Matematika u doba pandemije

Neven Elezović, Zagreb

Trenutačna pandemija promijenila je potpuno naš svakodnevni život. Njezini će se repovi vući dulje nego što se itko danas usuđuje kazati. Pa kad već s time moramo živjeti, red je da se bolje upoznamo s onime što nas je snašlo.

Svjedoci smo ovih dana da se govori o naglom porastu broja zaraženih, opasnosti da rast bude eksponencijalan, o tome da je kod nas rast linearan, o potrebi da se izravna krivulja itd.

Akcije koje se poduzimaju imaju svoje efekte i ostvaruju određene ciljeve. Koje? O tome nema jasnih informacija, osim želje da broj zaraženih bude što manji. Pritom različite zemlje imaju različite strategije. Te su se strategije kod nekih promijenile za vrijeme trajanja krize, SAD i Velika Britanija su tipični primjeri.

Mnogo toga je nejasno u ovoj prevažnoj temi. U doba izolacije radimo neke poslove za koje inače nemamo vremena (i obratno). Ja sam pokušao razumjeti i onda napisati neke temeljne pojmove o ovoj pandemiji.

Moram se odmah ograditi, ja sam matematičar i govorit ću o ovom fenomenu s pozicije matematičara, dakle ne kao ekspert epidemiološke struke, a pogotovo ne kao političari koji uvijek naposljetku donose odluke. Međutim, smatram da su jasni ciljevi i jasno informiranje o njima ključ u ovoj bitci u kojoj svi zajedno sudjelujemo i poprilično patimo.

Dakle, u nastavku ću nastojati rezimirati što smo dosad saznali o ovom virusu. Upoznajmo neprijatelja.

On se zove SARS-CoV-2, što dolazi od engleskog službenog naziva *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*. Predsjednik SAD-a, Donald Trump, zove ga *kineski virus*, no u doba političke korektnosti taj naziv nije prikladan. U nastavku ćemo ga zvati kako je uobičajeno, ali i nedovoljno precizno: **koronavirus**.

COVID-19 nije ime virusa, već je ime za oboljenje uzrokovano njime. CO u ovom imenu dolazi od *corona*, VI je početak riječi *virus*, a D početak riječi *disease* (bolest). 19 je oznaka da je bolest počela 2019. godine.

Da bismo se znali uspješno boriti, dobro je poznavati neka njegova svojstva. Najveći problem je što u ovom trenutku, kad je zbog pandemije blokirana

prof. dr. sc. Neven Elezović, Zavod za primijenjenu matematiku, Fakultet elektrotehnike i računarstva Sveučilišta u Zagrebu, `neven.elezovic@fer.hr`

dosad polovina čovječanstva, još uvijek o koronavirusu ne znamo praktički ništa. Ne znamo kolika mu je transmisija, inkubacija, smrtnost, ne znamo garantira li prebolijevanje ikakav budući imunitet. Vrlo je teško u toj situaciji vući optimalne poteze.

Protiv virusa čovječanstvo još uvijek nema lijek. Jedina razumna zaštita je cijepljenje. U ovom trenutku nemamo cjepivo protiv koronavirusa i izgleda da ga nećemo imati još barem šest (optimistično) do 18 mjeseci (realno). Ako ga uopće budemo mogli imati!

Nakon ovog uvoda, vratimo se matematici koja nam mnogima daje utjehu u ovim teškim vremenima. Upoznat ćemo se s temeljnim modelima epidemiologije.

Eksponencijalni rast

Krenimo od krivulje koja opisuje broj zaraženih osoba na početku epidemije. Ta se krivulja može izvesti na temelju razumnih pretpostavki o naravi epidemije. Ovo što slijedi temeljni je model primjenjiv ne samo u epidemiologiji, već svuda gdje se javlja eksponencijalni rast, no iz jasnih razloga govorit ću u terminima ovog trenutka.

Zaražene jedinke u nekoj populaciji izazivaju svojim kontaktima prijenos zaraze na druge jedinke. Razumno je pretpostaviti da je broj novozaraženih *proporcionalan* broju trenutačno zaraženih jer svaki od njih svojim kontaktima uzrokuje porast ovoga broja.

