Zbornik radova Fakulteta tehničkih nauka, Novi Sad

UDK: 681.5:004.8
DOI: https://doi.org/10.24867/24BE24Cosic

ODREĐIVANJE OPTIMALNE STRATEGIJE UPRAVLJANJA ZA PRIMENU VAKCINE U SPREČAVANJU PANDEMIJE, PRIMER COVID-19

DETERMINATION OF AN OPTIMAL CONTROL STRATEGY FOR VACCINE ADMINISTRATION IN PANDEMIC PREVENTION, E.G. COVID-19

Divna Ćosić, *Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad*

Oblast – ELEKTROTEHNIKA I RAČUNARSTVO

Kratak sadržaj – *Ovaj rad se fokusira na projektovanje, razvoj i simulaciju optimalne strategije upravljanja za primenu vakcine u lečenju pandemije COVID-19. Cilj je pronaći najefikasniju raspodelu vakcina kako bi se maksimizirao efekat u suzbijanju širenja zaraze, poštujući medicinska ograničenja. Kroz matematičko modelovanje epidemije, numeričke metode i optimizacione tehnike te simulacije, rad ima za cilj pružiti smernice za donošenje odluka o vakcinaciji. Primenom algoritma diferencijalne evolucije estimirani su parametri SIR modela epidemije, a zatim je rešen problem optimalnog upravljanja u duhu Pontrjaginove teorije.*

Ključne reči: *Matematičko modelovanje pandemije, Problem optimalnog upravljanja, Diferencijalna evolucija, Estimacija parametara*

Abstract – *This thesis focuses on design, development and simulation the optimal control strategy for the use of a vaccine in the treatment of the COVID-19 pandemic. The goal is to find the most efficient distribution of vaccines to maximize the effect in controlling the spread of infection, under medical constraints. Through mathematical modeling of the epidemic, numerical methods, optimization techniques and simulations, the paper aims to provide guidelines for making vaccination decisions. Using the differential evolution algorithm, the parameters of the SIR model of the epidemic were estimated and the optimal control problem was solved by Pontryagin's theory.*

Keywords: *Mathematical modeling of pandemic, Optimal control problem, Differential evolution, Parameter estimation*

1. UVOD

Pandemija COVID-19 izazvala je globalnu zdravstvenu krizu i postavila izazov pred naučnu zajednicu i zdravstvene organizacije širom sveta. U cilju suzbijanja širenja bolesti i smanjenja broja zaraženih predviđene su različite mere od kojih se najdelotvornijom metodom pokazala vakcinacija. Međutim, problemi sa ograničenim resursima i brojem dostupnih vakcina nameću razvijanje optimalne strategije upravljanja vakcinacijom kako bi se postigli što bolji rezultati kontrole pandemije.

NAPOMENA:
Ovaj rad proistekao je iz master rada čiji mentor je bio dr Zoran Jeličić, red. prof.

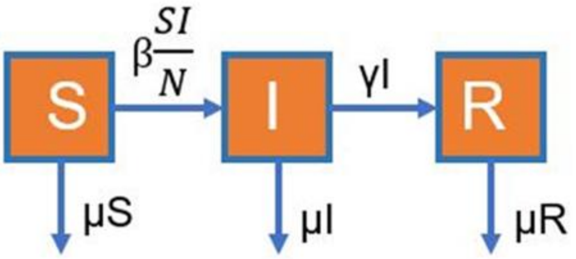
Kroz matematičko modelovanje epidemije, numeričke metode i optimizacione tehnike te simulacije ovaj rad se fokusira na istraživanje i određivanje optimalne strategije upravljanja za primenu vakcine u lečenju pandemije COVID-19.

