



شبیه سازی ریاضی انتشار ویروس بیماری‌های مسری

حجت الله عبادی زاده ^{۱*}، سعید عزیزی مایوان ^۲، محمد مهدی شعبانی ^۳

^۱گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه امام علی (ع)

Ebadizadeh.h@gmail.com

^۲گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه امام علی (ع)

azizi@gmail.com

^۳گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه امام علی (ع)

shabani@gmail.com

چکیده:

در این مقاله بر روی شیوع بیماری مسری در یک جامعه مطالعه می‌کنیم. بدین منظور جامعه را به صورت یک سیستم دینامیکی در نظر گرفته و معادلات و روابط ریاضی را بر روی آن پیاده‌سازی می‌کنیم. ابتدا تاریخچه مدل‌سازی ریاضی در زمینه انتشار بیماری‌های مسری و کارهای انجام شده در این زمینه را ارائه کرده سپس احتمال سرایت ویروس در جامعه‌ای که تعدادی از افراد آن مبتلا به بیماری مسری هستند را بدست می‌آوریم و در نهایت معادله دیفرانسیل گسترش بیماری در محیط را به دست آورده و به کمک آن زمان فراگیری بیماری را محاسبه می‌نماییم.

در ادامه، همچنین قصد داریم مدلی برای تشریح روش سرایت ویروس یک نوع بیماری مسری ارائه کنیم. در این مدل، چهار جعبه داریم که افراد مستعد، ناقلین ویروس، افراد تحت درمان و افراد بهبود یافته نامیده می‌شوند. معادلات دیفرانسیل رشد و زوال هر کدام از این جعبه‌ها را بدست آورده و شرط پایداری سیستم را بررسی می‌نماییم.

واژگان کلیدی: مستعد، ناقل، تحت درمان، بهبود یافته

۱. پیش‌گفتار

مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای ابزارهای آزمایشگاهی مفیدی برای تست کردن تئوری‌های گذشته، ساختن تئوری‌های جدید، تخمین کمی حدسیات و یافتن پاسخ مناسب برای سؤالات پیچیده هستند. با این مدل‌های به دست آمده می‌توان پارامترهای مشخص را جایگزین پارامترهای قبلی کرده و نتایج به دست آمده را با مدل‌های پیشین مقایسه کرد.

۲۰۱۰ Mathematics Subject Classification. Primary ۴۷A۵۵; Secondary ۳۹B۵۲, ۳۴K۲۰, ۳۹B۸۲.

واژگان کلیدی: ناآگاه، پخش‌کننده، متوقف‌کننده، پایداری

* حجت الله عبادی زاده

توجه به راه‌های انتقال بیماری‌های مسری در اجتماعات، نواحی و کشورهای مختلف به دانشمندان کمک شایانی نمود تا روش‌هایی مناسب برای جلوگیری از انتقال بیماری و یا کاهش دادن میزان انتقال پیدا کنند. موارد استفاده از این مدل‌ها بسیار است. این مدل‌ها در برنامه‌های مقایسه‌ای، طراحی، اجرا و ارزشیابی، شناسایی روش‌های بهینه‌سازی، پیدا کردن راه‌های پیشگیری، دارو درمانی و بالاخره کنترل بیماری‌ها مورد استفاده دقیق قرار می‌گیرند.

۲. مدل سازی ریاضی

جامعه‌ای با n نفر جمعیت را در نظر می‌گیریم. فرض کنیم یک نوع ویروس توسط k نفر در حال شیوع است. پس $n-k$ نفر از این جامعه در معرض دریافت ویروس می‌باشند. یک نمونه k تایی به‌طور تصادفی و بدون جایگزینی از این جامعه انتخاب می‌کنیم. اگر متغیر تصادفی x نشان‌دهنده تعداد منتقل‌کنندگان ویروس در یک واحد زمانی باشد، آنگاه تابع احتمال مربوط به این متغیر تصادفی، همان تابع توزیع فوق هندسی بوده و به فرم زیر است:

$$P(x) = \frac{\binom{k}{x} \binom{n-k}{k-x}}{\binom{n}{k}} ; 0 \leq x \leq \min\{n-k, k\}$$