U nastavku ću opisati najjednostavniji, deterministički model koji je dovoljno dobar za izvlačenje korisnih zaključaka. Realniji model uključuje stohastiku, no njega je mnogo teže opisati i modelirati, pogotovo u ovom trenutku kad su nam bitni podatci o virusu nepoznati.

U determinističkom modelu ćemo označiti sa $z(t)$ broj zaraženih osoba u trenutku t. $\Delta z(t)$ je promjena tog broja u jedinici vremena Δt. Tada se temeljna veza može napisati ovako:

$$\Delta z(t) = k \cdot z(t)\Delta t. \qquad (1)$$

Dakle, broj novozaraženih u jedinici vremena Δt proporcionalan je broju trenutačno zaraženih i vremenskom intervalu Δt. Puštajući da Δt teži u nulu, ova jednakost vodi na *diferencijalnu jednadžbu*

$$z'(t) = k\, z(t).$$

Njezino je rješenje

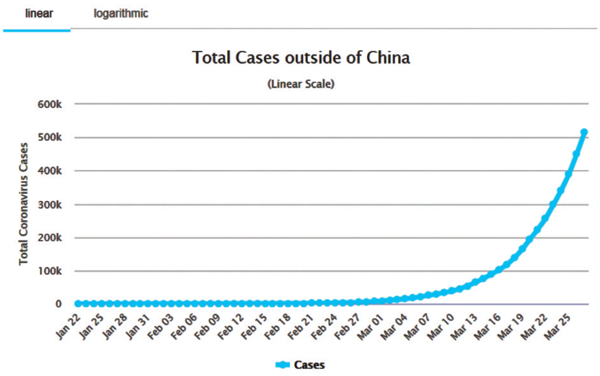
$$z(t) = z_0\, e^{kt}. \qquad (2)$$

Tu je z_0 broj zaraženih u početnom trenutku $t = 0$.

Da je ovaj model realan, pokazuje slika broja zaraženih preuzeta sa *web*-stranice

`https://www.worldometers.info`

prije nekoliko dana (slika 1):



Slika 1.

Brzina rasta ove eksponencijalne funkcije određena je konstantom k, a ona ovisi o zaraznosti koronavirusa, tj. o broju pojedinaca koje prosječno zarazi jedna zaražena osoba.

Logistička krivulja

Eksponencijalni rast novozaraženih karakterističan je u početnim trenutcima epidemije kad je ukupan broj zaraženih zanemariv prema veličini cijele populacije.

U nastavku ćemo sa N označavati broj osoba u populaciji koju promatramo, primjerice u bilo kojoj državi s obzirom na to da su granice u ovo doba dobro kontrolirane. U poodmaklom trenutku epidemije moramo uzeti u obzir da se povećanjem broja zaraženih smanjuje broj onih koji još uvijek nisu zaraženi. To znači da jednadžbu koja opisuje broj zaraženih osoba trebamo modificirati. Njezin će opći oblik glasiti

$$z'(t) = f(z),$$

a za funkciju f prirodno je postaviti sljedeće uvjete: f je nenegativna funkcija (broj zaraženih uvijek raste), $f(0) = 0$ i $f(N) = (0)$. Prvi slučaj označava da nema povećanja zaraze ako nijedna osoba nije zaražena, dok drugi uvjet znači da nema povećanja jer je zaražena kompletna populacija. Najjednostavnija funkcija koja zadovoljava ove uvjete jest

$$f(z) = r\,z(N - z).$$

Ovdje je r konstanta proporcionalnosti. Umnožak zdesna ima prirodnu interpretaciju. Svaka zaražena osoba (iz skupa veličine z) može kontaktirati, a time i zaraziti bilo koju dosad nezaraženu osobu (a njih je ukupno $N - z$), pa je ukupan broj mogućih kontakata jednak $z(N - z)$. Konstanta r opisuje intenzitet kojim se zaražavanje realizira, a on ponovno ovisi o svojstvima virusa, ali i o ponašanju ovih dviju skupina.