2. POJAM OPTIMALNOG UPRAVLJANJA – POSTAVKA PROBLEMA

Optimalno upravljanje podrazumeva najbolji način promene ulaza pod zadatim ograničenjima da bi ponašanje na izlazu bilo u skladu sa projektovanim željama. Sama optimalnost je relativan pojam te da bi se o njoj moglo raspravljati neophodno je postaviti odgovarajući kriterijum optimalnosti, odnosno formulisati zahteve koje bi dati sistem trebao zadovoljiti da bi bio najcelishodniji. Dakle, za postavku problema optimalnog upravljanja neophodno je identifikovati objekt optimizacije, kao i cilj odnosno kriterijum optimizacije. Osim toga, da bi formulacija problema bila adekvatna, potrebno je da postoje takvi parametri u sistemu (u našem slučaju ulazi) čija promena može dovesti do željenog ponašanja sistema (u našem slučaju izlaza), respektujući dinamiku samog sistema.

2.1. Matematički model epidemije

Matematičko modelovanje epidemije je jedan od načina da se širenje zaraze na neki način predvidi, da se procene rizici, isplanira politika u vanrednim situacijama a samim tim da se poboljšaju zdravstveno-ekonomski aspekti društva. U matematičkom modelovanju epidemije najčešće se populacija deli u sledeće kategorije: S jedinke (od eng. *Susceptible*) – jedinke koje nisu zaražene pa su samim tim podložne virusu, E jedinke (od eng. *Exposed*) – jedinke koje su izložene virusu, ali nemaju vidljive simptome zaraze, I jedinke (od eng. *Infected*) – jedinke koje su zaražene i mogu zaraziti ostale S jedinke i R jedinke (eng. *Recovered*) – jedinke koje su prebolele zarazu i ne mogu je dalje širiti, a osim toga razvile su prirodni imunitet koji ih štiti od ponovnog zaražavanja [1]. Imajući to u vidu, mogu se izvesti modeli koji opisuju različite prirode zaraznih bolesti kao i principe širenja nad populacijom od N jedinki. Ukoliko populaciju čine samo S jedinke koje su podložne virusu i one koje su se zarazile, odnosno I jedinke, govori se o ***SI*** modelu. U slučaju da se pored te dve kategorije razmatra i kategorija oporavljenih R jedinki, radi se o ***SIR*** modelu koji će se u ovom radu nadalje razmatrati. ***SIR*** model će kasnije biti dopunjen još jednom kategorijom koja će opisivati stanje vakcinisanih jedinki u populaciji (***SIRW*** model).
Šematski se ***SIR*** model može opisati kao na slici 1.



Slika 1. *Šematski prikaz sir modela*

Parametar β predstavlja stopu prenosa zarazne bolesti što rezultuje da se osetljive jedinke zaraze i time pređu u kategoriju zaraženih, γ je stopa oporavka koja opisuje relaciju kada zaražene jedinke ozdrave i time pređu u kategoriju oporavljenih, dok μ označava stopu prirodnog mortaliteta koja će u daljem radu biti zanemarena jer se pretpostavlja da epidemija traje relativno kratko pa broj umrlih jedinki nema značajnog uticaja na rezultate. Matematički zapisan, model ima sledeće karakteristike nad populacijom od N jedinki: S jedinka koja je podložna virusu može se zaraziti od bilo koje zaražene I jedinke, pa je ovaj odnos pomoću stope prenosa bolesti β zadat kao

$$\frac{dS}{dt} = -\beta\frac{SI}{N} - \mu S, \quad S(0) = S_0, \tag{1}$$

S_0 predstavlja početni uslov osetljivog dela populacije. Zaražena I jedinka može preneti bolest na S jedinku, taj prenos se bliže određuje parametrom β, ali može i preći u kategoriju oporavljenih o čemu govori parametar γ u sledećoj relaciji

$$\frac{dI}{dt} = \beta\frac{SI}{N} - (\gamma + \mu)I, \quad I(0) = I_0, \tag{2}$$

