

# מודלים מתמטיים ככלי עזר להתמודדות עם פנדמיית השפעת

תקציר:

פנדמיית שפעת החזירים מתפשטת בימים אלו ברחבי העולם. מודלים מתמטיים אלו הם הכלי העיקרי לחיזוי ולמעקב אחר התפשטות המגפה בזמן ובמרחב, וכן לצורך הערכה, חיזוי ובקרה של יעילות הפעולות הננקטות במהלך ההתפרצות. בשל כך, ההתבססות על מודלים חיונית לפיתוח אסטרטגיות היערכות לקראת התפרצות מגפה ולעדכון בזמן אמת, במהלך המגפה, ככל שלמדים יותר על מאפייניה.

במאמר זה מובאים העקרונות האפידמיולוגיים והמתמטיים העומדים בליבם של המודלים המיועדים לחקר וחיזוי הדינאמיקה של התפשטות מחלות. תחילה נסקר ה־SIR (המודל) הבסיסי להבנת תהליך ההדבקה, ונסקרת תרומתו בהגדרת מושגי יסוד הנחוצים להבנת הדינאמיקה של מחלות מדבקות, כמו עיקרון הסף,  $R_0$ , ו"חסינות העדר". בהמשך, מפורט כיצד ניתן להרחיב את המודל באופן כזה שיכלול מורכבות ביולוגית וחברתית מסוגים שונים. בנוסף כן מדווח במאמר כיצד ניתן לשלב במודל אמצעי מיגון שונים, הננקטים במטרה למזער ככל האפשר את התפשטות המגפה, ולנסות להביא לדעיכתה במהירות וביעילות. לבסוף, מודגמים באמצעות הדמיות מחשב תרחישים אפשריים של התפשטות שפעת החזירים בישראל, וניתנות לראשונה הערכות על גודלו של  $R_0$  בישראל על סמך נתונים שנאספו בתחילת הקיץ.

עמית הופרט<sup>1</sup>  
חגי כתריאל<sup>2</sup>  
רמי יערי<sup>2</sup>  
אורן ברנע<sup>2</sup>  
אורי רול<sup>2</sup>  
אלי שטרן<sup>1</sup>  
רן בליצר<sup>4,3</sup>  
לואי סטון<sup>2</sup>

<sup>1</sup>המרכז להערכות סיכונים, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות  
<sup>2</sup>היחידה לבירמתמטיקה, המחלקה לזואולוגיה, אוניברסיטת תל אביב  
<sup>3</sup>המחלקה למחקר ותכנון מדיניות בריאות, אגף תכנון ומדיניות בריאות, הנהלה ראשית, שירותי בריאות כללית  
<sup>4</sup>המחלקה לאפידמיולוגיה והערכת שירותי בריאות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון  
<sup>5</sup>בית הספר ללימודי הסביבה על שם פורטר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

שפעת פנדמית; מודלים מתמטיים - מודל SIR;  $R_0$ ; חסינות עדר.  
Pandemic influenza; Mathematical modelling; SIR model;  $R_0$ ; Herd immunity

## הקדמה

מגפת השפעת הכלל עולמית הייתה בעבר - ועלולה להיות בעתיד - אחד האתגרים הקשים שהעמיד בפנינו הטבע. בשנת 1918 פרצה פנדמיית "השפעת הספרדית", אשר גרמה למותם של למעלה מ-50 מיליון בני אדם ברחבי העולם, מה שהביא להכרתה כאחד מאסונות הטבע הגדולים ביותר בכל הזמנים ובוודאי בתקופה המודרנית. בימים אלה עוקבות מדינות העולם בדאגה אחר התפשטות שפעת החזירים, הנגרמת על ידי הנגיף הפתוגני H1N1. במסגרת ההיערכות הכלל עולמית לקראת פנדמיה אפשרית, נבנים מודלים אפידמיולוגיים ברמות מורכבות שונות [1-4], שנועדו להציג את האופן והקצב האפשריים של התפשטות המגפה. מודלים אלו מהווים כלים בעלי עוצמה להדמיה ולבחינת יעילותן של אסטרטגיות התמודדות שונות עם המגפה.