Jednostavniji opis dobit ćemo ako rabimo *postotke* umjesto stvarnih veličina. U tom slučaju mora biti $0 \le z \le 1$, a $z = 1$ znači da je zaražena cjelokupna populacija. Jednadžba glasi

$$z' = r\,z(1 - z).$$

Ona se lako rješava jer su joj varijable separirane. Evo par međukoraka:

$$\frac{dz}{z(1-z)} = r\,dt$$

$$\int \left(\frac{1}{z} + \frac{1}{1-z}\right) dz = \int r\,dt$$

$$\ln\frac{z}{1-z} = C_1 + rt$$

$$\frac{z}{1-z} = C\,e^{rt}$$

$$z = \frac{C\,e^{rt}}{1 + C\,e^{rt}}.$$

Konstantu C određujemo iz početnih uvjeta: $z(0) = z_0$, gdje je z_0 postotak zaraženih u početnom trenutku. Dobivamo

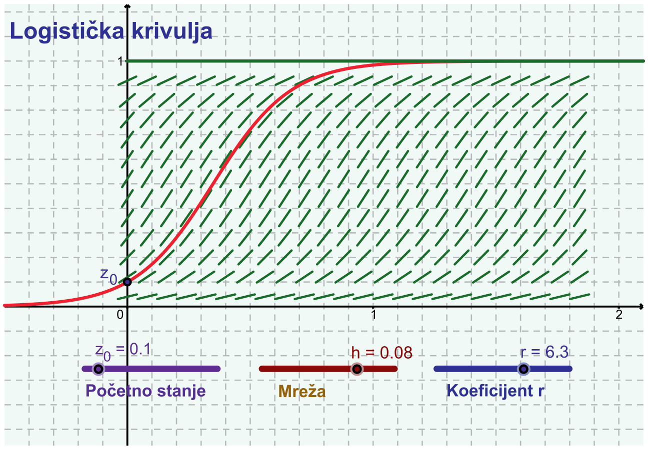
$$C = \frac{z_0}{1 - z_0}$$

i ovaj ćemo broj označiti sa p_0. On predstavlja omjer broja zaraženih prema broju nezaraženih u početnom trenutku epidemije. Dakle, p_0 je broj blizak nuli pa iz jednadžbe

$$z = \frac{p_0\,e^{rt}}{1 + p_0\,e^{rt}}$$

vidimo da je za male vrijednosti od t pribrojnik 1 u nazivniku dominantan u odnosu na drugi. Zato će zamalo t biti $z \approx p_0 e^{rt}$ i u početku epidemije imamo eksponencijalni rast. No s vremenom drugi član postaje dominantan da bi u limesu $t \to \infty$ vrijedilo $z \to 1$.

Ova se funkcija naziva **logistička krivulja** (slika 2).



Slika 2.

Njezin oblik možemo opisati i onima koji nisu upoznati s integralima i tehnikom rješavanja diferencijalnih jednadžbi, koristeći se idejom **polja smjerova**. Riječ je o tome da se u t-z ravnini, u području $t > 0$ i $0 < z < 1$, skicira smjer (djelić pravca) kojemu je koeficijent jednak $f(z) = rz(1 - z)$. Budući da funkcija f ne ovisi eksplicitno o t, ona će imati iste vrijednosti na svakom horizontalnom pravcu. Primjerice, za $r = 2$, svuda na pravcu $z = 0.2$ koeficijent smjera iznosi

$$f(0.2) = 2 \cdot 0.2(1 - 0.2) = 0.32$$

pa svi smjerovi na tom pravcu imaju isti nagib. Vrijedi $z' = f(z)$, pa je funkcija f postavljena tako da glatko prati iscrtkane smjerove. Priložena slika opisuje ovaj postupak. GeoGebrin programčić u kojem se mogu varirati parametri r, z_0 i korak u mreži možete pronaći na digitalnim stranicama udžbenika *Matematika 3**, u poglavlju o eksponencijalnoj funkciji.

Napredniji modeli za praćenje epidemije

U dosadašnjem razmatranju pratili smo ponašanje ukupnog broja zaraženih osoba. Međutim, u stvarnoj epidemiji je uz taj podatak od izuzetne važnosti pratiti i *broj trenutačno zaraženih osoba*. Zato ćemo cjelokupnu populaciju podijeliti na tri dijela:

I: osobe koje su zaražene i mogu zaraziti druge u populaciji

S: osobe koje su podložne zarazi

R: osobe koje se ne mogu zaraziti iz bilo kojeg razloga ili su preboljele zarazu i stekle imunitet ili su cijepljene ili su umrle ili su u karanteni.