I_0 je početni uslov zaraženog dela populacije.
Kada jedinka preboli zarazu, prelazi iz kategorije zaraženih u kategoriju oporavljenih prema stopi oporavka γ i pod pretpostavkom da je razvila prirodni imunitet koji onemogućava ponovno zaražavanje. Ova relacija je opisana sledećom jednačinom

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad R(0) = R_0, \tag{3}$$

gde R_0 označava početni uslov za oporavljeni deo populacije.
Obzirom na formulaciju ***SIR*** modela može se definisati populacija koju čini ukupno N jedinki podeljenih u tri kategorije S, I i R tokom vremena t

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t). \tag{4}$$

Numeričkim rešavanjem predstavljenih diferencijalnih jednačina moguće je simulirati dinamiku epidemije i analizirati kako se populacije podložnih, zaraženih i oporavljenih menjaju tokom vremena.

2.2. Estimcija parametara

Estimacija parametara je postupak određivanja nepoznatih vrednosti parametara u matematičkom modelu na osnovu dostupnih podataka ili informacija. U kontekstu epidemije, estimacija parametara se odnosi na određivanje vrednosti parametara koji opisuju dinamiku širenja bolesti. U prethodno usvojenom ***SIR*** modelu očekuje se da se vrednosti promenljivih stanja menjaju tokom vremena i to na način da se broj osetljivih S jedinki smanjuje zbog prelaženja u kategoriju zaraženih, shodno tome broj zaraženih I jedinki raste, kao i broj oporavljenih R jedinki. Međutim, parametri koji su uvedeni da definišu razvoj epidemije COVID-19 (u ovom slučaju to su β, γ i I_0) smatraju se konstantnim tokom izvršavanja simulacije i njih je potrebno odrediti na optimalan način kako bi se matematički model približio realnom sistemu. Pronalazak pomenutih parametara omogućava kvantifikaciju ključnih karakteristika epidemije i pruža osnovu za dalja istraživanja i donošenje odluka u vezi sa upravljanjem pandemijom.

U osnovi, postupak estimacije parametara svodi se na minimizovanje razlike između izračunatih I_i^{sim} i stvarnih dostupnih vrednosti I_i^{real} o broju zaraženih. U tom slučaju kriterijum optimalnosti koji treba da bude zadovoljen u radu definiše se kao suma kvadrata razlike između izračunatih i stvarnih vrednosti zaraženih jedinki, odnosno kao u [1]

$$\mathcal{F} = \sum_{i=1}^{M} \frac{\left(I_i^{real} - I_i^{sim}\right)^2}{(maxI^{real})^2}, \tag{5}$$

gde M predstavlja ukupan broj dostupnih stvarnih podataka, a $maxI^{real}$ se odnosi na maksimalnu vrednost zaraženih jedinki iz dostupnih podataka.

U oblikovanju kriterijuma optimalnosti normalizacija razlike između eksperimentalnih i simuliranih vrednosti poslužila je za lakše upoređivanje rezultata i interpretaciju. Osim toga, kvadriranje kvadrata razlike eliminiše negativne vrednosti i čini kriterijum optimalnosti simetričnim u odnosu na nulu što olakšava primenu različitih metoda optimizacije koje se oslanjaju na pozitivne vrednosti kriterijuma optimalnosti.

Cilj je minimizovati odstupanje definisano u $\mathcal{F}$ i pronaći parametare β, γ i I_0 tako da daju najbolje podudaranje između stvarnih i predviđenih vrednosti, pa je matematički zapis ovog problema

$$\underset{\beta,\gamma,I_0}{argmin}\,\mathcal{F}\ . \tag{6}$$

U ovom radu se izračunavanje parametara neophodnih za dalje simuliranje ***SIR*** modela svodi na rešavanje optimizacionog problema koji se rešava evolutivnim algoritmom diferencijalne evolucije. **Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Algoritam diferencijalne evolucije je zasnovan na uobičajenoj strukturi evolutivnog algoritma, počinje od definisanja populacije, odnosno pretražuje i koristi populaciju kao izvor mogućih kandidata, zatim stvara nova rešenja kombinujući ona postojeća i to vodeći se sledećim koracima: mutacija, ukrštanje i selekcija.

