

Adrian Pilarczyk

Modele matematyczne dla wirusa Ebola

10 maja 2022r.

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Model matematyczny	4
3. Wirus Ebola	5
3.1. Historia oraz opis zakażenia	5
3.2. Proces replikacji oraz objawy wirusa	6
4. Model SIR	7
4.1. Założenia modelu	7
4.2. Opis modelu wraz ze zmiennymi	8
4.3. Przykład zastosowania	8
5. Model SIQR	9
6. Badanie porównania modeli	10
7. Wnioski oraz podsumowanie	12
Bibliografia	13

1. Wstęp

Wirus Ebola [11] jest obecnie jednym z najbardziej niebezpiecznych patogenów dla ludzi. Zarażenie się nim grozi gorączką krwotoczną. Jest to choroba występująca rzadko, jednakże charakteryzująca się wysoką śmiertelnością, która zależy od szczepu wirusa. Ostatnie poważne epidemie miała miejsce w Gwinei, Sierra Leone i Liberii w 2014 roku [8]. Aby zrozumieć rozprzestrzenianie się infekcji w dotkniętych krajach, kluczowe jest modelowanie wirusa i jego symulacja. Dzięki niej możemy przewidzieć rozwój wirusa i przeciwdziałać mu. Użyjemy tutaj modelu SIR i $SIQR$ oraz dostępnych danych dostarczonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [12] do otrzymania naszych modeli matematycznych, aby wyjaśnić funkcjonowanie wirusa pomiędzy grupami osób w danym obszarze.

Głównym celem tej pracy jest zrozumienie działania modeli matematycznych dla występujących chorób oraz patogenów. Mówiąc dokładniej, zaczynamy od rozważenia, czym jest model matematyczny, którym operujemy w naszych badaniach. Następnie przejdziemy do omówienia wirusa Ebola, jego opisu, działań z organizmem poprzez objawy oraz wywołane skutki. Przeanalizujemy dwa modele matematyczne stosowane do opisanie zachowania tego wirusa, ich założenia oraz układy równań różniczkowych zwyczajnych. Podsumujemy przybliżone funkcjonowanie obu modeli z naszym wirusem za pomocą wykresów oraz przedstawimy nasze otrzymane dane, zestawiając je ze stanem faktycznym z 2014 roku. Uwzględnimy również, jak będzie się zachowywała sytuacja epidemii z udziałem kwarantanny osób zarażonych oraz bez niej.

2. Model matematyczny

Aby zastosować matematykę w rzeczywistym świecie, matematycy muszą współpracować z naukowcami i inżynierami, aby zamienić rzeczywiste problemy życiowe w matematykę, a następnie rozwiązać powstałe równania. Proces ten nazywamy modelowaniem matematycznym [2].

Jest to proces opisu problemu ze świata rzeczywistego za pomocą terminów matematycznych, zwykle w postaci równań, funkcji lub formuł, a następnie wykorzystanie tych równań jednakowo do zrozumienia pierwotnego problemu, zjawiska oraz do odkrycia nowych cech problemu. Modelowanie leży u podstaw większości naszego rozumienia świata i umożliwia inżynierom projektowanie technologii przyszłości. Można je wykorzystać między innymi do przewidywania wartości zmiennych, stawiania hipotez oraz badań.

W kontekście biologicznym modele te wykorzystują podstawowe założenia oraz zebrane statystyki, aby znaleźć parametry dla różnych chorób zakaźnych. Wykorzystują te parametry do obliczania skutków lub prawdopodobieństw wystąpienia infekcji oraz jej rozprzestrzeniania się.

W tej pracy będziemy się głównie skupiać na dwóch modelach:

- model SIR ,
- model $SIQR$.

3. Wirus Ebola

3.1. Historia oraz opis zakażenia

Jest obecnie jednym z najbardziej niebezpiecznych, śmiertelnych patogenów dla ludzi. Nazwa wirusa pochodzi od nazwy rzeki Ebola w północnej części Demokratycznej Republiki Konga. Odnotowano tam pierwsze przypadki choroby wywołanej tym wirusem — gorączka krwotoczna Ebola [7], która wcześniej była ograniczona do Afryki Środkowej, ale ostatnio została również zidentyfikowana w Afryce Zachodniej. Jest to choroba występująca rzadko, jednakże niezwykle szybki wzrost zachorowań i wysoka śmiertelność sprawiają, że wirus ten jest poważnym problemem dla zdrowia publicznego.