Model koji opisujem može se još realnije postaviti ako dopustimo da se neka od ozdravljenih osoba može ponovno zaraziti (što je, nažalost, u slučaju koronavirusa po svoj prilici moguće) te ako u obzir uzmemo promjene u populaciji, bilo zbog smrti iz nekog drugog razloga, bilo zbog rođenja novih osoba. Međutim, promatramo li zarazu u kratkom vremenskom intervalu, onda ovi dodatni faktori nisu od presudne važnosti za opisivanje procesa.

Ovaj se model zaraze naziva SIR model jer je prirodan prijelaz iz stanja S u stanje I, a zatim u stanje R.

Još jedan faktor može bitno utjecati na proces infekcije. To su osobe koje su zaražene, ali ne osjećaju zbog toga nikakve posljedice. Kod njih se ne događa prijelaz iz stanja I u stanje R ili se barem ne zna koliko dugo osoba ostaje u stanju I. Nažalost, trenutačna zaraza izgleda da posjeduje i tu mogućnost, a ona bitno otežava i matematički model i borbu protiv širenja zaraze.

Iz stanja S prelazi se u stanje I intenzitetom koji određuje faktor $\lambda(t)$. Iz stanja I prelazi se u stanje R intenzitetom koji opisuje faktor $\gamma(t)$. To vodi na sljedeće jednadžbe koje opisuju SIR model:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\lambda(t)S(t), & S(0) &= S_0 \\ I'(t) &= \lambda(t)S(t) - \gamma(t)I(t), & I(0) &= I_0 \\ R'(t) &= \gamma(t)I(t), & R(0) &= R_0. \end{aligned}$$

Vidimo da prve dvije jednadžbe ne ovise o trećoj pa ih možemo zasebno riješiti, a onda $R(t)$ možemo odrediti iz treće jednadžbe ili jednostavnije, iz veze $S(t) + I(t) + R(t) = N$.

Funkcija $\lambda(t)$ ovisi o mnogim čimbenicima, ali se najjednostavnije može opisati ovako:

$$\lambda(t) = \frac{kV}{N} I(t) = \lambda_0 I(t).$$

Ovdje je k broj kontakata koje zaražena osoba može ostvariti u jedinici vremena (dakle, ovisi o ponašanju populacije), a V je stupanj infektivnosti virusa. Što su ova dva faktora veća, širenje zaraze bit će brže. Na veličinu V ne možemo utjecati, ali smanjenjem kontakata unutar društva možemo bitno reducirati broj k.

Razumno je uzeti da je funkcija $\gamma(t)$ konstantna,

$$\gamma(t) = \gamma = \frac{1}{\tau}.$$

Može se dokazati da je interpretacija konstante τ — prosječno vrijeme koje osoba provede u stanju infektivnosti.

Prva jednadžba u ovom sustavu sad glasi

$$S'(t) = -\beta I(t)S(t),$$

gdje smo označili $\beta = \frac{kV}{N}$. Tu ponovno vidimo, kao i u izvodu logističke krivulje, umnožak $I(t)S(t)$ koji predstavlja broj mogućih kontakata infektivnih i nezaraženih osoba.

Vidimo da je ovaj sustav nelinearan. Stoga njegovo rješenje nije jednostavno pronaći, niti se može dati eksplicitnim formulama. Zbrajajući prve dvije jednadžbe, dobivamo

$$S'(t) + I'(t) = -\gamma I(t) < 0$$

* B. Dakić, N. Elezović: *Matematika 3*, 1. dio, udžbenik za 3. razred gimnazija i strukovnih škola

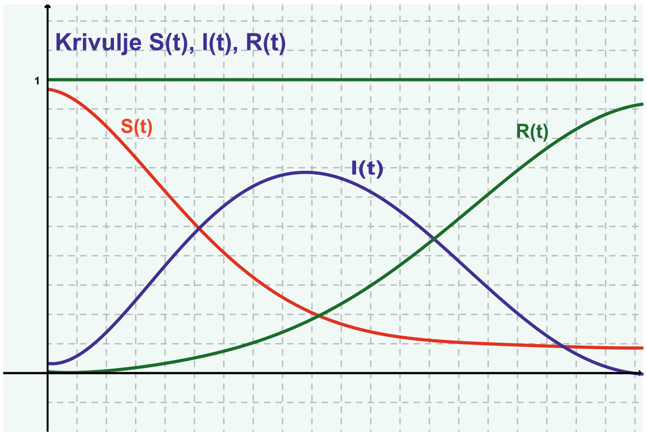
pa je uvijek $S(t) + I(t) \leq N$, što nam osigurava konzistentnost rješenja u cjelokupnom vremenu. Iz prve jednadžbe vidimo da je $S'(t) < 0$ pa funkcija $S(t)$ opada u vremenu. Budući da je ona nenegativna, vrijedit će $S(t) \to S_\infty$ kad $t \to \infty$. Ovaj broj označava dio populacije koji se nikad neće zaraziti. Slično se dobiva da $I(t) \to 0$ kad $t \to \infty$ i epidemija u ovom modelu mora jednom stati (slika 3).

