

Simulační studie pro SIS model šíření kapavky

T9: Spojitý model v oblasti fyziky a biologie

Jindřich Vodák, Jakub Vlk

Contents

1 Úvod

Jednou z nejsilnějších zbraní lidstva proti šíření nebezpečných nakažlivých chorob není jen vyspělá moderní medicína, ale také schopnost předvídat chování těchto chorob. I lidský mozek však samozřejmě má své limity, a proto jsou v dnešní době velmi důležité spojitě matematické modely, které nám pomáhají simulovat šíření různých nemocí v různých podmínkách. Konkrétně v epidemiologii se hojně používají různé variace kompartmentového modelu známého jako SIR (*susceptible – infectious – removed/recovered*). Tento model dělí populaci do tří kompartmentů, a sice náchylné k nemoci (*susceptible*), nakažené (*infectious*) a vyřazené z modelu (*removed/recovered* – tedy buď uzdravené a mimo riziko další nákazy, nebo zemřelé). Z tohoto modelu vychází mnoho dalších, pokročilejších modelů, jako například SIRD, SIS, SIRV, MSIR, SEIR a dále.

Tato studie se zabývá šířením kapavky v populaci. Vzhledem k tomu, že jde o pohlavní chorobu, budeme rozlišovat populaci dle pohlaví na skupinu mužů a skupinu žen a budeme zkoumat šíření choroby napříč těmito skupinami. K tomu je vhodné využít model SIS, který nám zajistí, že každý vyléčený pacient je přesunut opět do kategorie *susceptible*, neboť vyléčená kapavka nezaručuje žádnou imunitu. Cílem této studie je zjistit, jakým způsobem se choroba šíří v populaci mužů a žen při různé velikosti populace a při různých měrách šíření nákazy a rychlosti léčení.

2 Fakta

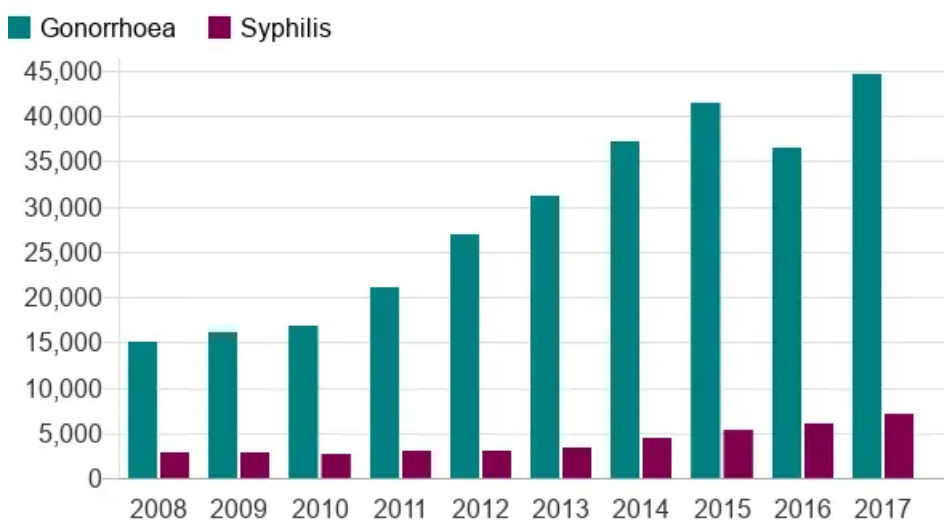
Kapavka (*gonorrhoea*) patří mezi nejrozšířenější pohlavní choroby na světě. Přenáší se prakticky pouze pohlavním stykem, což je jedním z důvodů, proč se její šíření dá oproti jiným chorobám relativně dobře modelovat. Kapavka postihuje především sliznice močové trubice a rozmnožovací soustavy, v některých případech však také oči či sliznice v hrdle. Nemoc může (především u žen) probíhat bez příznaků (asymptomaticky), v opačném případě patří mezi časté příznaky obtíže při močení spojené s řezavou či pálivou bolestí, hnisavý výtok z močové trubice a u žen také například zánět děložního hrdla.

