

Szczepienia - model matematyczny i symulacja

Dawid Kubicki

Spis treści

1	Opis problemu	3
2	Rozwiązanie problemu	3
2.1	Basic reproduction number	3
2.2	Model matematyczny SIR	4
2.3	Model matematyczny SVIR	5
3	Opis eksperymentów	5
4	Wyniki eksperymentów	6
5	Wnioski	9
5.1	Analiza wyników	9
5.2	Słabości modelu	10
6	Appendix	10

1 Opis problemu

Choroby towarzyszą ludzkości od zarania dziejów. Od XVIII wieku odkrywano szczepionki na coraz to nowe choroby, co pozwoliło uratować przed powikłaniami i śmiercią już miliony osób.

Można sobie zadać wiele pytań związanych ze szczepionkami. Jednym z najogólniejszych pytań jest: „czy warto się szczepić”? Czy faktycznie wprowadzenie szczepień powoduje istotny spadek liczby zachorowań. Z historii wiemy, że tak oczywiście się dzieje, ale czy potrafimy to zamodelować?

Chcemy zbudować model, który pomoże nam dowiedzieć się jaki jest wpływ szczepień na liczbę zachorowań oraz jak zmienia się liczba infekcji w zależności od tego, jak duża część noworodków jest szczepiona. Innym ciekawym problemem, któremu chcemy się przyjrzeć jest to jak duża część populacji musi być zaszczepiona, by czynnik chorobotwórczy mógł zostać całkowicie wyeliminowany. Czy koniecznie trzeba by zaszczepić każdą osobę, czy też wystarczy część i jeśli wystarczy, to jak dużą część? Postaramy się chociaż w przybliżeniu odpowiedzieć na te pytania.

2 Rozwiązanie problemu

2.1 Basic reproduction number

Niech R_0 oznacza średnią liczbę zachorowań spowodowaną przez wprowadzenie jednego chorego osobnika do populacji całkowicie podatnej na zachorowania. Jest to tzw. *basic reproduction number*. Dla odry wynosi około 18, a dla świnki 10^1 .

Jeżeli część populacji jest odporna na zachorowanie na daną chorobę (na przykład dzięki szczepieniom) to średnia liczba zarażeń będzie mniejsza. Załóżmy, że p część populacji została zaszczepiona. Wtedy R - średnia liczba zachorowań spowodowana przez wprowadzenie jednego chorego osobnika do populacji wyniesie

$$R = (1 - p)R_0$$

Zauważmy, że jeśli R będzie mniejsze od 1 to liczba osób chorych będzie się zmniejszać i choroba będzie mogła być wyeliminowana ze społeczeństwa. Sugeruje to, że aby wyeliminować chorobę wystarczy uodpornić wystarczająco dużą część populacji. Udało się to wykonać m.in. dla ospy prawdziwej.

¹www.healthline.com/health/r-nought-reproduction-number

Stąd mamy warunek graniczny $R = 1$, czyli

$$p = 1 - \frac{1}{R_0}$$

. Oznacza to, że powinna istnieć graniczna wartość p dla której liczba chorych stale dąży do zera. Na przykład dla odry powinna ona wynieść $p_{gran} = 1 - 1/18 \approx 0.944$.

2.2 Model matematyczny SIR

Modele zostały zainspirowane publikacją ². Podzielmy populację na trzy części

1. S - (susceptible) ludzie podatni na zachorowanie
2. I - (infected) ludzie chorzy
3. R - (recovered) ludzie, którzy wyzdrowieli

Dokonyamy kilku założeń. Po pierwsze S , I oraz R będą oznaczały część populacji, czyli będą liczbami z przedziału od 0 do 1. Ponadto $S + I + R = 1$. Po drugie zakładamy, że ludzie którzy wyzdrowieli mają trwałą odporność. Po trzecie - ludzie umierają z tym samym tempie, co się rodzą, dzięki czemu rozmiar populacji pozostaje stały. Po czwarte - liczba osób, które zachorują jest wprost proporcjonalna do „siły zaraźliwości” choroby, liczby chorych oraz liczby podatnych na zachorowanie. Prowadzi nas to do następującego układu równań:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - \beta IS - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases}$$

Gdzie μ - tempo rodzenia się/umierania, β - zaraźliwość choroby, γ - tempo powrotu do zdrowia.