Temeljni reprodukcijski broj

Konstanta $\dfrac{\lambda_0}{\gamma}$ označava se sa R_0 i naziva **temeljni reprodukcijski broj**. Ovaj broj označava *prosječan broj osoba koje jedna zaražena osoba inficira*. Broj R_0 ovisi o zaraznosti virusa, ali i o broju kontakata učinjenih za vrijeme epidemije, pa nije jednoznačno određen. Možemo ga utvrditi *a posteriori* na temelju statističkih podataka o epidemiji. Naravno, taj broj varira od lokacije do lokacije jer ovisi o ponašanju osoba u populaciji. Prva istraživanja za koronavirus daju podatke koji variraju od 1.4 do 6.49. Procjene WHO-a smještaju ga u granice 1.4–2.5, međutim, statistička analiza ponašanja u Kini daje srednju vrijednost 3.28, a medijan 2.79.

Za usporedbu, evo nekih podataka za R_0 u dosadašnjim velikim pandemijama:

- španjolska gripa tipa H1N1 1918. god., $R_0 = 1.80$ (interkvartilski interval $[1.47, 2.27]$), 50–100 milijuna umrlih, uglavnom zbog bakterijskih infekcija nakon virusnog napada
- pandemija gripe tipa H2N2 1957. god. (azijska gripa koja danas cirkulira kao sezonski virus tipa A), $R_0 = 1.65$ (interkvartilski interval $[1.53, 1.70]$), oko 1.1 milijun umrlih
- pandemija gripe tipa H3N2 1968. god. (hongkonška gripa), $R_0 = 1.80$ (interkvartilski interval $[1.56, 1.85]$), oko 2 milijuna umrlih
- pandemija gripe tipa H1N1/09 ("svinjska gripa"), $R_0 = 1.46$ (interkvartilski interval $[1.30, 1.70]$), oko 500 tisuća umrlih.
- sezonska gripa, $R_0 = 1.27$ (interkvartilski interval $[1.19, 1.37]$), oko 400 tisuća umrlih.



Slika 3.

Iznos broja R_0 esencijalan je za ponašanje epidemije. Dokle god je $R_0 > 1$, epidemija će se širiti u većinom nezaraženoj populaciji. Nužan uvjet za opadanje je $R_0 < 1$. To se može postići jedino bitnim reduciranjem broja kontakata.

Imunitet krda

U situaciji kad se ne poduzimaju nikakve mjere za suzbijanje zaraze, protivno intuiciji, neće biti zaražena cjelokupna populacija. Porastom broja osoba u statusu R, smanjuje se sposobnost daljnjeg širenja zaraze.

U slučaju uznapredovale epidemije, uvjet za nastavak širenja je

$$R_0 \frac{S(t)}{N} > 1.$$

Neka je r_0 postotak populacije imun na nastavak zaraze. Onda se ovaj uvjet može napisati kao

$$R_0(1 - r_0) = 1$$

i odavde

$$r_0 = 1 - \frac{1}{R_0}.$$

Broj r_0 govori nam koliki postotak populacije mora biti imun da bi se epidemija zaustavila sama od sebe. U slučaju koronavirusa, uzmemo li $R_0 = 2.5$, dobivamo $r_0 = 0.60$.

Za usporedbu, virus rubeole je najzarazniji s vrijednošću za R_0 između 12 i 18, pa se imunitet krda postiže tek s 92 – 95 % procijepljenosti.