W grudniu 2013 roku od śmierci dwuletniego dziecka (ze źródła [10]) w jednej z wiosek w Gwinei zaczęła się największa epidemia tej choroby w dotychczasowej historii. Wybuch epidemii pierwotnie obejmował trzy kraje zachodniej Afryki: Gwineę, Liberię i Sierra Leone. Do początku listopada 2014, odnotowano ponad 13000 przypadków i prawie 5000 zgonów, chociaż eksperci uważają, że liczby te mogą być o 250% wyższe, jako że wielu pacjentów w ogóle nie szuka pomocy medycznej. Wcześniejsze przypadki były z reguły ograniczone do terenów wiejskich, natomiast wybuch z 2014 roku rozprzestrzenił się na gęściej zaludnione obszary, gdzie istnieje większe ryzyko przenoszenia się choroby.

Ebola rozprzestrzenia się (według WHO [11]), gdy płyny ustrojowe chorej osoby mają kontakt z błonami śluzowymi lub uszkodzoną skórą zdrowego człowieka. Do płynów tych należą: krew, wymiociny, kał, łzy, mocz, ślina, pot itp. Wirus może przeżyć w płynach ustrojowych pozostawionych na powierzchniach typu podłogi, ściany przez 24-72 godziny. Wirus ebola nie rozprzestrzenia się przez powietrze, czystą wodę ani zabezpieczoną żywność, zatem można oddychać, jeść i pić produkty z pewnego źródła. Natomiast jedzenie surowego lub niedogotowanego mięsa dzikich afrykańskich zwierząt, a także surowych owoców z krajów objętych epidemią może skutkować zakażeniem.

Bliskie osoby opiekujące się chorymi są w grupie podwyższonego ryzyka kontaktu z wirusem. Ebola może rozprzestrzeniać się także przez kontakt z zakażonymi nietoperzami i naczelnymi lub ich płynami ustrojowymi, co oznacza, że osoby pracujące lub mające bliski kontakt z tymi zwierzętami oraz środowiskiem, w którym przebywają, są również w grupie podwyższonego ryzyka zakażenia. Grupy te, a także inne osoby, u których ryzyko narażenia jest wysokie, powinny chronić się za pomocą odzieży ochronnej, rękawic, osłony twarzy itp. Zwiększa to ochronę na różnego rodzaju płyny i wydzieliny od zakażonego.

3.2. Proces replikacji oraz objawy wirusa

Wiele wirusów przeprowadza proces replikacji w podobny sposób [10].

W przypadku wirusa Ebola wygląda to następująco:

1. Wirus Ebola wnika do ludzkiej komórki odpornościowej, paraliżując sygnały dla produkcji interferonu, co powoduje brak objawów w pierwszej fazie infekcji.
2. Wirus zamienia komórkę w fabrykę wirusów, kopiując siebie. Jednocześnie do krwi wydzielane są związki chemiczne, które zmniejszają krzepliwość krwi. Skutkuje to niespodziewanymi i niekontrolowanymi krwawieniami w organizmie.
3. W pewnym momencie zainfekowana komórka rozpada się i uwalnia wirusy Ebola, które atakują sąsiednie komórki. Rozpadająca się komórka wysyła sygnały chemiczne, które dostają się do krwi i alarmują układ immunologiczny o infekcji.

Ebola może powodować wiele innych objawów niewskazujących na obecność wirusa w organizmie, na przykład osłabienie, brak apetytu, wysypkę, zaczerwienienie oczu, czkawkę, kaszel, bóle klatki piersiowej i trudności w oddychaniu i przełykaniu. Mogą być one wywołane szeregiem innych chorób. W rozwiniętej fazie gorączki krwotocznej dochodzi do niewydolności wielu narządów, co prowadzi do śmierci.