Příznaky a průběh nemoci nejsou pro tuto studii příliš podstatné, proto se jim dále nebudeme věnovat. Důležité ovšem je, že inkubační doba nemoci je poměrně krátká, a to 2-14 dní (resp. u 90% mužů se nemoc projeví během 5 dní, zatímco u žen inkubační doba často trvá i déle než 2 týdny)[?]. Další důležitou skutečností je, že u žen je nemoc až v 75% případů asymptomatická. Tyto skutečnosti budou hrát roli při tvorbě simulačního modelu.

Jak již bylo řečeno, kapavka je jednou z nejrozšířenějších pohlavních chorob na světě. Tento fakt dokládají i čísla – Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že v roce 2020 přibylo 82 milionů nově nakažených kapavkou mezi 15. a 49. rokem života[?]. Oproti jiným pohlavním nemocem, jako je například syfilis, nepochází tak velké množství případů kapavky z jiných než heterosexuálních styků. Tohoto faktu využívá i tento model, který proto jiné než heterosexuální styky zanedbává[?].

Sexually transmitted infections in England

New diagnoses 2017



Source: Public Health England

BBC

Figure 1: Nové případy kapavky v Anglii ve srovnání s novými případy nemoci syfilis (Public Health England)

Pro účely modelování šíření této choroby se používá tzv. *maximální ženský/mužský kontaktní koeficient*. Tento koeficient přibližně udává průměrný počet mužů, se kterými má jedna infikovaná žena pohlavní styk, respektive naopak[?]. Maximální kontaktní koeficient se používá především z důvodu, že je jednodušší jej určit než se zabývat jeho jednotlivými součástmi. Tento koeficient bude použit i v tomto modelu.

V roce 1973 proběhl v USA průzkum, který určil hodnotu maximálního ženského kontaktního koeficientu 1,15 a hodnotu maximálního mužského kontaktního koeficientu 0,98[?]. Tyto hodnoty budeme používat v tomto modelu.

3 Koncepce modelu

Jak již bylo řečeno, tento model šíření kapavky bude uvažovat dělení populace dle pohlaví na muže a ženy. Vzhledem ke skutečnosti, že inkubační doba je velmi krátká ve srovnání s dobou aktivní infekčnosti, a rovněž není po vyléčení zaručena žádná imunita vůči nemoci, je SIS model pro tento případ vhodný. Tento model bude uvažovat celkem 4 diferenciální rovnice:

$$\begin{aligned}S_1' &= -\beta_1 S_1 I_2 + \gamma_1 I_1 \\I_1' &= \beta_1 S_1 I_2 - \gamma_1 I_1 \\S_2' &= -\beta_2 S_2 I_1 + \gamma_2 I_2 \\I_2' &= \beta_2 S_2 I_1 - \gamma_2 I_2\end{aligned}$$

Označme si nyní jednotlivé členy soustavy rovnic:

- S_1 ... počet mužů náchylných k infekci
- S_2 ... počet žen náchylných k infekci
- I_1 ... počet infikovaných mužů
- I_2 ... počet infikovaných žen
- β_1 ... koeficient šíření nákazy ve skupině mužů
- β_2 ... koeficient šíření nákazy ve skupině žen
- γ_1 ... rychlost léčení infikovaných mužů vztahovaná na jednotku velikosti populace
- γ_2 ... rychlost léčení infikovaných žen vztahovaná na jednotku velikosti populace

Předpokládáme, že $S_1 + I_1 = N_1$, $S_2 + I_2 = N_2$, kde N_1 je celková populace mužů uvažovaná v modelu a N_2 celková populace žen. Dále uvažujeme, že koeficienty $\beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2$ jsou kladné. Z důvodu, že příznaky onemocnění se mnohem výrazněji projevují u mužů než u žen, platí $\gamma_1 > \gamma_2$ (výraznější příznaky znamenají, že se muži začínají léčit dříve než ženy).

