vírus vyhynie.

ak $c = NkT_0$ potom:

- $\lambda_1 = -(\delta + c)$ a $\lambda_2 = 0$;
- sústava nie je asymptoticky stabilná.

V ďalšej kapitole budeme skúmať narušenie tohto dvoj-rozmerného systému. Narušenie bude spôsobené tým, že aplikujeme liečebnú terapiu s takými liekmi, ktoré výrazne ovplyvňujú replikáciu vírusov.

8. Modely s liečebnou terapiou

8.1. Biologický úvod

HIV je RNA vírus, ktorý spôsobuje úbytok obranyschopnosti organizmu. Posledné štádium HIV infekcie sa označuje chorobou AIDS.

HIV a ochorenie AIDS nie je možné vyliečiť. Dajú sa ale zmierniť ich príznaky. Cieľom liečebnej terapie je potlačiť rozmnožovanie vírusu a tým spomaliť úplne poškodenie imunity organizmu.

Na liečbu sa najčastejšie používajú:

- blokátory reverznej transkriptízy (RT);
- inhibítory proteázy.

Používaním kombinácie liekov sa môže človek dožiť bežnej dĺžky života. Kombinovaná antiretrovirálna liečba patrí v súčasnosti za najdôležitejší pokrok v histórii liečby AIDS [12].

8.2. Liečba RT inhibítormi

Základný model popísaný v podkapitole 7.2 bol nasledovný:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T - kVT \quad (8.1)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = kVT - \delta\bar{T} \quad (8.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta\bar{T} - cV. \quad (8.3)$$

RT inhibítory blokujú infekciu, tým pádom redukujú konštantu k (miera infekcie). Ak predpokladáme v tomto modeli dokonalý inhibítory, tak konštantu k položíme rovnú nule ($k = 0$).

Vznikne nám nasledovný model [1], [6]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T \quad (8.4)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = -\delta\bar{T} \quad (8.5)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta\bar{T} - cV. \quad (8.6)$$

Rovnice (8.4) - (8.6) už nezávisia na dynamickom parametre k . Navyše podľa vyššie uvedeného predpokladu sa množstvo T buniek sa vráti do stavu pred infekciou ($T \equiv \text{konšt.} =$

8.2. LIEČBA RT INHIBÍTORMI

T_0). Infikované bunky (ozn. $\bar{T}$) sa už viac negenerujú a ich počet klesá exponenciálne. Z riešenia rovnice (8.5) platí teda, že:

$$\bar{T}(t) = \bar{T}_0 e^{-\delta t}.$$

Množstvo vírusu (ozn. V) sa tiež rozpadne a to dvojitým exponenciálnym poklesom, z riešenia rovnice (8.6) platí teda, že:

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta\bar{T}_0}{c - \delta}(e^{-\delta t} - e^{-ct}).$$

RT inhibítory sú ale v skutočnosti nedokonalé ($k \neq 0$), preto si popíšeme model, ktorý lepšie zodpovedá skutočnosti a rovnice (8.1) až (8.3) zmodifikujeme:

Popis modelu

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T - (1 - \eta_{RT})kVT \quad (8.7)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT})kVT - \delta\bar{T} \quad (8.8)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta\bar{T} - cV. \quad (8.9)$$

Konštanta η_{RT} sa nazýva efektivita RT inhibítorov a platí, že: $\eta_{RT} \in \langle 0; 1 \rangle$.

- ak $\eta_{RT} = 1$ potom model charakterizuje popis liečenia so 100% inhibítorom - model (8.4) až (8.6);
- ak $\eta_{RT} = 0$ potom model sa zmení na typ modelu bez liečenia inhibítoru - model (8.1) až (8.3).

Predpokladáme, že ihneď po začatí terapie sa populácia T buniek nemení ($T \equiv \text{konšt.} = T_0$) a tým pádom prejdú rovnice (8.8) a (8.9) na nehomogénne lineárne diferenciálne rovnice a analyzujeme ich nasledovne.