²Scherer, McLean, Mathematical models of vaccination

2.3 Model matematyczny SVIR

Nasz poprzedni model możemy rozbudować zakładając, że część noworodków będzie szczepiona. Oznaczmy tę część przez p . Dla $p = 0$ wracamy do poprzedniego modelu. W nowym modelu mamy nową klasę osób - V (vaccinated). Zakładamy, że ludzie zaszczepieni w ogóle nie chorują i że szczepionka zawsze się przyjmie.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu(1-p) - \beta IS - \mu S \\ \frac{dV}{dt} = \mu p - \mu V \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases}$$

3 Opis eksperymentów

Korzystając z programu MATLAB zasymulowano powyżej opisany układ równań. Należy dobrać warunki początkowe (S_0, V_0, I_0, R_0) oraz parametry β, γ, μ, p . Ponieważ modelujemy, co się stanie po wprowadzeniu szczepienia to zakładamy, że zawsze $V_0 = 0$. Jako jednostkę czasu przyjęto rok, a czas symulacji to 50 lat.

Eksperymenty przeprowadzono dla następujących warunków początkowych

$$S_0 = 1 - R_0 - I_0, V_0 = 0, I_0 = 0.001, R_0 = 0.95$$

Warunki początkowe dobrano na podstawie wcześniejszych eksperymentów z zachowaniem się rozwiązań. Jeżeli R_0 jest małe, a wtedy S_0 duże, to okazuje się, że liczba chorych bardzo szybko zbliża się do wartości S_0 , czyli, że niemal wszyscy, którzy mogą zachorować chorują. Następnie ponieważ zakładamy, że okres trwania choroby jest względnie niedługi prawie wszyscy chorzy przechodzą ze zbioru I do R tuż na początku symulacji, co daje mniej ciekawą dynamikę. Zauważmy, że ma to swój odpowiednik w rzeczywistości (np. epidemia odry w 1846 na Wyspach Owczych, która objęła ponad 90% mieszkańców - Wyspy Owcze miały wcześniej niewielką styczność z kontynentem ³).

³Peter L. Palum, Observations Made During the Epidemic of Measles on the Faroe Islands in the Year 1846

W takim razie możemy zacząć już od odpowiednio dużego R_0 , czyli założenia, że przed wprowadzeniem szczepień znaczna część społeczeństwa przeszła daną chorobę.

Pozostaje jeszcze dobór parametrów równań. Dobrano je mniej więcej tak, aby symulacja odpowiadała odrze. Poniżej przyjęte wartości wraz z uzasadnieniem.