לאחר ההתפרצות האחרונה של מחלת הפה והטלפיים בבריטניה, קבעה בשנת 2002 ועדה של ה־Royal Society לחקר מחלות מדבקות בחיות המשק, כי "מודלים כמותיים מהווים את אחד הכלים החיוניים, הן לצורך פיתוח אסטרטגיות להתכוננות לקראת התפרצות מחלה, והן לצורך חיזוי ובקרה של יעילות הפעולות במהלך ההתפרצות" [5], וכי "נדרשת עבודה נוספת לליטוש המודלים הקיימים ולביסוסם במודעות הציבורית".

היתרונות הברורים של התבססות על מודלים מתמטיים מתבטאים באפשרות לבחון מראש את מידת יעילותן של אסטרטגיות פעולה שונות בטרם פרוץ המגפה. לדוגמה, חיסון מראש של אוכלוסיית יעד, הפצת תרופות נוגדות נגיפית, ודרכים נוספות לצמצום ממדי המגפה בשלבי הגעתה והתפשטותה הראשוניים,

לרבות הפסקת/הגבלת התחבורה הציבורית, סגירת בתי ספר, איסור על קיום אירועים רבי-משתתפים ובידוד אזורים נגועים. בכוחם של המודלים המתמטיים להניב תובנות לגבי תרחישים שקודם לכן נראו בלתי אפשריים לחיזוי.

במאמר זה מובאים עקרונות היסוד של המודלים המתמטיים, ונסקרות התפתחויות האחרונות בתחום המודלים המתמטיים לתיאור התפשטות מגפות השפעת.

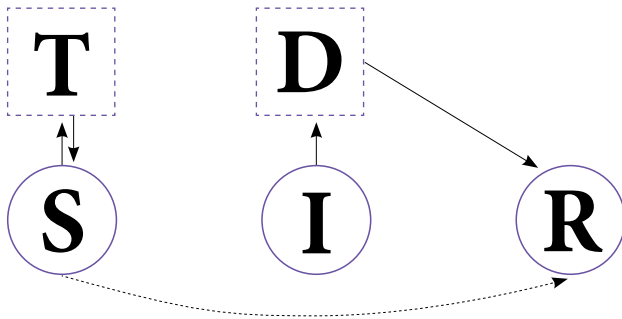
## שיטות ותוצאות

### SIR - מודל היסוד לתיאור מגפה

כבר בשנת 1760 פיתח המתמטיקאי הנודע **דניאל ברנולי** מודל מתמטי כדי לחקור מחלות מדבקות. **ברנולי** ביקש לבחון את היעילות של שיטת הווריולאציה (Variolation) בהקטנת התחלואה מאבעבועות שחורות. אולם מי שנחשבים למייסדי הגישה המתמטית לחקר מחלות מדבקות הם הסקוטים **מקנדריק** (שהיה רופא) ו**קרמק**, שהציעו בשנת 1927 את מודל ה־SIR, שיידון בהרחבה בהמשך. תרומה חשובה של **קרמק** ו**מקנדריק** [6] בשנת 1927 הייתה בפיתוח מושג הסף, שהוא מרכזי להבנת מחלות מדבקות. לפי תיאורית הסף, הקריטריון להתפרצות מגפה במקרה של החדרת מספר מדבקים לאוכלוסייה הוא מספר המועדים (האנשים בעלי פוטנציאל לחלות) באוכלוסייה. אם, לדוגמה, מספר המועדים נמוך מסף קריטי מסוים, אזי לא תפרוץ מגפה. דהיינו, הגורם המרכזי הקובע אם מחלה מדבקת תתפרץ אינו מספר המודבקים, אלא מספר המועדים. ממצא זה מהווה את הבסיס המדעי לעיקרון חסינות העדר. אם נחסן את האוכלוסייה כנגד שפעת החזירים, "נעביר" פרטים ממצב של מועדים למצב של מחוסנים,

**תרשים 1:**

מודל SIR והאפשרויות להרחיבו כדי לחקור התערבויות אפשריות



האם המגפה תתפשט או תדעך. אחת המשמעויות המעשיות היא שניתן לחשב מה שיעור האוכלוסייה שיש לחסן כדי להגיע לסף של חסינות העדר, כתלות ב- $R_0$  – ככל ש- $R_0$  גבוה יותר, גדל סף זה (תרשים 3).