Analýza stability

Z rovníc (8.8) a (8.9) si zostavíme maticu dynamiky:

$$A = \begin{pmatrix} -\delta & (1 - \eta_{RT})kT_0 \\ \delta N & -c \end{pmatrix},$$

a pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} -\delta - \lambda & (1 - \eta_{RT})kT_0 \\ \delta N & -c - \lambda \end{vmatrix}.$$

Zostavíme si charakteristickú rovnicu:

$$(-\delta - \lambda)(-c - \lambda) - [(1 - \eta_{RT})kT_0N\delta] = 0,$$

ktorá jednoduchou úpravou prejde na tvar:

$$\lambda^2 + \lambda(\delta + c) + \delta [c - (1 - \eta_{RT})kT_0N] = 0. \quad (8.10)$$

Riešime charakteristickú rovnicu (8.10) a pre jej korene platí:

$$\lambda_1, \lambda_2 = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta [c - (1 - \eta_{RT})kT_0N]}. \quad (8.11)$$

Predpokladali sme, že pacient bol v kvázi ustálenom stave pred liečbou, potom podľa rovnice (7.10) platí, že:

$$NkT_0 = c. \quad (8.12)$$

Rovnicu (8.11) pre výpočet vlastných čísel potom môžeme prepísať na zjednodušený výraz:

$$\lambda_1, \lambda_2 = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta c\eta_{RT}}.$$

Záver

Pretože $(\delta + c)^2 > 4\delta c\eta_{RT}$, tak obe vlastné čísla sú reálne, a navyše záporné. Platí teda, že sústava je asymptoticky stabilná (vzhľadom k jej linearite je aj každé jej riešenie asymptoticky stabilné).

Ďalej overíme stabilitu aj pomocou RH kritéria.

Vychádzame z rovnice (8.10). Označme si:

$$a_1 = \delta + c;$$

$$a_2 = \delta [c - (1 - \eta_{RT})kT_0N], \text{ kde } kT_0N = c.$$

Vidíme, že $a_1 > 0$, treba overiť a_2 .

Úpravou dostávame:

$$a_2 = \eta_{RT}\delta c.$$

Pretože $\eta_{RT} \in \langle 0, 1 \rangle$, tak platí, že $a_2 > 0$.

Na záver z tejto úvahy plynie, že sústava rovníc (8.8)-(8.9) je asymptoticky stabilná (a vzhľadom k jej linearite je každé riešenie asymptoticky stabilné) a vírusová koncentrácia nebude rásť.

8.3. Liečba inhibítormi proteázy

Inhibítory proteázy spôsobujú, že bunky, ktoré sú infikované tak produkujú virióny, ktoré napriek infekčnosti bunky zostávajú neinfekčné [1], [6].

8.3. LIEČBA INHIBÍTORMI PROTEÁZY

Pri liečbe inhibítora proteázy rozlišujeme 2 typy vírusových častíc:

- neinfekčné virióny - ozn. V_{NI} ;
- infekčné virióny - ozn. V_I .

Pre celkový počet vírusov platí: $V = V_{NI} + V_I$.

Popis modelu

Po tom, ako použijeme na liečbu inhibítor so 100% účinnosťou, rovnice modelu vyzerajú nasledovne:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_\tau T - kV_I T \quad (8.13)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = kV_I T - \delta\bar{T} \quad (8.14)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -cV_I \quad (8.15)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta\bar{T} - cV_{NI}. \quad (8.16)$$

Hneď po začatí terapie platí, že:

- $T \equiv \text{konšt.} = T_0$;
- $V_I(0) = V_0 \Rightarrow V_I(t) = V_0 e^{-ct}$.

Ak nahradíme v rovnici (8.14) výraz V_I výrazom $V_0 e^{-ct}$, dostaneme nehomogénnu lineárnu diferenciálnu rovnicu, ktorej riešením je:

$$\bar{T}(t) = \bar{T}(0)e^{-\delta t} + \frac{1}{\delta - c} kV_0 T_0 (e^{-ct} - e^{-\delta t}). \quad (8.17)$$

Úpravou ($\bar{T}(0) = kV_0 T_0 / \delta$) prechádza rovnica (8.17) na tvar:

$$\bar{T}(t) = kV_0 T_0 \left[\frac{1}{\delta} \left(\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{c - \delta} \right) \right]. \quad (8.18)$$

Dosadením výrazu (8.18) do rovnice (8.16) dostávame ďalšiu nehomogénnu lineárnu diferenciálnu rovnicu, ktorej riešenie je:

$$V_{NI}(t) = \frac{cV_0}{c - \delta} \left[\frac{c}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right].$$

Pre celkový počet vírusovej populácie platí:

$$V(t) = V_{NI}(t) + V_I(t).$$

Po dosadení dostávame:

$$V(t) = \frac{cV_0}{c-\delta} \left[\frac{c}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right] + V_0 e^{-ct}.$$

Inhibítory proteázy, rovnako ako aj RT inhibítory nie sú dokonalé. Preto si rovnice (8.13) až (8.16) zmodifikujeme a zohľadníme v nich efektivitu (ozn. η_{PI}) inhibítorov proteázy.