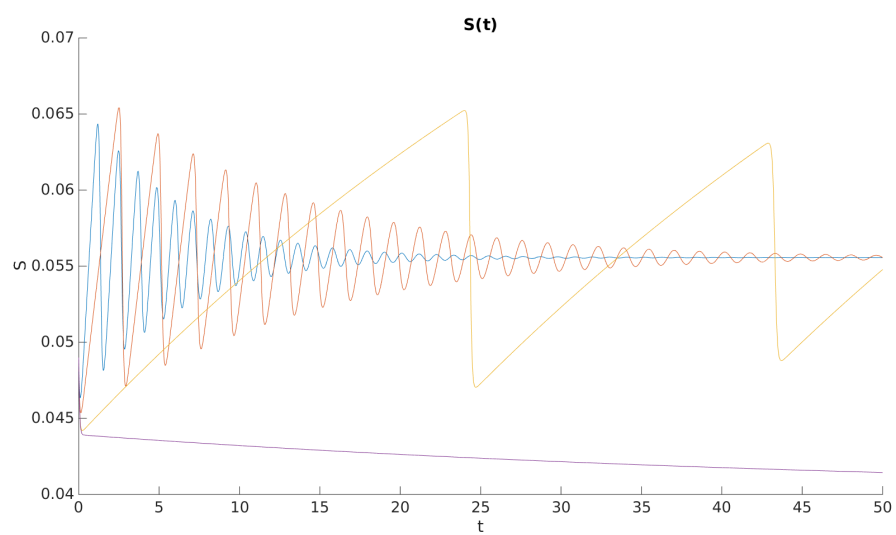
- $\mu = 0.02$ - odwrotność μ to tak naprawdę oczekiwana długość życia, dla tak przyjętej wartości jest to 50 lat. Jest to mniej niż w większości krajów świata, ale ma rozsądny rząd wielkości.
- $\gamma = 100$ - można ją rozumieć jako czas powrotu do zdrowia, ale właściwie odpowiada czasowi trwania zakaźności (odwrotność γ to oczekiwana długość zakaźności). Zgodnie z publikacją ⁴ przyjmujemy wartość 100, co odpowiada około czterodniowej zakaźności.
- $\beta = 1800$ - parametr dla odrzy zgodnie z tą samą publikacją, z której wzięto wartość γ .
- p - jest to parametr, z którym będziemy eksperymentować i sprawdzać zachowanie się wyników dla różnych jego wartości.

4 Wyniki eksperymentów

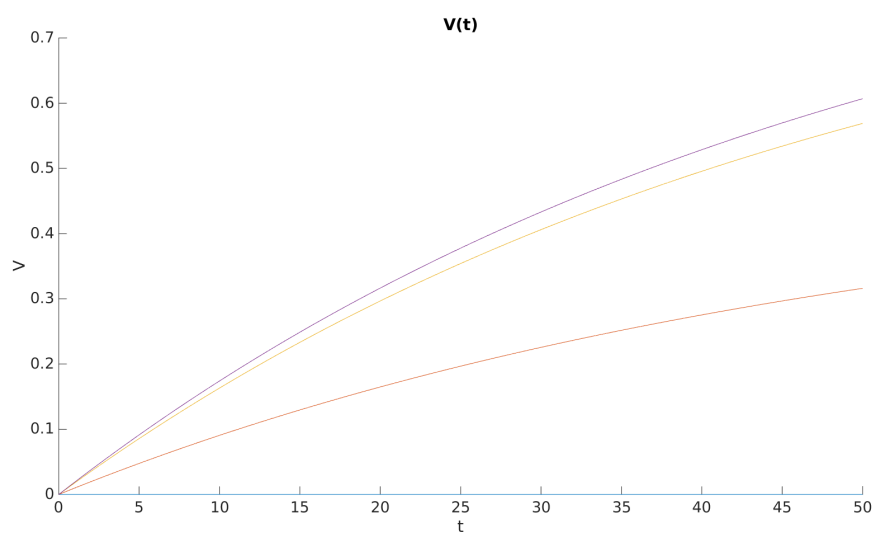
Dokonano symulacji dla 4 różnych wartości p . Na wykresach każdej wartości p odpowiada inny kolor krzywej:

- $p = 0$ - niebieski
- $p = 0.5$ - czerwony
- $p = 0.9$ - żółty
- $p = 0.96$ - fioletowy