Určování koeficientů $N_1, N_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2$ je v praxi velmi obtížné. Obzvlášť koeficient γ_2 se špatně odhaduje, neboť je u žen častý asymptomatický průběh choroby, díky čemuž je období infekčnosti u žen velmi variabilní. Proto se využívá výše zmíněný mužský a ženský kontaktní koeficient. V tomto modelu mohou nastat dva případy:

$$\frac{\beta_1 N_1}{\gamma_2} \cdot \frac{\beta_2 N_2}{\gamma_1} > 1 \quad (1)$$

$$\frac{\beta_1 N_1}{\gamma_2} \cdot \frac{\beta_2 N_2}{\gamma_1} < 1 \quad (2)$$

kde:

$$\begin{aligned}\frac{\beta_1 N_1}{\gamma_2} &\dots \text{maximální ženský kontaktní koeficient} \\ \frac{\beta_2 N_2}{\gamma_1} &\dots \text{maximální mužský kontaktní koeficient}\end{aligned}$$

Tento model se bude zabývat případem ??, jelikož využívá údaje z průzkumu uvedeného ve druhé kapitole – tedy $\frac{\beta_1 N_1}{\gamma_2} = 1,15$ a $\frac{\beta_2 N_2}{\gamma_1} = 0,98$, přičemž součin těchto koeficientů se rovná 1,127. V tomto případě jsou podmínky pro koeficienty stanoveny takto:

$$\begin{aligned}\gamma_1 + \gamma_2 &> 0 \\ \gamma_1 \gamma_2 - \beta_1 \beta_2 N_1 N_2 &< 0\end{aligned}$$

V experimentech budou použity různé hodnoty těchto koeficientů, ovšem takovým způsobem, aby byly splněny všechny uvedené podmínky. V takovém případě bude zajištěno, že je model stabilní.

4 Experimenty

V rámci experimentů budeme provádět simulaci s různými počátečními podmínkami a výsledky budeme vzájemně porovnávat. Budeme monitorovat vývoj šíření nákazy během období 60 dní. Experimenty jsou navzájem propojeny, takže každý experiment vyjma prvního nějakým způsobem vychází z experimentu přímo předchozího.

4.1 Experiment 1 – Prvotní stav

První experiment provedeme s následujícími počátečními podmínkami:

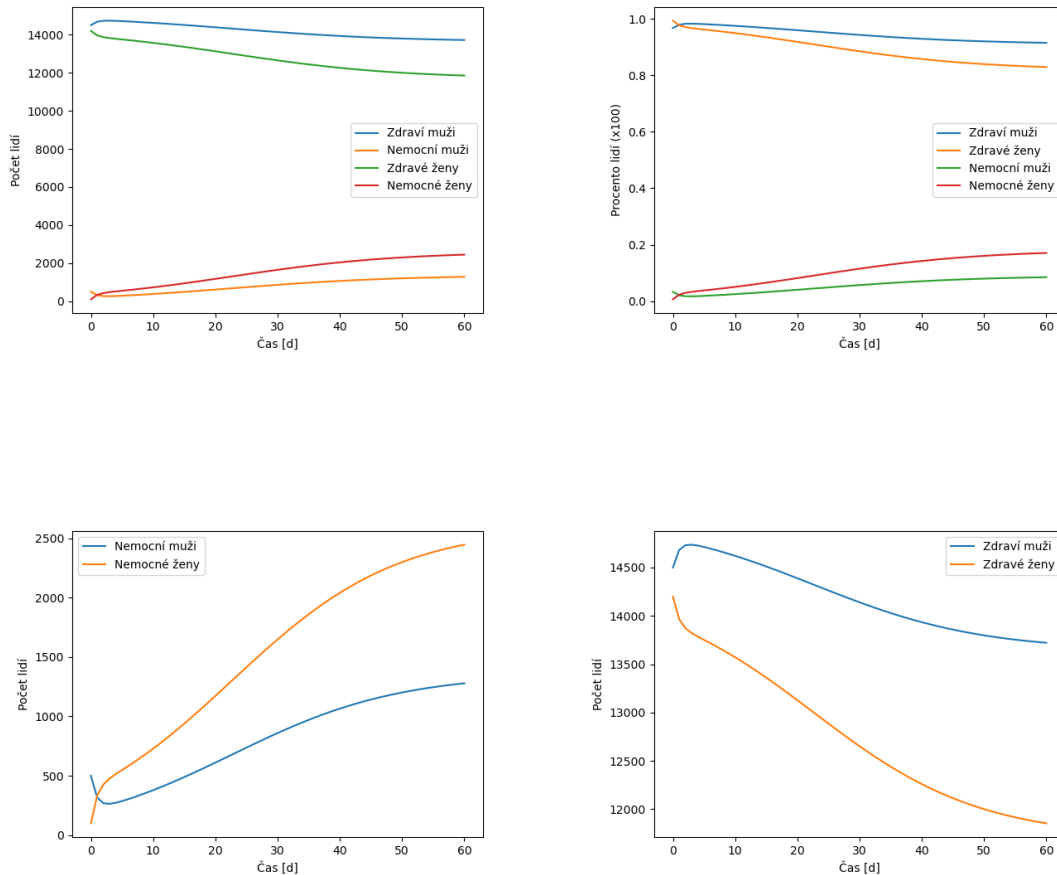
$$\begin{array}{ll} S_1 = 14500 & \beta_1 = 0,00002683333 \\ I_1 = 500 & \gamma_1 = 0,7 \\ S_2 = 14200 & \beta_2 = 0,00005716666 \\ I_2 = 100 & \gamma_2 = 0,35 \end{array}$$