Popis modelu

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_\tau T - kV_I T \quad (8.19)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = kV_I T - \delta \bar{T} \quad (8.20)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI}) N \delta \bar{T} - cV_I \quad (8.21)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI} N \delta \bar{T} - cV_{NI}. \quad (8.22)$$

Analýza stability

Tento model analyzujeme za predpokladu, že $T \equiv \text{konšt.} = T_0$.

Zostavíme si maticu dynamiky:

$$A = \begin{pmatrix} -\delta & kT_0 & 0 \\ \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c & 0 \\ \delta N\eta_{PI} & 0 & -c \end{pmatrix}, \quad (8.23)$$

a pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} -\delta - \lambda & kT_0 & 0 \\ \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c - \lambda & 0 \\ \delta N\eta_{PI} & 0 & -c - \lambda \end{vmatrix}.$$

Zostavíme si charakteristickú rovnicu:

$$(-\delta - \lambda)(-c - \lambda)(-c - \lambda) - [kT_0 N \delta (1 - \eta_{PI})(-c - \lambda)] = 0.$$

Predošlá charakteristická rovnica postupnými úpravami prejde na tvar:

$$(-c - \lambda) [(-\delta - \lambda)(-c - \lambda) - (kT_0 N \delta (1 - \eta_{PI}))].$$

Po následnej úprave ($c = kT_0 N$) dostávame finálny tvar pre charakteristickú rovnicu:

$$(-c - \lambda) [\lambda^2 + \lambda(\delta + c) + \delta c \eta_{PI}] = 0.$$

Pre vlastné čísla matice dynamiky (8.23) platí:

8.4. KOMBINOVANÁ LIEČEBNÁ TERAPIA

$$\lambda_1 = -c;$$
$$\lambda_2, \lambda_3 = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta c\eta_{PI}}.$$

Záver

Vidíme, že $\lambda_1 < 0$ a keďže výraz $(\delta + c)^2 > 4\delta c\eta_{PI}$ môžeme na záver usúdiť, že aj $\lambda_2 < 0$ a $\lambda_3 < 0$.

Plynie z toho, že sústava je stabilná a vírus sa postupne stráca.

Analogicky sa ukáže, že aj pomocou RH kritéria platí, že vlastné čísla sú obe reálne a záporné.

Ak budeme viac obecnější a budeme predpokladať, že pacient hneď po začatí liečby nie je v kvázi ustálenom stave, tak $c \neq kT_0N$.

Tento predpoklad nám dáva obecnější tvar charakteristickej rovnice, ktorej vlastné hodnoty sú:

$$\lambda_1 = -c;$$
$$\lambda_2, \lambda_3 = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta - c)^2 + 4(1 - \eta_{PI})NkT_0\delta}.$$

Ak $c = NkT_0(1 - \eta_{PI})$ alebo $\eta_{PI} = 1 - \frac{c}{NkT_0}$, tak pre tieto stavy dochádza k rozdeleniu intervalu stability.

- AK $\eta_{PI} > 1 - \frac{c}{NkT_0}$ potom sú všetky vlastná čísla záporné a tým pádom sa vírus postupne stráca.
- AK $\eta_{PI} < 1 - \frac{c}{NkT_0}$ potom liečba nie je účinná a vírus naďalej rastie.

8.4. Kombinovaná liečebná terapia

Antiretrovirálne lieky sú účinným nástrojom pri liečbe infekcie HIV. Keď sa niekoľko liečiv (obyčajne 2 až 4) užíva v kombinácii, tak tento postup nazývame vysoko-aktívna antiretrovirálna terapia (z angl. *HAART* - Highly Active Antiretroviral Therapy).