Dominującymi objawami choroby (ze źródła [6]) są:

- gorączka,
- ból brzucha, głowy, mięśni,
- zapalenie przełyku,
- nadmierna potliwość, wysypka,
- trudności w oddychaniu,
- wymioty i niekontrolowane powikłania krwotoczne.

4. Model SIR

Dyskretny model *SIR* [1] służy do zilustrowania przenoszenia epidemii poprzez interakcję następujących trzech różnych grup ludzi, których identyfikujemy jako relację zmiennych:

- *S* (*susceptible*) - podatni na zakażenie wirusa,
- *I* (*infected*) - zakażeni wirusem,
- *R* (*recovered/removed*) - ozdrowieńcy/zmarli przez wirusa.

Ich relację przedstawia się w następujący sposób na grafie (ze źródła [3]):

$$\textit{Susceptible (S)} \longrightarrow \beta \longrightarrow \textit{Infected (I)} \longrightarrow \gamma \longrightarrow \textit{Recovered (R)},$$

gdzie:

β - współczynnik zakażenia, a γ - współczynnik zdrowienia, $\beta, \gamma > 0$.

4.1. Założenia modelu

- Rozprzestrzenianie się lub wybuch choroby jest poważne. Każdy, kto zostanie zarażony, jest usuwany z populacji poprzez wyzdrowienie lub śmierć.
- Niech liczebność populacji będzie stała i wynosi N , gdzie $N \in \mathbb{Z}$ i $N \geq 0$. Nie uwzględniamy nowych narodzin ludzi ani śmierci niewywołanych przez chorobę.
- Dokonujemy uproszczenia modelu również poprzez nie odróżnianie ludzi mających odporność od choroby i ludzi zmarłych przez chorobę. Innymi słowy, ozdrowieńcy są w jednej grupie ze zmarłymi.
- Niech S_n , I_n oraz R_n oznaczają odpowiednio liczbę podatnych, zarażonych oraz ozdowieńców/zmarłych w chwili czasowej n , gdzie $S_n, I_n, R_n \geq 0$. Dodatkowo przy populacji stałej, do której nie dochodzą i nie odchodzą nam nowe osoby, otrzymujemy, że: $N = S_n + I_n + R_n$. Całość populacji jest stała w każdej n chwili czasowej.
- Początkowo zakłada się, że potencjalni zarażeni w chwili początkowej są prawie równi liczbie całej populacji. Dodatkowo istnieje przynajmniej jedna osoba, która jest zarażona, aby wirus mógł się rozprzestrzeniać. Liczba zmarłych jest równa zero. Reprezentujemy to za pomocą:
 $S(0) = S_0 = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = R_0 = 0$

4.2. Opis modelu wraz ze zmiennymi

Model wykorzystuje 3 równania różniczkowe ze źródła [3]:

- 1) Tempo zmian liczby osób podatnych na chorobę w czasie:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

- 2) Tempo zmiany liczby zarażonych osób w czasie:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

- 3) Tempo zmian liczby osób ozdrowiałych/zmarłych w czasie:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

Z równości 1, 2 i 3 wynika, że $S(t) + I(t) + R(t) = N$. Dzięki założeniu o stałej populacji możemy również zapisać nasz model *SIR* [5] w następujący sposób:

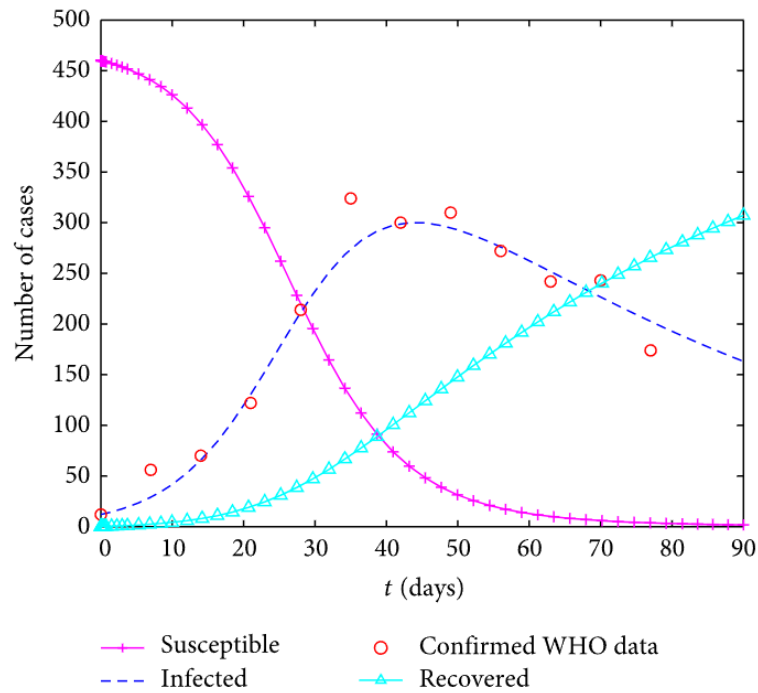
$$S_{n+1} = S_n - \beta S_n I_n$$

$$I_{n+1} = I_n + \beta S_n I_n - \gamma I_n$$

$$R_{n+1} = R_n + \gamma I_n$$

gdzie n to chwila czasowa wyrażona w dniach. Wzory te pokazują zmiany podanych grup w zależności od liczby dni przebytej epidemii wirusa.

4.3. Przykład zastosowania



Rysunek 1. Wykres modelu *SIR* dla 90 dni trwania epidemii wirusa Ebola w porównaniu z rzeczywistymi danymi od WHO. (Źródło: [4])

5. Model SIQR

Model *SIQR* [9] składa się z 4 grup ludzi, których identyfikujemy jako:

- *S* (*susceptible*) - podatni na zakażenie wirusa,
- *I* (*infected*) - zakażeni wirusem,
- *Q* (*quarantined*) - poddani kwarantannie,
- *R* (*recovered/removed*) - ozdrowieńcy/zmarli przez wirusa.

Zawiera parametry takie jak:

- β - współczynnik zakażeń,
- σ - współczynnik izolacji,
- r_1 - współczynnik uzdrowienia/śmiertelności dla izolowanych,
- r_2 - współczynnik uzdrowienia/śmiertelności dla zainfekowanych.

Model ten zawiera te same założenia jak dla modelu wyżej. Jedynymi ze zmian są: liczba osób wynosi $N_n = S_n + I_n + Q_n + R_n$ w każdej n chwili czasowej, osoby poddane kwarantannie przenoszą się do grupy *R* ze współczynnikiem r_1 natomiast reszta z r_2 .

Wzory [9] opisujące model *SIQR*:

Tempo zmian liczby osób podatnych na chorobę w czasie:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

Tempo zmiany liczby zarażonych osób w czasie:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\sigma + r_2)I$$

Tempo zmiany liczby izolowanych osób w czasie:

$$\frac{dQ}{dt} = \sigma I - r_1 Q$$

Tempo zmian liczby osób ozdrowiałych/zmarłych w czasie:

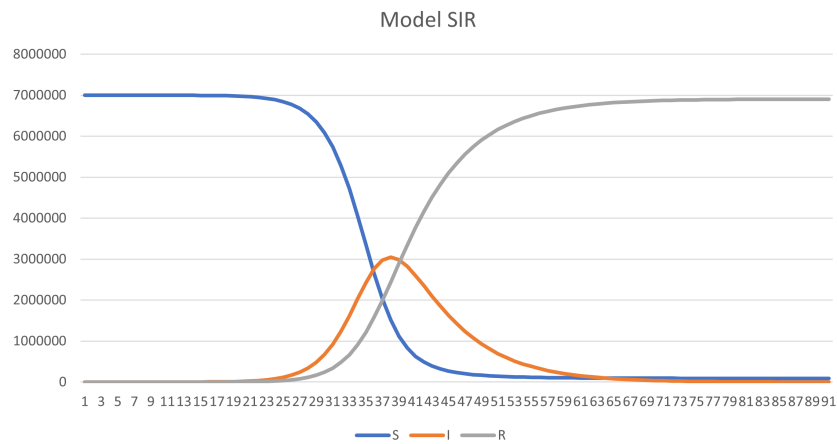
$$\frac{dR}{dt} = r_2 I + r_1 Q$$

6. Badanie porównania modeli

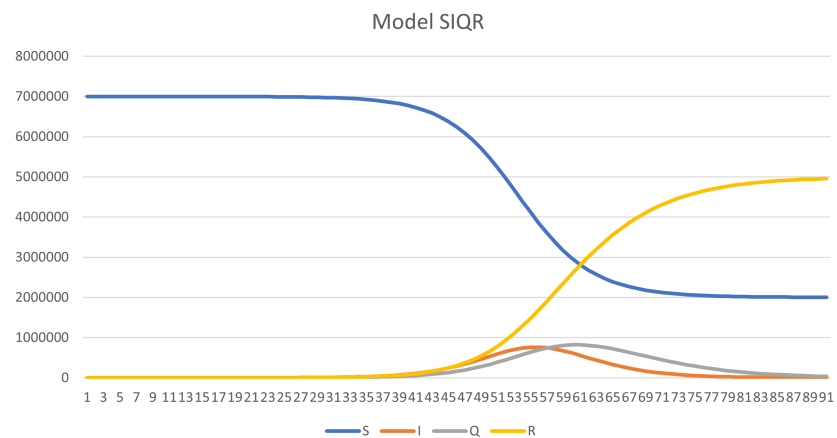
Aby rozróżnić oba modele od siebie, przeprowadzimy symulacje wystąpienia pandemii wirusa Ebola w Sierra Leone z 2014 roku z udziałem modelu *SIR* oraz *SIQR*. Dzięki temu uzyskamy dwa przybliżone modele matematyczne pokazujące zachowanie choroby przy stałych założeniach oraz parametrach. Porównamy je również z dokładnymi danymi z poszczególnych dni odnotowanych przez WHO [12]. Zawierają one również liczbę przypadków zarażonych oraz zgonów od 28.05.2014r. do 28.08.2014r.

Podstawowe dane do badania:

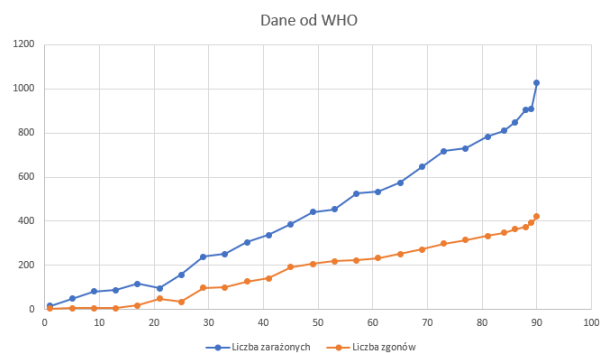
- Populacja - około 7 mln osób (z Sierra Leone 28.05.2014r.)
- Liczba początkowa zarażonych - 16
- Liczba początkowa zgonów - 0
- Współczynnik zakażeń β - 0,6
- Współczynnik izolacji σ - 0,2
- Współczynnik uzdrowienia/śmiertelności dla izolowanych r_1 - 0,15
- Współczynnik uzdrowienia/śmiertelności dla zainfekowanych r_2 - 0,15



Rysunek 2. Wykres modelu SIR dla 90-dniowej pandemii wirusa Ebola w Sierra Leone w 2014r. (Źródło: opracowanie własne)



Rysunek 3. Wykres modelu $SIQR$ dla 90-dniowej pandemii wirusa Ebola w Sierra Leone w 2014r. (Źródło: opracowanie własne)



Rysunek 4. Wykres przedstawiający dane z kolejnych 90 dni trwania pandemii wirusa Ebola w Sierra Leone w 2014r. (Źródło: opracowanie własne, [12])

7. Wnioski oraz podsumowanie

Z naszej przeprowadzonej symulacji na obu modelach oraz odnotowanymi danymi przypadków wirusa Ebola od WHO możemy wywnioskować, że:

- W modelu *SIQR* możemy zauważyć spłaszczenie wykresu i przesunięcie go w czasie. Powoduje to złagodzenie ilości infekcji w danej populacji.
- Liczba zarażonych przy uwzględnieniu izolacji nie była aż tak duża jak bez niej.
- Pomimo tego, że nadal występowały zakażenia, to w mniejszym stopniu oraz w późniejszym czasie. Na początku jest ich mały procent, co może przygotować populację do podjęcia określonych środków przed dalszym rozwojem pandemii.
- Według modelu *SIR* w pewnym momencie aż około 43% populacji była zarażona wirusem Ebola.
- Patrząc na faktyczne dane od WHO, nie było aż tyle zarażonych tak jak w obu modelach, jednak istnieje na wykresie tendencja rosnąca.
- Prawdopodobnie bez środków zapobiegawczych, pandemia mogłaby pochłonąć więcej ofiar w 2014 roku.

Jak widać z powyższych wniosków, modele matematyczne potrafią nam tylko przybliżyć oraz przewidzieć w kontekście biologicznym rozwój epidemii. Pozwalają nam na przybliżenie liczby zakażonych, zmarłych w określonej jednostce czasu. Jednak te podstawowe modele nie są tak dokładne, aby pokazać całkowity obraz pandemii. Im bardziej szczegółowy model, tym bardziej dokładny wynik dostajemy z podanymi danymi podstawowymi.

Dlatego inżynierzy starają się tworzyć coraz to nowsze i bardziej zaawansowane modele, które pomogą w przyszłości podczas analizy danych. Pozwoli to na dokładne przybliżanie i badanie, jak rozwijają się dana sytuacja, i opracowanie scenariusza, obostrzeń lub ewentualnie leku do ewentualnej walki.

Bibliografia

- [1] Brauer F., Castillo-Chavez C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, New York, Springer, 2001
- [2] Brauer F., Castillo-Chavez C. *Mathematical Models in Epidemiology*, New York, Springer, 2019
- [3] Collins Bekoe, *The SIR Model and the 2014 Ebola Virus Disease Outbreak in Guinea, Liberia and Sierra Leone*, <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.735.8498&rep=rep1&type=pdf>, [dostęp 09.05.2022]
- [4] Amira Rachah, Delfim F. M. Torres, *Mathematical Modelling, Simulation, and Optimal Control of the 2014 Ebola Outbreak in West Africa*, <https://www.hindawi.com/journals/ddns/2015/842792/>, [dostęp 09.05.2022]
- [5] Md. Tareque Hossain, Md. Musa Miahb, Md. Babul Hossain, *Numerical Study of Kermack-Mckendrik SIR Model*, https://www.asrjetsjournal.org/index.php/American_Scientific_Journal/article/view/3424/1279, [dostęp 09.05.2022]
- [6] WSSE w Poznaniu - gov.pl, *Ebola - gorączka krwotoczna*, <https://www.gov.pl/web/wsse-poznan/ebola---goraczka-krwotoczna>, [dostęp 09.05.2022]
- [7] Krzysztof Korzeniewski - Medycyna Podróży, *Gorączka krwotoczna Ebola*, <https://medycynatropikalna.pl/choroba/goraczka-krwotoczna-ebola>, [dostęp 09.05.2022]
- [8] U.S. Department of Health & Human Services, *2014-2016 Ebola Outbreak in West Africa*, <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html>, [dostęp 09.05.2022]
- [9] Takashi Odagaki, *Infectious Disease Modelling*, KeAi, Volume 5, 691-698, 2020
- [10] Khan Academy, *Epidemia wirusa Ebola*, <https://pl.khanacademy.org/science/health-and-medicine/current-issues-in-health-and-medicine/ebola-outbreak/a/ebola-at-a-glance>, [dostęp 09.05.2022]
- [11] WHO, *Ebola virus disease*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>, [dostęp 09.05.2022]
- [12] Centers for Disease Control and Prevention, *Case Counts*, <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/previous-case-counts.html>, [dostęp 09.05.2022]