Snadno ověříme, že:

$$\begin{aligned} 0,7 &> 0,35, \\ 0 &< 0,7 + 0,35, \\ 0 &> 0,7 * 0,35 - 0,00002683333 * 0,00005716666 * 15000 * 14300 \end{aligned}$$

Pro zjednodušení budeme ověřování podmínek v následujících experimentech vynechávat a budeme předpokládat, že jsou splněny.

Po dokončení simulace získáváme tyto hodnoty:



Vidíme, že při těchto podmínkách počet nemocných žen při těchto podmínkách narůstá výrazně rychleji než počet nemocných mužů.

4.2 Experiment 2 – Snížení hodnot koeficientů

Ve druhém experimentu nebudeme nijak měnit stav populace, pouze upravíme (snížíme) oba γ i β koeficienty. Tím simulujeme stav nižší nakažlivosti a zároveň nižší rychlosti léčení:

$$S_1 = 14500$$

$$\beta_1 = 0,00000383333$$

$$I_1 = 500$$

$$\gamma_1 = 0,1$$

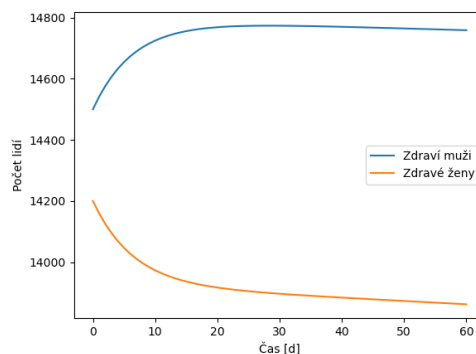
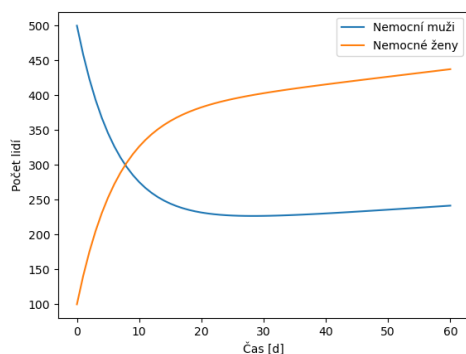
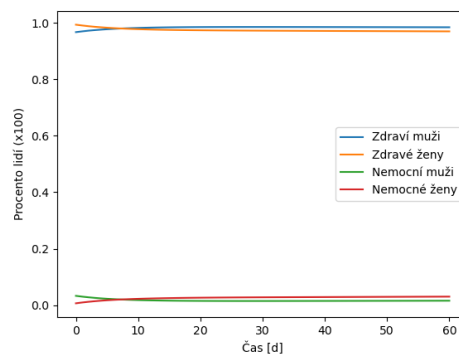
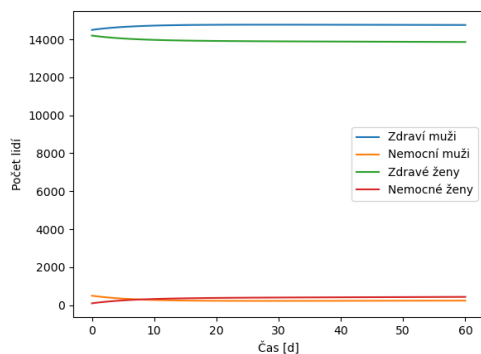
$$S_2 = 14200$$