Hlavným cieľom liečby je zastavenie reprodukcie vírusu. Krátky životný cyklus vírusu HIV (1,5 dňa) má za následok, že vírus mutuje vysokým tempom a výsledkom je postupná genetická rôznorodosť HIV. Čím je viac týchto vírusových kópií (modifikácií), tak tým je väčšia pravdepodobnosť, že sa objaví rezistencia na antiretrovirálne lieky.

Vtedy je potrebná *HAART*, ktorá tým, že používa kombináciu liečiv (tzv. *dvojitý koktejl*), tak pomáha bojovať proti rezistencii (blokuje určité kroky pri množení HIV). Ak sa

vyskytne mutácia, ktorá je odolná na jeden typ lieku, tak ten ďalší liek potláča jej reprodukciu. Jeden typ liekov však nedokáže potlačiť na dlhšiu dobu vírus, preto sa používa táto kombinovaná liečba.

Avšak táto terapia má aj svoju temnú stránku a to je nákladná terapia, ktorú si mnoho ľudí s týmto ochorením nemôže dovoliť.

Pozn.: V celej tejto podkapitole sa opieram o poznatky [12], [6], [1].

8.4.1. Popis modelu

Nasledovný nelineárny model obsahuje rovnice dynamiky pre neinfikované bunky (ozn. T), infikované bunky (ozn. $\bar{T}$), infekčné vírusy (ozn. V_I) a neinfekčné vírusy (ozn. V_{NI}) [6], [1]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_\tau T - kV_I T \quad (8.24)$$

$$\frac{d\bar{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT}) kV_I T - \delta \bar{T} \quad (8.25)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI}) N \delta \bar{T} - cV_I \quad (8.26)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI} N \delta \bar{T} - cV_{NI}. \quad (8.27)$$

Vysvetlenie konštánt:

- s ... rýchlosť vytvorenia novej bunky;
- p ... maximálna miera proliferácie (= rozmnožovanie) bunky;
- T_{max} ... maximálne množstvo T -buniek, pri ktorom už nenastáva proliferácia;
- d_τ ... úmrtnosť na jednu neinfikovanú bunku;
- δ ... úmrtnosť na jednu infikovanú bunku;
- η_{RT} ... efektivita RT inhibítora;
- η_{PI} ... efektivita inhibítora proteázy;
- k ... miera infekcie;
- c ... "čistiaca" rýchlosť zbavenia sa vírusu.

8.4.2. Analýza modelu

Model (8.24) - (8.27) má dva rovnovážne stavy:

- *neinfikovaný stav* (neobsahuje žiadne vírusy ani infikované bunky), tj. $V_I \equiv 0, \bar{T} \equiv 0$;
- *infikovaný stav*.

Neinfikovaný stav

Model má jeden neinfikovaný stav $(T_1^*; 0; 0; 0)$.

8.4. KOMBINOVANÁ LIEČEBNÁ TERAPIA

Hodnotu T_1^* sme pritom získali ako koreň rovnice

$$s + pT - \frac{pT^2}{T_{max}} - d_\tau T = 0.$$

Z predošlej rovnice si vyjadríme neznámu T a dostávame neinfikovaný stav (platí naviac, že $T_1^* \geq 0$):

$$T_1^* = \frac{T_{max}}{2p} \left((p - d_\tau) + \sqrt{(p - d_\tau)^2 + \frac{4ps}{T_{max}}} \right). \quad (8.28)$$

Neinfikovaný stav - stabilita

Matica dynamiky pre tento stav získaná z modelu (8.24) - (8.27) je nasledovná:

$$A = \begin{pmatrix} p(1 - \frac{2T_1^*}{T_{max}}) - d_\tau & 0 & -kT_1^* & 0 \\ 0 & -\delta & kT_1^*(1 - \eta_{RT}) & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c \end{pmatrix},$$

a pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} \left[p(1 - \frac{2T_1^*}{T_{max}}) - d_\tau \right] - \lambda & 0 & -kT_1^* & 0 \\ 0 & -\delta - \lambda & kT_1^*(1 - \eta_{RT}) & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c - \lambda & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c - \lambda \end{vmatrix}.$$

Pomocou Laplaceovho rozvoju determinantu a riešením vzniknutej charakteristickej rovnice 4. stupňa sme vypočítali nasledovné vlastné čísla:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= p(1 - \frac{2T_1^*}{T_{max}}) - d_\tau; \\ \lambda_2, \lambda_3 &= -\frac{c + \delta}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(c + \delta)^2 - 4\delta c + 4\delta kT_1^* N(1 - \eta_{PI})(1 - \eta_{RT})}; \\ \lambda_4 &= -c. \end{aligned}$$

Súčin $(1 - \eta_{PI})(1 - \eta_{RT})$ môžeme nahradiť výrazom $(1 - \eta_c)$, kde konštanta η_c sa označuje ako celková efektivita kombinovanej liečby.