Operatori koji omogućavaju pomenute operacije primenjuju se nad populacijom, odnosno potencijalnim rešenjima koja su u kontekstu ovog algoritma vektori. Kandidati sa najboljim vrednostima se zadržavaju u sledećoj iteraciji algoritma čineći u tom slučaju novi deo populacije, u suprotnom se zadržava trenutni član. Proces se ponavlja sve dok se ne ispuni zadati kriterijum optimalnosti ili dok se ne ispuni zadati broj iteracija. Osim za rešavanje problema estimacije parametara diferencijalna evolucija je korištena i za rešavanje problema optimalnog upravljanja. Za potrebe ovog istraživanja i estimaciju parametara korišćeni su stvarni podaci o broju zaraženog stanovništva u Kini preuzetih iz [2].

2.3. Definisanje problema optimalnog upravljanja na *SIRW* modelu

Cilj ovog poglavlja je formulacija problema optimalnog upravljanja koji će omogućiti identifikaciju optimalne strategije vakcinacije u cilju efikasnog suzbijanja epidemije. U tom kontekstu, optimalna strategija vakcinacije se definiše kao strategija koja minimizuje broj zaraženih jedinki tokom pandemije.

Treba napomenuti da se za potrebe ovog dela rada, prethodno opisan ***SIR*** model proširuje novom promenljivom *W* koja označava broj vakcinisanih jedinki. U tom slučaju, populacija je podeljena u četiri kategorije, odnosno

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) + W(t). \tag{7}$$

Tada se prošireni sistem može predstaviti sledećim jednačinama

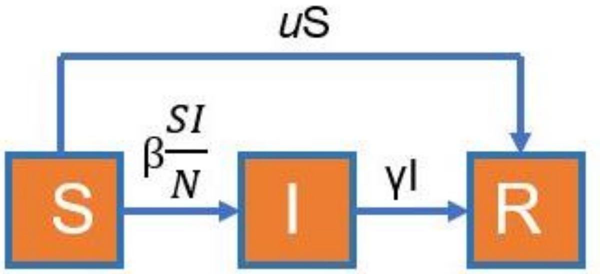
$$\frac{dS}{dt} = -\beta\frac{SI}{N} - \mu S, \quad S(0) = S_0, \tag{8}$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta\frac{SI}{N} - (\gamma + \mu)I, \quad I(0) = I_0, \tag{9}$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad R(0) = R_0, \tag{10}$$

$$\frac{dW}{dt} = uS, \quad W(0) = W_0, \tag{11}$$

gde W_0 predstavlja početni uslov za ukupan broj vakcina. Radi lakše vizualizacije, dat je šematski prikaz ***SIRW*** modela.



Slika 2. *Šematski prikaz SIRW modela*

U ovom slučaju u je upravljačka promenljiva ovog sistema i označava da li se vakcinacija sprovodi nad podložnim delom populacije. Bitno je naglasiti da u može zauzeti samo dve vrednosti i to: $u = 0$ označava da se vakcinacija ne sprovodi a$u = 1$ označava da se vakcinacija sprovodi.

Nakon definisanja procesa kojim se upravlja, potrebno je definisati kriterijum optimalnosti *Ω* koji u ovom slučaju uzima u obzir broj zaraženih jedinki *I* kao meru širenja pandemije.

$$\Omega = \int_{t_0}^{t_f} I\, dt, \tag{12}$$

t_o i t_f predstavljaju početno i krajnje vreme integracije. Problem optimalnog upravljanja se onda definiše na sledeći način

$$\underset{u}{argmin}\, \Omega\ . \tag{13}$$

Dakle, potrebno je odrediti vremenske trenutke u kojima kontrolna promenljiva u menja vrednost na način da strategija vakcinacije bude sprovedena na optimalni način, odnosno da broj zaraženih minimizuje poštujući sva medicinska ograničenja.