$$\beta_2 = 0,00000685314$$

$$I_2 = 100$$

$$\gamma_2 = 0,05$$

A získáváme tato data:



Vidíme, že změnou obou těchto koeficientů dosáhneme stavu, kdy se systém během 60 dní téměř stabilizuje. Je ovšem také pozoruhodné, že v tomto případě zpočátku velmi prudce narůstá počet nemocných žen, kdežto počet nemocných mužů zpočátku prudce klesá. Je tedy zřejmé, že ačkoliv jsou hodnoty koeficientů značně odlišné než v prvním experimentu, ženy se nakazí rychleji.

4.3 Experiment 3 – Změna stavu populace

Ve třetím experimentu nezbyvá než změnit stav populace. Ve dvou předešlých experimentech se nákaza šířila výrazně rychleji mezi ženami než mezi muži. Příčinou tohoto může být vyšší počet infikovaných mužů v počátečním stavu. Pojďme proto upravit počáteční podmínky následujícím způsobem:

$$S_1 = 14900$$

$$\beta_1 = 0,00000383333$$

$$I_1 = 100$$

$$\gamma_1 = 0,1$$

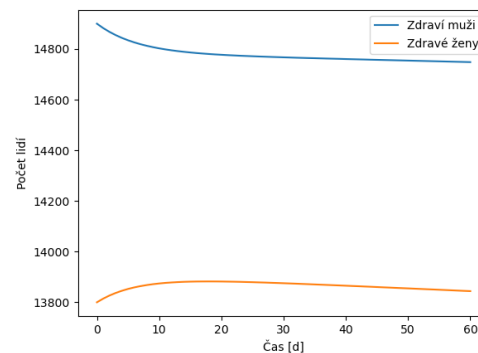
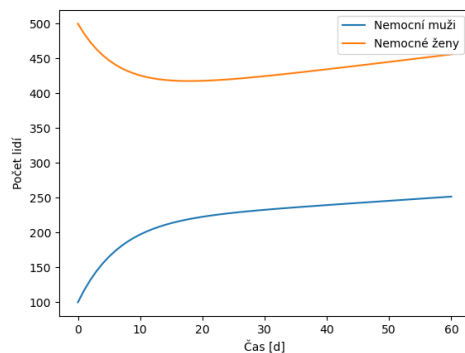
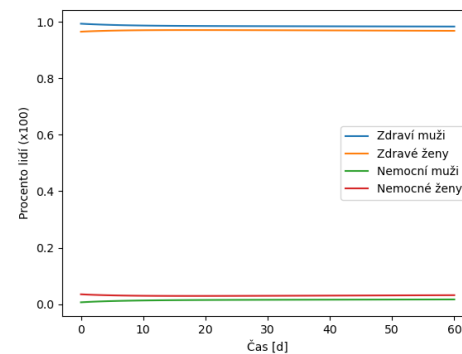
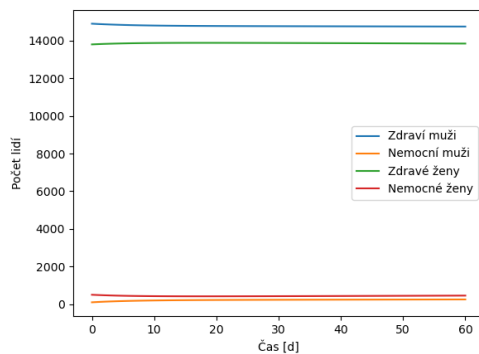
$$S_2 = 13800$$

$$\beta_2 = 0,00000685314$$

$$I_2 = 500$$

$$\gamma_2 = 0,05$$

Výsledky jsou zajímavé:



Je zjevné, že počáteční hypotéza byla správná a změna stavu populace ve prospěch nakažených žen způsobila rychlejší nárůst nakažených mužů. Tento nárůst ovšem není příliš dramatický.