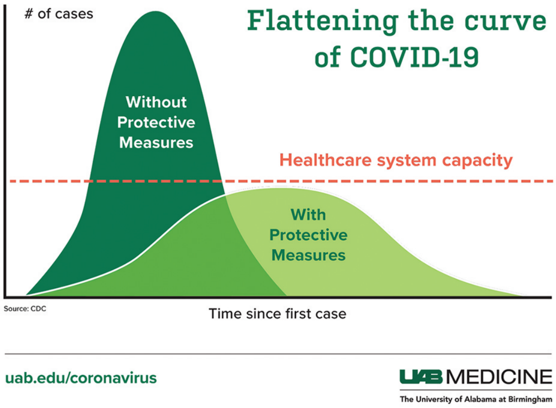
Statistike pokazuju da oko 5 % dokazano zaraženih osoba razvija ozbiljne zdravstvene probleme. Primijenimo li tehniku imuniteta krda na hrvatsku stvarnost, trebali bismo imati 2.4 milijuna imunih. To nam daje 120 000 teško oboljelih, no taj broj može biti bitno manji jer još ne postoje podatci za broj ljudi s imunitetom koji nisu osjetili bolest.

Postotak smrtnosti od COVID-19 također nije još poznat jer za sada ne znamo ukupan broj zaraženih. Znaju se postoci smrtnosti za osobe koje su pokazivale vidljive simptome zaraze i ti su brojevi oko 10 puta veći nego za sezonsku gripu. Međutim, točni podatci nisu poznati. Trenutačno je oko 4 % bolnički tretiranih slučajeva završilo smrtnim ishodom. Rezultati epidemije u Kini pokazuju da će se taj broj smanjiti. Jedino što je pouzdano sigurno jer je dokazano na dovoljno velikom statističkom uzorku, jesu vjerojatnosti smrtnosti u odnosu na životnu dob. Ti se podatci odnose također na bolnički zbrinute pacijente:

0–9 godina	0 %
10–19 godina	0.2 %
20–29 godina	0.2 %
30–39 godina	0.2 %
40–49 godina	0.4 %
50–59 godina	1.3 %
60–69 godina	3.6 %
70–79 godina	8.0 %
80+ godina	14.8 %

Imajući ove podatke u vidu, od europskih država jedino se Švedska odlučila za strategiju imuniteta krda, čuvajući pritom od zaraze ugrožene osobe starije dobi. Normalan život u Švedskoj zasad nije prekinut.

Politika koja se vodi u Hrvatskoj ima osnovni cilj: držati broj zaraženih s ozbiljnim tegobama ispod limita zdravstvenog sustava. Zna se da Hrvatska može skrbiti za najviše 1000 životno ugroženih osoba. Taj se postupak naziva “razvlačenje krivulje”. Maksimum funkcije $I(t)$ mora se držati ispod kapaciteta zdravstvenog sustava, tako da se istovjetan broj zaraženih raspodijeli na mnogo veći vremenski interval. Naravno, to je u suprotnosti sa željom da se što prije riješimo ove pandemije. Internet je prepun sličica poput ove prikazane na slici 4 jer je to strategija koju primjenjuju gotovo sve države, s većim ili manjim uspjehom.



Slika 4.

Dodatni problem u ovoj pandemiji jest što su zdravstveni radnici prvi na udaru moguće zaraze. Nedostatak kvalitetne zaštitne opreme također otežava situaciju.

Osnovni cilj borbe jest kupiti vrijeme do pojave eventualnog cjepiva. Na žalost, nemamo garanciju da će time esencijalni problem biti riješen jer uvijek postoji mogućnost znatne mutacije virusa koja umanjuje djelotvornost cijepljenja. To nam se događa svake godine s virusom/ima sezonske gripe.

Ostaje nam nada da će mutacijama virus postati po efektima potpuno nalik sezonskoj gripi pa ćemo naprosto zaboraviti na njega. Teorija evolucije nam govori da bi se to moglo dogoditi jer virusu nije u interesu da ubije svog domaćina. Cijena koju moramo dotad platiti izgleda da nam nije prihvatljiva.

Ne postoji jednostavno rješenje za ovu krizu. Ona će proći na ovaj ili onaj način, to je nesumnjivo. Pouka koju ćemo kao čovječanstvo izvući i pozitivne stvari koje će u ovom teškom razdoblju nastati, možda će naš svijet učiniti boljim.