בתרשים 2 מוצגות מספר הדמיות מחשב של מודל SIR בתחום הפרמטרים המשוער של שפעת פנדמית לאוכלוסיית ישראל (כשבעה מיליון בני אדם). עיון בתרשים זה מראה את החשיבות של  $R_0$  בקביעת העוצמה והקצב של התפשטות המחלה. ניתן לראות, כי ככל ש- $R_0$  גדל, כך יעלה מספר החולים שיחלו במחלה. כמו כן ניתן לראות, כי גם קצב ההתפשטות של המחלה תלוי בגודלו של  $R_0$ . עם זאת, לא ידוע על חלק מהפרמטרים בשלבים הראשונים של המגפה, בייחוד כשמדובר במחולל לא מוכר. חלק מהפרמטרים ניתנים להערכה באופן ישיר; לדוגמה, אפשר לבדוק את מספר ימי ההדבקה הממוצע  $d$  על ידי מעקב אחר מספר הנגיפים בגופם של חולים לאורך ימי המחלה. פרמטרים אחרים, כמו חוזק ההדבקה  $b$ , קשה הרבה יותר להעריך ישירות. על מנת להתגבר על בעיה זו, אפשר לאסוף נתונים על התפתחות מגפות של אותה המחלה בעבר או אפילו נתונים מהשלבים הראשונים של המגפה הנוכחית, ולנסות למצוא עבור אילו ערכים של הפרמטרים במודל מתקבל עקום מגפה הקרוב לזה שהתרחש במציאות. בצורה זו ניתן להתבסס על מודלים מתמטיים, בצירוף נתונים אפידמיולוגיים מהשטח, על מנת ללמוד בעקיפין על מנגנוני ההדבקה.

■ **מודלים מתמטיים הם הכלי העיקרי לחיזוי ולמעקב אחר התפשטות המגפה בזמן ובמרחב, וכן לצורך הערכה, חיזוי ובקרת יעילות הפעולות הננקטות במהלך ההתפרצות.**

■ **ה-SIR הוא המודל הבסיסי להבנת תהליך ההדבקה.**

■ **באמצעות מודל ה-SIR, ניתן להבין בפשטות יחסית מושגי יסוד של מחלות מדבקות, כמו עיקרון הסף,  $R_0$  ו"חסינות העדר".**

בתרשים 4 הוערכו הפרמטרים של מודל ה-SIR, כך שיתנו התאמה מיטבית לנתונים שפורסמו לאחרונה [7] מהמגפה בכפר לה גלוריה במקסיקו – שהוא ככל הנראה מקור ההתפרצות של שפעת החזירים במקסיקו. חוקרים אחרים התבססו על נתוני פנדמיות שפעת היסטוריות מערים שונות, על מנת להתאים להם מודלים מסוג SIR ולהעריך את רמת ההדבקה של מגפות העבר [8,9].

על ידי התאמת המודלים לנתוני הפנדמיה של 1918, העריכו החוקרים שערכו של  $R_{eff}$  היה בסביבות 2-3, עם הבדלים בין ערים ומדינות שונות [8]. בהערכות ראשוניות על סמך התאמת מודלים לנתונים על שפעת החזירים במקסיקו [7] מדווח על  $R_{eff}$  בתחום 1.4-1.6, ובהערכות על סמך נתונים מיפן [10] מדווח על  $R_{eff}$  בתחום 2.2-2.6.

וכאשר מספר המועדים ירד מתחת לסף הקריטי תיווצר חסינות עדר, כלומר המחלה לא תתפשט באוכלוסייה למרות שלא כל האוכלוסייה מחוסנת. ההצלחות המרשימות ביותר של תוכניות החיסון למיגור אבעבועות שחורות ברמה העולמית ומחלות ילדים כגון חצבת, חזרת ואדמת במדינות המערב, מהוות תוצר ישיר של חסינות עדר.