4.4 Experiment 4 – Zvýšení hodnot koeficientů

Ve čtvrtém experimentu chceme zjistit, jak bude vypadat vývoj situace s identickými podmínkami populace jako v experimentu 3, ovšem tentokrát se zvýšenými hodnotami koeficientů. Počáteční podmínky stanovíme následovně:

$$S_1 = 14900$$

$$I_1 = 100$$

$$S_2 = 13800$$

$$I_2 = 500$$

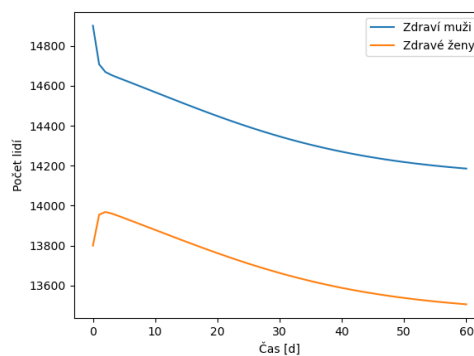
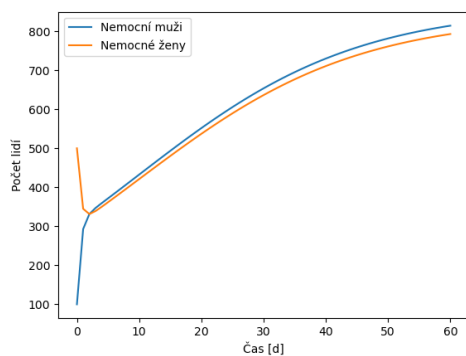
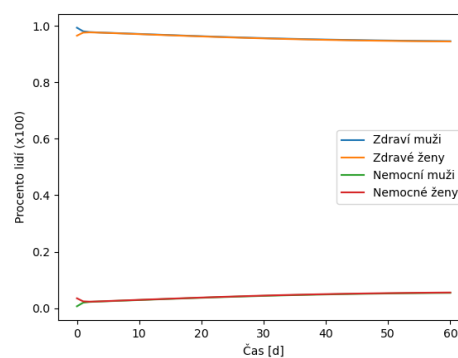
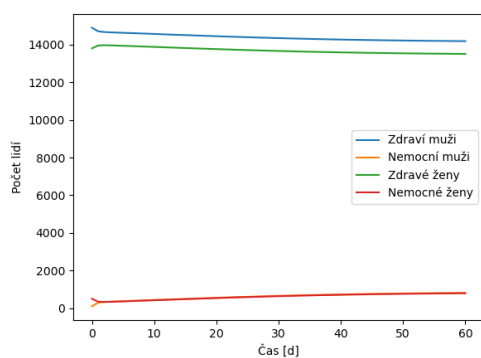
$$\beta_1 = 0,000069$$

$$\gamma_1 = 0,95$$

$$\beta_2 = 0,00006510489$$

$$\gamma_2 = 0,9$$

Výsledky jsou poměrně překvapivé:



Pozorujeme drastický nárůst počtu nakažených za den. Toto bylo vzhledem ke zvýšení hodnot koeficientů očekávané. Zajímavé však je, jak rychle počet nakažených žen i mužů zkonvergoval na téměř podobné hodnoty a trend tohoto nárůstu je pro obě pohlaví velmi podobný. Při zvýšení hodnot koeficientů počáteční (relativně) velký rozdíl mezi počtem nakažených mužů a počtem nakažených žen přestává hrát roli.