Kako bi se odredila optimalna strategija za primenu vakcine, koristi se relejno (*bang-bang*) upravljanje koje može zauzeti samo jednu od dve moguće vrednosti u različitim vremenskim trenucima. Vremenski interval $[0,t_f]$ je potrebno diskretizovati pomoću N_{elem} vremenskih trenutaka, tako da se zadovolji $t_0 \le t_i \le t_f$ za $i = 0, \dots, N_{elem} - 1$. Ovim postupkom dobija se $N_{elem} - 1$ vremenskih podintervala $[t_i, t_{i+1}]$ u kojima je vrednost upravljačke promenljive konstantna $u(t) = u_i$ za $t_i \le t \le t_{i+1}$. Takođe, uzimajući u obzir da se razmatra $N_{elem} - 1$ vremenskih podintervala, a potrebno je pronaći vremena priključenja, dimenzionalnost problema se smanjuje te je potrebno odrediti $N_{elem} - 2$ nepoznata parametra [3].

5. REZULTATI

U okviru korišćenja algoritma diferencijalne evolucije za estimaciju parametara, bilo je neophodno pravilno podešavanje algoritma kako bi se postiglo efikasno pretraživanje prostora parametara. Vrednosti granica pretraživanja parametara modela su definisane kako bi se obezbedilo da se oni nalaze unutar odgovarajućeg raspona. U ovom istraživanju, granice pretraživanja su postavljene na: $0{,}1 \le \beta \le 0{,}6$, $0{,}04 \le \gamma \le 0{,}6$ i $0{,}00000001 \le I_0 \le 0{,}5$.

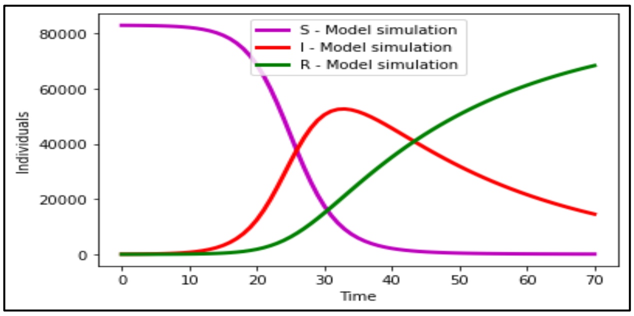
Navedena podešavanja omogućavaju algoritmu diferencijalne evolucije da pretraži prostor parametara unutar definisanih granica i pronađe optimalne vrednosti za β, γ i I_0.

Prilikom pokretanja simulacije algoritam diferencijalne evolucije je procenio da su optimalne vrednosti parametara:

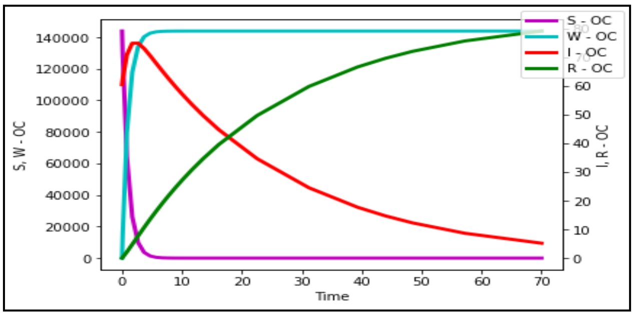
β=0.3450983	γ=0,04	I_0=0.00041938	$\mathcal{F}$=17.86011

Vrednosti ovih parametara su dobijene u optimizacionoj proceduri i predstavljaju procene koje se najbolje slažu sa eksperimentalnim podacima. Ove vrednosti omogućavaju modelu da simulira širenje zaraze i oporavak u populaciji na najbolji mogući način, u skladu sa dostupnim podacima. Slika 3 a) prikazuje simuliran ***SIR*** model koji uzima u obzir prethodno izračunate parametre pomoću algoritma diferencijalne evolucije. Pomoću njega se može pratiti dinamika širenja zaraze i oporavka u populaciji tokom vremena koje je izraženo u danima.