به‌طور مثال در یک جامعه با ۲۰۰ عضو، که ۵ نفر ناقل ویروس موجود است، احتمال آنکه ۳ نفر ویروس را منتقل کنند برابر است با:

$$P(x) = \frac{\binom{5}{3} \binom{195}{2}}{\binom{200}{5}} \cong 0.000075$$

هدف ما به دست آوردن مدت‌زمان مورد انتظار برای مبتلا شدن کل اعضای جامعه به بیماری می‌باشد لذا امید ریاضی تابع فوق هندسی قبل را در نظر می‌گیریم.

$$E(x) = \frac{k(n-k)}{n} = k - \frac{k^2}{n}$$

اینک به‌منظور به دست آوردن معادله رشد تعداد ناقلین ویروس و همچنین محاسبه زمان مبتلا شدن کل جامعه، معادله دیفرانسیل زیر را بر اساس امید ریاضی ذکر شده می‌نویسیم.

فرض کنیم d_t تعداد ناقل مورد انتظاری است که در زمان t -ام مبتلا شده‌اند. در این صورت داریم:

$$\begin{aligned} d_{t+1} &= d_t + d_t - \frac{d_t^2}{n} = d_t + \frac{1}{n} d_t (n - d_t); d_1 \\ &= 1, t = 1, \dots, m \end{aligned}$$

در اینجا m تعداد روزهایی است که d_t به n می‌رسد. معادله دیفرانسیل راهبردی این سیستم به صورت زیر است:

$$\frac{dy}{dt} = y \left(1 - \frac{y}{n} \right), \quad y(0) = 1.$$

معادله دیفرانسیل فوق یک معادله دیفرانسیل تفکیک پذیر است که به حل آن می‌پردازیم:

$$dy = y \left(1 - \frac{y}{n} \right) dt \rightarrow \frac{dy}{y \left(1 - \frac{y}{n} \right)} = dt$$

با انتگرال گیری از طرفین رابطه داریم:

$$\int \left(\frac{1}{y} + \frac{1/n}{1 - y/n} \right) dy = \int dt \rightarrow$$

$$\ln y - \ln(1 - y/n) = t \rightarrow \ln \frac{y}{1 - y/n} = t$$

$$\rightarrow y(t) = \frac{n}{1 + (n-1)e^{-t}}; \quad t > 0.$$

اکنون از جواب دقیق این معادله برای تخمین زدن m استفاده می‌کنیم، یعنی تخمین می‌زنیم که در چند روز کل جامعه مبتلا به این ویروس می‌شوند؟

بدین منظور t_n را که مدت زمان مورد نیاز برای آنکه $y(t)$ بسیار به عدد n نزدیک گردد، محاسبه می‌کنیم. فرض

کنیم $\varepsilon > 0$ و معادله $y(t_n) = n - \varepsilon$ را برحسب t_n حل می‌کنیم که داریم:

$$\begin{aligned} \frac{n}{1 + (n-1)e^{-t_n}} &= n - \varepsilon \rightarrow e^{t_n} \\ &= \frac{(n-\varepsilon)(n-1)}{\varepsilon} \end{aligned}$$

$$\rightarrow t_n = \ln \left(\frac{(n-\varepsilon)(n-1)}{\varepsilon} \right)$$

اکنون سری تیلور $\ln(1-x) = -x + \frac{x^2}{2} + O(x^3)$ را برای تقریب زدن t_n بکار می‌بریم.

$$\begin{aligned}
 t_n &= \ln\left(\frac{(n-\varepsilon)(n-1)}{\varepsilon}\right) \\
 &\cong \ln[n(1-\varepsilon/n)] + \ln[n(1-\varepsilon/n)] + \ln(1/\varepsilon) \\
 &= 2\ln n + [-\varepsilon/n + O(\frac{\varepsilon^2}{n^2})] \\
 &\quad + [-1/n + O(\frac{1}{n^2})] + \ln(1/\varepsilon) \\
 &= c \log_2 n + \ln(1/\varepsilon) - (\frac{1+\varepsilon}{n}) \\
 &\quad + O(\frac{1}{n^2})
 \end{aligned}$$

که در آن $x = 1/n$ یا $x = \varepsilon/n$ و $c = 2\ln 2 \approx 1.386$ می‌باشد. برای n های بزرگ،

$$\begin{aligned}
 t_n &= c \log_2 n \quad \text{می‌باشد، یعنی مدت زمان لازم برای آنکه کل جامعه مبتلا به ویروس شوند برابر است با:} \\
 t_n &= 1.386 \log_2 n
 \end{aligned}$$

به عنوان مثال مدت زمان ابتلای یک جامعه ۱۰۰۰ نفری به ویروس برابر است با:

$$t_{1000} \approx 1.386 \log_2 1000 \approx 13.81$$

در ادامه قصد داریم مدلی برای تشریح روش سرایت یک نوع ویروس در حالت کلی ارائه کنیم.