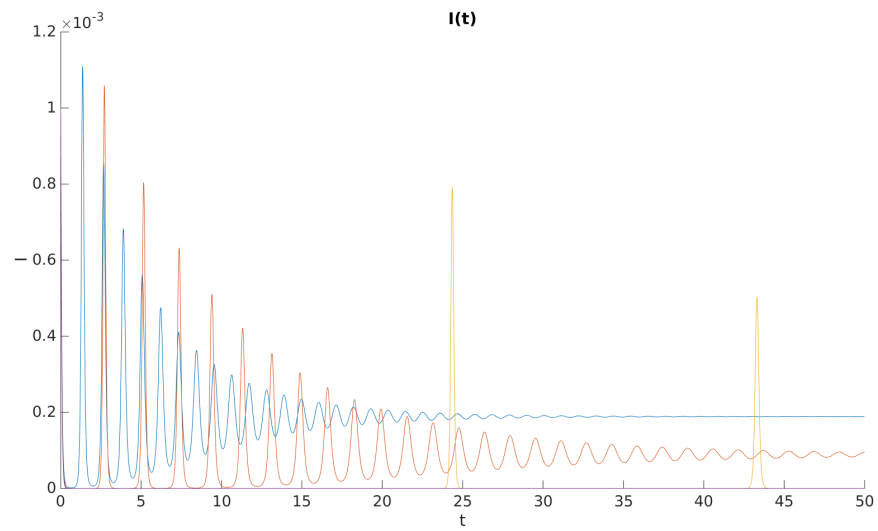
⁴Shulgin, Stone, Agur, Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model



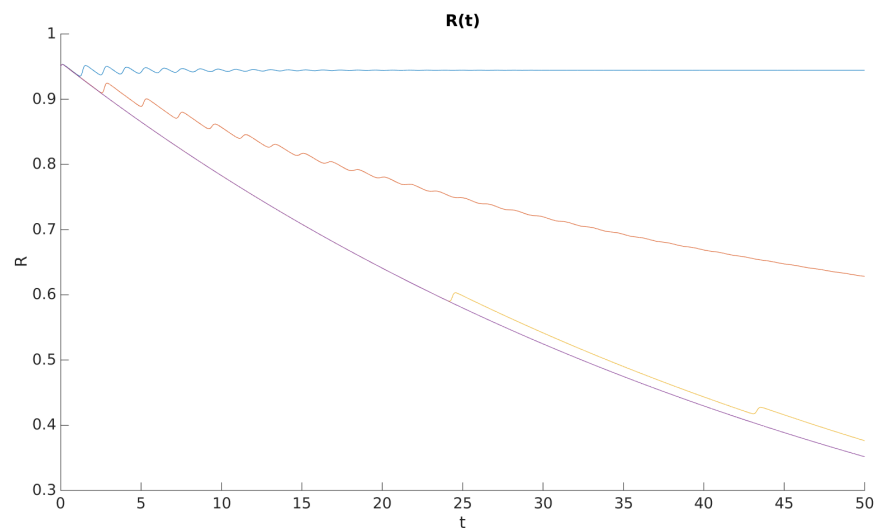
Rysunek 1: Część populacji podatna za zachorowanie w funkcji czasu



Rysunek 2: Zaszczepiona część populacji w funkcji czasu



Rysunek 3: Chora część populacji w funkcji czasu



Rysunek 4: Część populacji, która przeszła chorobę w funkcji czasu

5 Wnioski

5.1 Analiza wyników

Widzimy, że w zależności od p uzyskujemy różne rozwiązania. Ze wszystkich czterech symulacji najwyższą liczbę zachorowań obserwujemy, jak się można było spodziewać, dla braku szczepień.

Zarówno dla $p = 0$ jak i $p = 0.5$ widzimy, że liczba chorych osób mocno się zmienia. Mamy do czynienia z krótkotrwałymi epidemiami, których siła z czasem słabnie, aż liczba chorych w społeczeństwie stabilizuje się na mniej więcej stałym poziomie. Jeżeli szczepiona jest odpowiednio niewielka część noworodków to liczba chorych także się ustabilizuje, ale na niższym poziomie niż w społeczeństwie osób nieszczepionych.