Následne overíme stabilitu modelu: ak platí, že všetky vlastné hodnoty sú záporné, tak model je asymptoticky stabilný.

- Overenie $\lambda_1 < 0$:

$$p(1 - \frac{2T_1^*}{T_{max}}) - d_\tau < 0 \Leftrightarrow p - \frac{p2T_1^*}{T_{max}} - d_\tau < 0 \Rightarrow$$

$$T_1^* > \frac{(p - d_\tau)T_{max}}{2p}. \quad (8.29)$$

Nerovnosť (8.29) je jasná z rovnice (8.28) a platí, že $\lambda_1 < 0$.

- Overenie $\lambda_2 < 0$:

$$-\frac{c+\delta}{2} + \frac{1}{2}\sqrt{(c+\delta)^2 - 4\delta c + 4\delta k T_1^* N(1 - \eta_c)} < 0 \Leftrightarrow$$

$$-4\delta c + 4\delta k T_1^* N(1 - \eta_c) < 0.$$

Postupnými úpravami dostaneme tvar:

$$\eta_c > 1 - \frac{c}{NkT_1^*}. \quad (8.30)$$

- Overenie $\lambda_3 < 0$ a $\lambda_4 < 0$ nie je potrebné, ich zápornosť je jasná.

Podľa predpokladu $T = T_0$ (ustálený stav pred liečbou) platí, že $c = NkT_0$. A ak napr. použijeme len liečbu inhibítorom proteázy ($\eta_{RT} = 0$) potom (podľa rovnice (8.30)) platí:

$$\eta_{PI} > 1 - \frac{T_0}{T_1^*}.$$

POZNÁMKA:

Počet T -buniek u zdravého človeka je približne $1000/\text{mm}^3$, z toho plynie, že $T_1^* = 1000/\text{mm}^3$. Predpokladáme, že chorý pacient má počet zdravých buniek napr. $T_0 = 200/\text{mm}^3$. Z toho dôvodu potrebujeme efektivitu liečby až vyše 80%. Ak by sme predpokladali, že pacient má $T_0 = 500/\text{mm}^3$ tak potrebuje efektivitu liečby len okolo 50%. Preto je veľmi dôležité začať včasnú liečbu.

Infikovaný stav

Model (8.24) - (8.27) má nasledovný infikovaný stav: $(T_2^*, V_I^*, \bar{T}^*, V_{NI}^*)$, kde

$$T_2^* = \frac{c}{Nk(1 - \eta_c)}; \quad (8.31)$$

$$V_I^* = \frac{s}{kT_2^*} + \frac{1}{k} \left(p(1 - \frac{T_2^*}{T_{max}}) - d_\tau \right); \quad (8.32)$$

$$\bar{T}^* = \frac{cV_I^*}{\delta N(1 - \eta_{PI})}; \quad (8.33)$$

$$V_{NI}^* = \frac{\eta_{PI}V_I^*}{(1 - \eta_{PI})}. \quad (8.34)$$

Predošlé výrazy pre infikované stavy sme dostali z rovníc (8.24) - (8.27), ktorých pravé strany sme položili rovné nule a následne vyjadrili stavové neznáme.