در این مدل چهار جعبه‌ی افراد مستعد دریافت ویروس (S)، افراد مسری (I)، افراد تحت درمان (T) و افراد بهبود یافته (R) را در نظر می‌گیریم.

در این مقاله روی یک مدل اپیدمیولوژیک متمرکز می‌شویم، بدین منظور جمعیت را در چهار طبقه حساس، سرایت آلودگی، درمان و بهبود تقسیم کرده و اندازه آنها را نیز به ترتیب با S ، I ، T و R نشان می‌دهیم. به طور خلاصه از $SITR$ استفاده می‌کنیم. در مدل $SITR$ یک فرد حساس قبل از آلوده شدن یک دوره قرارگیری در معرض آلودگی دارد که بعد از سرایت آلودگی می‌باشد.

فرمول‌بندی مدل

با توجه به بخش قبل اندازه کل جمعیت $N(t)$ در زمان t برای ویروس مورد نظر به صورت زیر مورد نظر می‌باشد:

$$S(t) + I(t) + R(t) + T(t)$$

نرخ انتشار (به‌طور سرانه) را توسط β و نرخ مرگ و میر را با μ بیان می‌کنیم. نرخ تحت درمان قرار گرفتن افراد را با δ و نرخ بهبود یافتن آنها را با ω نمایش می‌دهیم.

در $SITR$ کسر γ نشان‌دهنده افراد آلوده‌ای است که در واحد زمان برای درمان انتخاب می‌شوند. علاوه بر این ما فرض کردیم که درمان، آلودگی را با نسبت δ کاهش می‌دهد.

چگونه می‌توانیم سیستم دیفرانسیلی را بنویسیم؟

فرض کنیم متوسط افراد جامعه که در واحد زمان t دیگران را آلوده می‌کنند، $\beta N(t)$ باشد که در آن $N(t)$

اندازه کل جمعیت است. از آنجایی که احتمال تماس تصادفی توسط یک فرد آلوده با یک فرد حساس $\frac{S(t)}{N(t)}$ است،

لذا تعداد افراد آلوده جدید در واحد زمان t برابر $\beta \frac{S(t)}{N(t)}$ می‌باشد، نرخ آلودگی‌های جدیدی که در مرحله قرارگیری در معرض آلودگی‌اند، بصورت زیر است:

$$\beta N(t) \frac{S(t)}{N(t)} (I(t) + \delta T(t)) = \beta S(t) (I(t) + \delta T(t))$$

بنابراین $\beta S(t) (I(t) + \delta T(t))$ نرخ افرادی است که در واحد زمان t طبقه $S(t)$ را ترک کرده‌اند.

تعداد مستعدین دریافت ویروس با نرخ β کاهش یافته و به مقدار $-\beta SI$ از مستعدین کاسته می‌شود. از طرفی چون نرخ رشد افراد بهبود یافته π است و این افراد دوباره پس از بهبودی ممکن است در معرض دریافت ویروس قرار گیرند، لذا با مقدار πR به مستعدین اضافه می‌شوند، پس داریم:

$$S' = -\beta SI + \pi R$$

افراد مستعد با نرخ β بیمار شده و با نرخ δ تحت درمان قرار می‌گیرند، همچنین ممکن است بیماران قبل از مرحله درمان با نرخ μ فوت کنند لذا داریم:

$$I' = \beta SI - \delta T - \mu I$$

$\omega T(t)$ نرخ افراد تحت درمانی است که در واحد زمان t بهبود می‌یابند و با نسبت μ فوت می‌کنند. در نتیجه:

$$T' = \delta T - (\mu + \omega) T$$

همچنین معادله رشد یا زوال تعداد افراد بهبودیافته بصورت زیر می‌باشد:

$$R' = \omega T - \pi R$$

و در نهایت معادله کاهش جمعیت به فرم زیر خواهد بود:

$$N' = -\mu N$$

اما چون نرخ افراد فوت شده در تمامی معادلات دیفرانسیل عامل‌های قبلی لحاظ شده، لذا معادله اخیر را در دستگاه معادلات مد نظر خود که بیان‌کننده دینامیک انتشار ویروس است ذکر نمی‌کنیم.