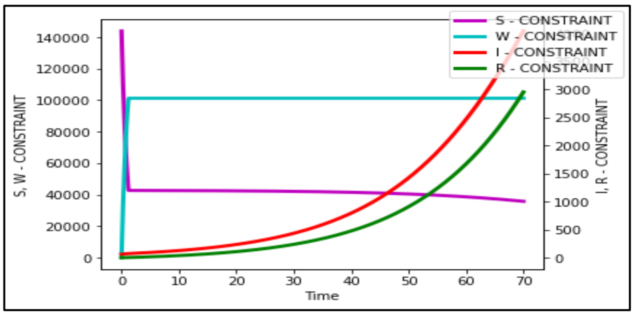
Nakon usvajanja parametara β, γ i I_0 iz prethodne faze istraživanja, ***SIR*** model je proširen uključivanjem nove promenljive *W* koja predstavlja broj upotrebljenih vakcina. Problem optimalnog upravljanja koji je prethodno definisan jednačinom (12), odnosno (13) se takođe rešava upotrebom algoritma diferencijalne evolucije. Na slici 3 d) isprekidanom linijom prikazana je upravljačka promenljiva tokom vremena izraženog u danima, odnosno određeni su trenuci u kojima se vakcinacija primenjuje odnosno ne primenjuje. Kada je upravljačka promenljiva *u*=1, to označava da se sprovodi vakcinacija u datom trenutku, a sa druge strane, kada je upravljačka promenljiva *u*=0, to znači da se ne sprovodi vakcinacija u datom trenutku. Obzirom na takvu raspodelu upravljanja, simuliran je ***SIRW*** model koji je prikazan na slici 3 b). Kada se primenjuje optimalna strategija vakcinacije može se uočiti brz pad broja podložnih osoba na početku primene vakcinacije. Ovo je posledica neograničenog broja dostupnih vakcina i nedostatka dnevnog limita u potrošnji vakcina.



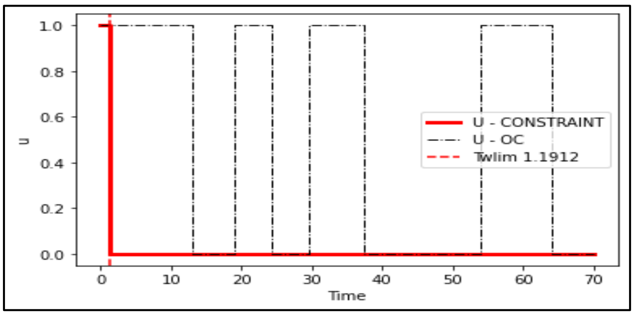
a) Simulirani SIR model koji koristi estimirane parametre



b) Simulirani SIRW model sa optimalnim upravljanjem



c) Simulirani SIRW model sa ograničenim brojem vakcina



d) Upravljačka promenljiva sa i bez ograničenja na broj vakcina

Slika 3. *Grafički prikaz rezultata*

Nakon što su sve podložne jedinke vakcinisane, kriva ulazi u saturaciju odnosno pokazuje da podložnih jedinki više nema do kraja pandemije čime se značajno smanjio rizik od infekcije u populaciji. Osim toga, sa slike 3 b) se takođe može primetiti mali porast broja zaraženih u odnosu na I_0 te nakon toga kontinuirani pad broja zaraženih jedinki kao i postizanje značajno manjeg maksimalnog broja zaraženih jedinki u odnosu na slučaj bez optimalnog upravljanja. Ovo je rezultat neograničene primene vakcina što smanjuje mogućnost širenja virusa i samim tim ukazuje na uspešnost kontrolne strategije u suzbijanju pandemije.