Dla $p = 0.9$ obserwujemy inne zjawisko. Choroba wydaje się zaniknąć, ale nagle po około 24 latach po rozpoczęciu szczepień wybucha epidemia. Jak można zauważyć na wykresie $S(t)$ jest to spowodowane tym, że przez cały ten czas powoli narasta liczba osób nieuodpornionych. Zjawisko to zwane jest okresem miesiąca miodowego (*honeymoon period*)⁵. Polega ono na tym, że wkrótce po rozpoczęciu szczepień przez pewien okres liczba zachorowań spada niemal do zera, a potem nagle następuje bardzo duża liczba zachorowań. Było ono obserwowane między innymi w Azji i Afryce.

Co ciekawe dla $p = 0, 0.5, 0.9$ wartość $S(t)$ oscyluje wokół tego samego poziomu z coraz słabszą amplitudą. W takim przypadku czynnik chorobotwórczy nigdy nie zostanie całkowicie wyeliminowany.

Dla $p = 0.96$ otrzymujemy zupełnie inne wyniki. Mimo że liczba zaczepionych wydaje się niewiele różnić od wartości dla $p = 0.9$, to $S(t)$ zachowuje się zupełnie inaczej - jest nierosnąca i wydaje się dążyć do pewnej granicy. Natomiast $I(t)$ szybko osiąga zero i nie wraca już do większych wartości. Oznacza to, że jeśli będzie szczepione 96% noworodków, to uda się całkowicie wyeliminować chorobę.

Zmiana dynamiki rozwiązań przy przejściu z p od 0.9 do 0.96 sugeruje, że istnieje pewna wartość p_{gran} , powyżej której choroba zostaje wyleminowana. Jest to zgodne z naszymi przewidywaniami, opisanymi już w podrozdziale 2.1. Wobec tego jeżeli odpowiednio duża liczba osób będzie niezaszczepiona to od czasu do czasu będą wybuchać epidemie. Oznacza to, że wzmagający się ruch antyszczepionkowy (proepidemiczny) jest zagrożeniem nie tylko dla

⁵Scherer, McLean, Mathematical models of vaccination

samemu sobie, ale i dla całego społeczeństwa, w szczególności dla osób, które z różnych powodów nie mogą być zaszczepione.

Podsumowując - im większa część populacji jest szczepiona, tym mniejsza jest liczba zachorowań. Powyżej pewnego progu liczby osób zaszczepionych choroba może zostać całkowicie wyeliminowana.

5.2 Słabości modelu

Należy zauważyć, że model jest bardzo uproszczony. Poniżej wymieniono kilka jego wad i potencjalne ulepszenia.

- Założenie o stałej odporności nabytej - model zakłada, że osoby zaszczepione uzyskują odporność na całe życie. W rzeczywistości odporność zanika, co można by modelować dodając do równań wyrazy związane z utratą odporności przez osoby zaszczepione.
- Założenie o stałym rozmiarze populacji - jest to założenie istotnie upraszczające obliczenia, jednak można się spodziewać, że inaczej będzie rozprzestrzeniać się choroba w społeczeństwie starzejącym się, a inaczej w społeczeństwie o dużym przyroście naturalnym. A może właśnie podobnie? Warto byłoby to spróbować zamodelować.
- Brak uwzględnienia ewolucji czynników chorobotwórczych - zdarza się, że powstają nowe szczepy wirusów, które zagrażają także zaszczepionym. Model w żaden sposób nie przewiduje takiej sytuacji.

Wymienione powyżej punkty nie wyczerpują nadmiernych uproszczeń zawartych w naszym modelu, jednakże mimo swej prostoty model wydaje się prezentować niektóre zjawiska związane ze szczepieniami.

6 Appendix

Kod symulacji dostępny jest na GitHubie <https://github.com/DawidQb/MISK-2015-16>. Jest to kod napisany w MATLABie. Korzystając z funkcji `ode45` rozwiązywany jest układ równań różniczkowych opisany w podrozdziale 2.3. Wielkość kroku używanego w numerycznym rozwiązywaniu równań została empirycznie tak dobrana, aby rozwiązania były wyraźnie gładkie, a czas obliczeń rozsądnie krótki.