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \delta T(t) - \mu I(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \delta T(t) - (\mu + \omega)T(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \omega T(t) \\ \frac{dD(t)}{dt} = \mu I(t) + \mu T(t) \end{cases}$$

اکنون در پی بدست آوردن نقطه تعادل سیستم هستیم، یعنی نقطه‌ای که در آن بیمار و یا فرد آلوده به ویروس نداشته باشیم. به بیان ریاضی، زمانی که تعداد افراد مسری و افراد تحت درمان صفر باشد. در این صورت ماتریس ژاکوبین

$$E^* = (S^*, 0, 0, R^*)$$

مربوط به دستگاه مذکور در نقطه تعادل

به صورت زیر است:

$$\begin{bmatrix} 0 & -\beta S^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta S^* - \mu & -\delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta - \mu - \omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \omega & 0 & 0 \\ 0 & \mu & \mu & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

بنابراین

$$p(\lambda) = \lambda^3 (\lambda - \beta S^* + \mu) (\lambda - \delta + \mu + \omega)$$

با قرار دادن

$$a := 0, \quad b := -\beta S^* + \mu, \quad c := -\delta + \mu + \omega$$

داریم:

$$p(\lambda) = \lambda^2(\lambda^3 + (a + b + c)\lambda^2 + (ab + ac + bc)\lambda + abc)$$

بنابراین با توجه به قضیه هورویتز، شرط لازم برای پایداری مجانبی موضعی عبارت است از :

$$(a + b + c) > 0 \Rightarrow \pi - \beta S^* + 2\mu - \delta + \omega > 0$$

$$abc > 0 \Rightarrow \pi(-\beta S^* + \mu)(\mu - \delta + \omega) > 0$$

و شرط سوم این است که $(a+b+c)(ab+ac+bc) > abc$. با توجه به دو شرط قبلی، کافی است داشته باشیم:

$$\begin{cases} (a+b) > 0 \Rightarrow \pi - \beta S^* + \mu > 0 \\ (a+c) > 0 \Rightarrow \pi + \mu - \delta + \omega > 0 \\ (b+c) > 0 \Rightarrow -\beta S^* + 2\mu - \delta + \omega > 0 \end{cases}$$

با توجه به روابط بدست آمده بالا و همچنین با رجوع به تعاریف متغیرهای فوق، میتوانیم شرایط ایجاد پایداری در شیوع ویروس را در یک جامعه بدست آوریم.

نتیجه‌گیری و پیشنهادها

بسیاری از مدل‌های ریاضی که در تحلیل شیوع بیماری‌های مسری به کار می‌روند، در اکثر مواقع در قالب چند معادله دیفرانسیل ظاهر می‌شوند. از آنجا که به دست آوردن جواب تحلیلی معادلات دیفرانسیل معمولی اغلب کاری سخت و در برخی موارد نیز غیرممکن است، بنابراین روش‌های عددی می‌توانند با تقریب جواب معادله دیفرانسیل، به‌عنوان ابزار اساسی به کار گرفته شوند.

اینک در راستای شبیه سازی ریاضی شیوع بیماری‌ها سوالات زیر مطرح می‌شود که از اهداف و کارهای آتی اینجانب می‌باشند.

چگونه می‌توان با استفاده از مدل‌سازی ریاضی از شیوع رده‌ای خاص از شیوع بیماری‌های مسری نظیر سرخک، سرخچه، آبله‌مرغان، ایدز و ... با توجه به شرایط بومی و منطقه‌ای جلوگیری نمود؟

چگونه می‌توان برای یک بیماری واگیردار با توجه به شرایط بومی و منطقه‌ای، مدل ریاضی مناسبی ارائه نمود؟

چگونه می‌توان با توجه به مدل ریاضی یک بیماری مسری در یک جامعه هدف، اپیدمی بودن بیماری را در آن جامعه تشخیص داد؟

مراجع

۱. Keeling, Matt J., and Pejman Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, ۲۰۱۱
۲. Padmanabhan, P., P. Seshaiyer, and C. Castillo-Chavez. "Mathematical modeling, analysis and simulation of the spread of Zika with influence of sexual transmission and preventive measures." *Letters in Biomathematics* ۴, ۱ (۲۰۱۷): ۱۴۸-۱۶۶.