Ukoliko se uvede ograničenje na broj vakcina, $W \leq W_{lim}$, gde W_{lim} označava maksimalan broj dostupnih vakcina, za očekivati je da će u slučaju da je ispunjen uslov $W \leq W_{lim}$ vakcinacija teći neometano, odnosno kontrolna promenljiva će imati vrednost $u = 1$. Sa druge strane, kada se dosegne limit u broju vakcina i $W = W_{lim}$ vakcinacija se neće sprovoditi te će kontrolna promenljiva biti $u = 0$. Na slici 3 d) crvenom bojom je prikazana upravljačka promenljiva u pri ograničenju od $W_{lim} = 100000$. Može se primetiti kako se u ovom slučaju sa ograničenim brojem vakcina, vakcinacija završava ranije jer je potrebno vakcinisati manji broj jedinki. To se može primetiti i ukoliko se posmatra kriva vakcinisanih jedinki (W) sa slike 3 c) na kojoj je simuliran ***SIRW*** model sa ograničenjem na broj dostupnih vakcina. U tom slučaju vakcinacija će smanjiti broj podložnih jedinki, ali ograničenje na broj vakcina će odrediti koliko brzo će se to smanjivanje odvijati. U tom kontekstu, ako se govori o broju zaraženih jedinki, za očekivati je da će njihov broj tokom trajanja pandemije biti veći, ako je inicijalno broj dostupnih vakcina manji. Broj oporavljenih jedinki direktno zavisi o broju zaraženih jedinki. Ako je broj zaraženih jedinki veći za očekivati je da će i broj oporavljenih biti veći.

4. ZAKLJUČAK

U ovom radu proučavan je problem određivanja optimalne strategije upravljanja za primenu vakcine u lečenju pandemije COVID-19. Kroz primenu matematičkog modela epidemije i uz oslonac na optimizacione algoritme, cilj je bio proučiti dinamiku širenja bolesti i identifikovati optimalne strategije vakcinacije.

Primenjujući ***SIR*** model i diferencijalnu evoluciju sprovedena je estimacija parametara β, γ i I_0. Estimacija parametara modela, uključujući stopu prenosa (β) i oporavka (γ), omogućila je realistično prilagođavanje modela stvarnim podacima i bolje razumevanje faktora koji utiču na širenje bolesti.

Primenom optimalne strategije vakcinacije značajno je smanjen broj zaraženih jedinki u odnosu na situaciju kada se zaraza širi bez kontrole. Grafik sa optimalnim upravljanjem odražava efikasnost implementiranih strategija u smanjenju podložnosti i kontroli širenja bolesti. Uvođenjem ograničenja na broj dostupnih vakcina, ograničeno je samim tim i smanjenje broja podložnih osoba. U odnosu na slučaj bez ograničenja na broj vakcina, ukupan broj zaraženih jedinki je veći. Što je broj dostupnih vakcina manji, to je i efekat vakcinisanja na epidemiju manji.

5. LITERATURA

[1] Libotte, G.B."*Determination of an optimal control strategy for vaccine administration in COVID-19 pandemic treatment*", Computer Methods and Programs in Biomedicine, Volume 196, 2020,

[2] https://systems.jhu.edu/research/ public-health/ncov (pristupljeno u julu 2023.)

[3] Cruz, I. L. "*Efficient Evolutionary Algorithms for Optimal Control*". Appl. Soft Comput.(2003)

Kratka biografija:

Divna Ćosić rođena je u Zrenjaninu 1996. god. Diplomski rad na Fakultetu tehničkih nauka iz oblasti Elektrotehnike i računarstva – Praktična realizacija pametne kuće uz podršku Nucleo STM32F103RB mikrokontrolera i Android aplikacije za upravljanje istom – odbranila je 2020.god.
kontakt: divnacosic996@gmail.com