8.4. KOMBINOVANÁ LIEČEBNÁ TERAPIA

Infikovaný stav - stabilita

Matica dynamiky pre tento stav získaná z modelu (8.24) - (8.27) je nasledovná:

$$A = \begin{pmatrix} p(1 - \frac{2T_2^*}{T_{max}}) - d_\tau - kV_I^* & 0 & -kT_2^* & 0 \\ (1 - \eta_{RT})kV_I^* & -\delta & kT_2^*(1 - \eta_{RT}) & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c \end{pmatrix},$$

a pre jej vlastné čísla platí:

$$0 = \begin{vmatrix} p(1 - \frac{2T_2^*}{T_{max}}) - d_\tau - kV_I^* - \lambda & 0 & -kT_2^* & 0 \\ (1 - \eta_{RT})kV_I^* & -\delta - \lambda & kT_2^*(1 - \eta_{RT}) & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c - \lambda & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c - \lambda \end{vmatrix}.$$

Riešením tohto determinantu dostaneme charakteristickú rovnicu:

$$\left(p(1 - \frac{2T_2^*}{T_{max}}) - d_\tau - kV_I^* - \lambda \right) [(c + \lambda)(\delta + \lambda) - kT_2^*\delta N(1 - \eta_c)] - kV_I^*kT_2^*\delta N(1 - \eta_c) = 0.$$

Predchádzajúcu rovnicu postupne upravíme:

$$\left(p(1 - \frac{2T_2^*}{T_{max}}) - d_\tau - kV_I^* - \lambda \right) [\lambda^2 + \lambda(\delta + c)] - kV_I^*c\delta = 0.$$

Roznásobením a úpravou dostávame finálny tvar charakteristickej rovnice 3. stupňa:

$$\lambda^3 + \lambda^2(x + \delta + c) + \lambda(x(\delta + c)) + kV_I^*c\delta = 0. \quad (8.35)$$

V predošlej rovnici sme si vyjadrili:

$$\begin{aligned} x &= \frac{2pT_2^*}{T_{max}} - p + d_\tau + kV_I^*; \\ A &= x + \delta + c; \\ B &= x(\delta + c); \\ C &= kV_I^*c\delta. \end{aligned}$$

Rovnica (8.35) nám potom prejde na tvar:

$$\lambda^3 + \lambda^2 A + \lambda B + C = 0.$$

Presný výpočet vlastných hodnôt nepotrebujeme, preto použijeme RH kritérium na zistenie znamienka vlastných hodnôt.

Dôsledok RH kritéria do dimenzie 3 nám hovorí, že ak $A > 0$, $C > 0$, $AB - C > 0$ tak potom vlastné hodnoty majú zápornú reálnu časť a sú stabilné.

Overenie, že $C > 0$, nie je nutné, obsahuje iba kladné konštanty.

Overenie, že $A > 0$:

V rovnovážnom stave platí, že:

$$s + pT_2^* - \frac{pT_2^{*2}}{T_{max}} - d_\tau T_2^* - kV_I^* T_2^* = 0.$$

Platí, že $s > 0$ (rýchlosť vytvorenia novej bunky), potom rovnicu upravíme na tvar:

$$(p - d_\tau) < \frac{pT_2^*}{T_{max}} + kV_I^*. \quad (8.36)$$

Vyššie sme uviedli, že $A = x + \delta + c$, ak si to rozpíšeme, vznikne nám tvar:

$$A = \delta + c + \frac{2pT_2^*}{T_{max}} - (p - d_\tau) + kV_I^*. \quad (8.37)$$

Ak zoberieme do úvahy vzťahy (8.36) a (8.37), môžeme usúdiť, že $A > 0$.

Overenie vzťahu: $AB - C > 0$:

$$A = x + \delta + c;$$

$$B = x(\delta + c);$$

$$AB = x(\delta + c)^2 + x^2(\delta + c) > kV_I^* c\delta = C.$$

Na záver z toho plynie, že infikovaný stav je asymptoticky stabilný.

9. Záver

Cieľom tejto práce bolo zostavenie matematických modelov, ktoré našli svoje uplatnenie v epidemiológii infekčných chorôb.

Dynamika modelov infekčných ochorení sa opiera hlavne o základný matematický model týkajúci sa epidemiológie a tým je Kermackov-McKendrickov model SIR. V úvodnej časti bakalárskej práce sme sa práve tomuto modelu venovali, zostavovali a skúmali ho z hľadiska stability. Ďalej sme zisťovali fázu ochorenia, pri ktorej funkcia pre infikované osoby dosiahne svojej maximálnej hodnoty. Riešenie samotných rovníc modelu SIR sme spravili v dvoch stavových rovinách, a to v rovine SI a RS. Ku konci kapitoly týkajúcej sa modelu SIR sme sa pokúsili o stručný prehľad modifikácii tohto modelu.