4.5 Experiment 5 – Drastická změna populace ve prospěch nakažených žen

V rámci tohoto experimentu drasticky navýšíme počáteční množství nakažených žen, abychom zjistili, zda se bude výsledný stav dramaticky odlišovat od toho v experimentu 4. Nastavíme počáteční podmínky takto:

$$S_1 = 14900$$

$$\beta_1 = 0,000069$$

$$I_1 = 100$$

$$\gamma_1 = 0,95$$

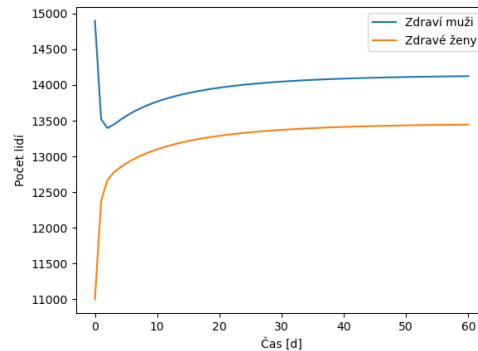
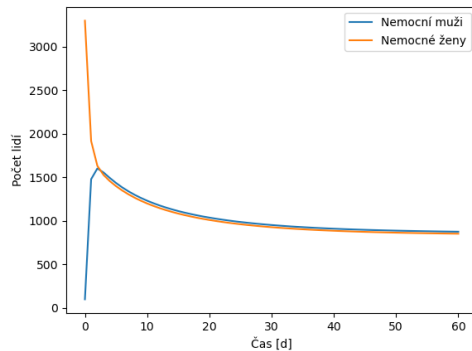
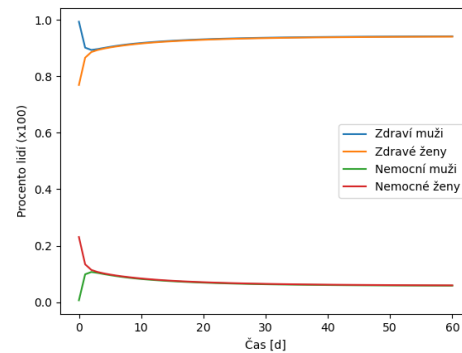
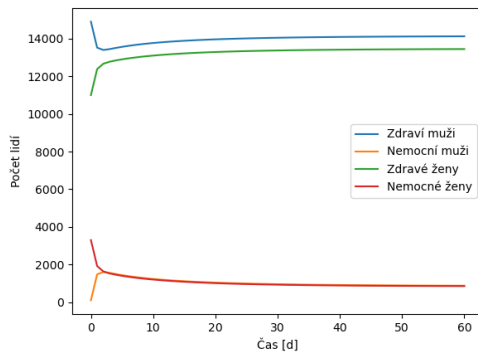
$$S_2 = 11000$$

$$\beta_2 = 0,00006510489$$

$$I_2 = 3300$$

$$\gamma_2 = 0,9$$

Proběhlo tedy navýšení počátečního počtu nakažených žen o 660%. Získáváme následující data:



Jak je vidět, počáteční stav nakažených žen vývoj situace sice výrazně ovlivnil v ohledu celkového stavu šíření/léčení, ale prakticky vůbec neovlivnil podobnost trendů u mužů a u žen. Z toho vyplývá, že na tento trend mají vliv především γ a β koeficienty, resp. jejich podobnost a výše hodnoty.

4.6 Experiment 6 – Drastické snížení koeficientu γ_2

Cílem posledního experimentu je zjistit, jak se změny trendy přírůstků nakažených žen a mužů při výrazném snížení koeficientu rychlosti léčení infikovaných žen a při zachování populačních podmínek z experimentu 5. Je dobré podotknout, že vzhledem ke vzájemné závislosti koeficientů vycházející z naší definice kontaktních koeficientů tato změna ovlivní i koeficient β_1 . Podmínky změníme následujícím způsobem:

$$S_1 = 14900$$

$$I_1 = 100$$

$$S_2 = 11000$$

$$I_2 = 3300$$

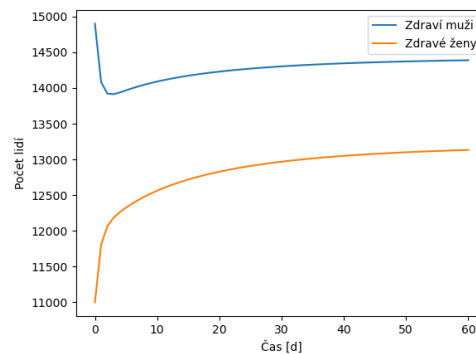
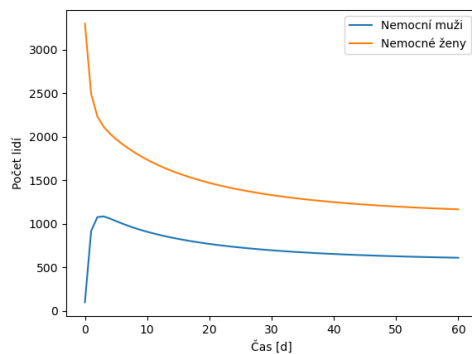
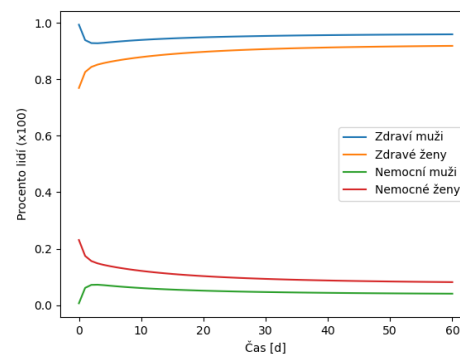
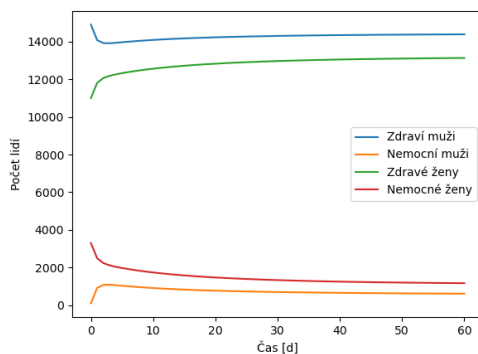
$$\beta_1 = 0,0000345$$

$$\gamma_1 = 0,95$$

$$\beta_2 = 0,00006510489$$

$$\gamma_2 = 0,45$$

Výsledky jsou následující:



Tento výsledek je velmi zajímavý, neboť ačkoliv se od sebe křivky nakažených mužů a žen vzdálily, trend vypadá stále velmi podobně jako v minulém případě. Změna koeficientu γ_2 dle očekávání sníží rychlost léčení u žen, nemá však vliv na samotný trend.

5 Závěr

Účelem této studie bylo simulovat šíření kapavky v populaci mužů a žen a zjistit, jakým způsobem se tato choroba šíří v různých populačních podmínkách. Bylo zohledněno i různé chování této nemoci s pomocí koeficientů rychlosti šíření a léčení u obou pohlaví. Výsledky ze 6 provedených experimentů nám sdělují tyto poznatky:

1. Při podobných mírách nákazy a rychlostech léčení se nákaza šíří rychleji mezi ženami než mezi muži.
2. Při vysokých mírách nákazy a rovnoměrném rozložení populace dochází k podobným trendům šíření nákazy nehledě na počáteční rozložení nakažených/zdravých jedinců.
3. Trend šíření choroby v populaci je nejvíce ovlivněn výší nakažlivosti a rychlostí uzdravení u obou pohlaví.

Na závěr je třeba říci, že výsledky této studie vychází z experimentů provedených na konstantní populaci $N_1 + N_2 = 29300$, která tedy nepočítá například s úmrtím pacienta. Vzhledem k tomu, že experimenty modelovaly dobu 60 dní od počátku simulace, dají se případná úmrtí či narození v tomto časovém horizontu zanedbat. Pro přesnější modelování šíření kapavky by však bylo třeba využít složitější a pokročilejší modely.