V ďalšej časti bakalárskej práci sme sa venovali štúdiu venerických ochorení. V úvode popisujeme základný krížový model, ktorý je charakteristický pre heterosexuálny prenos choroby a analyzujeme systém diferenciálnych rovníc, ktoré popisujú tento model.

Hlavná časť tejto práce sa ale zaoberala problematikou ochorenia AIDS. Tejto téme sú venované kapitoly päť až osem. V piatej kapitole sme v úvode rozpracovali analýzu tzv. postupného grafu, inak nazývaný aj Andersenov model ochorenia AIDS, ktorý nám názorným spôsobom ilustruje ako sa ochorenie šíri naprieč populáciou. Graf nám dopĺňajú nelineárne štyri diferenciálne rovnice. Na konci kapitoly sme model AIDS ilustrovali konkrétnou realizáciou modelu.

Nasledovná kapitola sa venovala modelu HIV po tom ako pacient podstúpil tzv. perfektnú liečebnú terapiu. Napriek svojej jednoduchosti je tento model dostatočným základom pre ďalšie modely.

V závere bakalárskej práce sme sa zaoberali problematikou modelov s liečebnou terapiou. Na liečbu AIDS sa najčastejšie používajú blokátory reverznej transkriptázy, tj. RT inhibítory a ďalej inhibítory proteázy. Následne sme analyzovali tieto modely z hľadiska stability za predkladu liečenia s vyššie spomínanými typmi liečiv. V úplnom závere poslednej kapitoly sme sa venovali kombinovanej liečebnej terapii, ktorá je založená na kombinácii liečiv. Ak sa napríklad vyskytne mutácia odolná na jeden typ liečiva, tak druhý liek má za úlohu potlačiť jej reprodukciu. Táto terapia má aj svoj nedostatok a tým je nákladná liečba.

Téma tejto bakalárskej práce ide rozvíjať v niekoľkých smeroch. Jedným z nich je zahrnutie faktoru časového oneskorenia do uvažovaného modelu (latentný čas). Odpovedajúce rovnice popisujúce tento model sú tak diferenciálne rovnice s oneskorením. Iný smer vyšetrovania ponúkajú diskrétné epidemiologické modely, kde namiesto diferenciálnych rovníc uvažujeme diferenčné rovnice (čas teda pokladáme za diskrétnu, nie spojitú veličinu).

Literatúra

- [1] Alan S. Perelson and Patrick W. Nelson SIAM Review Vol. 41, No. 1 (Mar., 1999), pp. 3-44
- [2] ČERMÁK, Jan a Luděk NECHVÁTAL. Matematika III. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2016. ISBN 9788021454002.
- [3] FOPPA, Ivo M. A historical introduction to mathematical modeling of infectious diseases: seminal papers in epidemiology. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, [2017]. ISBN 9780128022603.
- [4] HOLČÍK, Jiří. Modelování a simulace biologických systémů. V Praze: Nakladatelství ČVUT, 2006. ISBN 80-01-03470-4.
- [5] Holčík, J., Fojt, O.: Modelování biologických systémů (Vybrané kapitoly), [Učební texty vysokých škol], Brno, ÚBME FEI VUT v Brně, 2001, 120s.
- [6] MURRAY, J. D. Mathematical biology. 3rd ed. New York: Springer, 2003. ISBN 0-387-95223-3.
- [7] PAZOUREK, Jaroslav. Simulace biologických systémů. Praha: Grada Publishing, 1992. ISBN 80-85623-13-7.
- [8] SKOPALOVÁ, K. Matematické modely v epidemiologii. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2015. 32 s. Vedoucí doc. RNDr. Jan Čermák, CSc.
- [9] [online]. [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <https://instituteofdiseasemodeling.github.io/Documentation/general/model-si.html>
- [10] [online]. [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <https://instituteofdiseasemodeling.github.io/Documentation/general/model-sir.html>
- [11] [online]. [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <https://instituteofdiseasemodeling.github.io/Documentation/general/model-seir.html>
- [12] [online]. [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <http://hivaid.sk/o-zivote-s-hiv/10-veci-ktore-by-si-mal-vediet-o-liecbe-hiv/haart-vysokoaktivna-antiretroviralna-terapia/>
- [13] In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/HIV/AIDS>