במודל SIR מסווגת האוכלוסייה לשלוש קבוצות: המועדים (Susceptibles), המודבקים (Infected) והמחוסנים (Recovered). מספר הנכללים בכל אחת מהקבוצות הללו מסומן באותיות S, I, R, בהתאמה (תרשים 1). מספר הנכללים בכל אחת מהקבוצות משתנה עם הזמן, מכיוון שאנשים עוברים מקבוצה לקבוצה, ומטרת המודל היא לתאר את ההשתנות הזו כדי לחזות את מהלך המגפה. שני סוגי אירועים מובילים: אירועי הדבקה, שמביאים למעבר בני אדם מקבוצת המועדים לקבוצת החולים, ואירועי החלמה, המביאים למעבר של בני אדם מקבוצת החולים לקבוצת המחוסנים (ההנחה במודל זה היא, כי המחלה מקנה חיסון מפני הידבקות נשנית). על-ידי חישוב מספר ההדבקות ומספר ההחלמות בכל יום, ניתן לבנות תיאור של התפתחות הגדלים S, I, R, מיום ליום, כלומר ליצור הדמיה של מגפה (תרשים 2). פירוט של מהלך החישוב הזה מובא בנספח 1. מודל SIR יכול לסייע לתיאור מגפות רבות ושונות, ההבדל בין שפעת לסארס או לאדמת במודל מתבטא בפרמטרים של המודל, שהם גדלים המאפיינים את המחלה ונכללים בחישובים של המודל. במקרה של מודל SIR פשוט קיימים שלושה פרמטרים כאלה:  $b$  – מספר האנשים (הממוצע) שאדם חולה ידביק מדי יום, בהנחה שהוא פוגש רק אנשים מועדים (המודל מייצג גם מצבים שבהם האדם פוגש אנשים חולים ומחוסנים);  $d$  – מספר ימי ההדבקה הממוצע; ושיעור (אחוז) האוכלוסייה המוחסן מפני המגיפה בתחילתה. כיוון שערכי הפרמטרים הללו שונים עבור מחלות שונות, אותו המודל יניב תחזיות שונות עבור מחלות שונות. יתירה מזו, גם אם תיבחנה התפרצויות שונות של אותה מחלה, אפשר לצפות להבדלים מסוימים בערכי הפרמטרים בגלל מאפיינים של אוכלוסיות שונות (למשל חוזק ההדבקה  $b$  יכול להיות גבוה יותר באוכלוסיות צפופות יותר). אם ידועים (או ניתן להעריך בקירוב) ערכי הפרמטרים לפני תחילת המגפה, ניתן באמצעות מודל ה-SIR לחשב את התפתחות המגפה בזמן (תרשים 2), בפרט גדלים חשובים כמו שיעור האוכלוסייה שתחלה, משך המגפה ומספר בני האדם שיחלו בשיאה.

כאן המקום להציג את הגודל  $R_0$ , המוזכר כמעט בכל דיון על התפשטות מגפות. גודל זה מוגדר כמספר בני האדם שחולה מדביק (בממוצע) לאורך כל תקופת מחלתו, בהנחה שכל בני האדם שהוא פוגש הם מועדים (לא מחוסנים). הגודל  $R_0$  מבטא את עוצמת ההדבקה של המחלה, אולם  $R_0$  אינו מתייחס לאלימות של מחולל התחלואה; דהיינו, מחלה קלה ומחלה קטלנית יכולות להיות בעלות  $R_0$  זהה. הגודל  $R_0$  אינו מופיע כפרמטר במודל SIR, אך ניתן לחשב גודל זה כמכפלת מספר בני האדם שחולה ידביק בכל יום כפול מספר ימי ההדבקה, כלומר  $R_0 = b \times d$ .

עם זאת, רק לעיתים נדירות מתקיים במציאות מצב שבו מורכבת האוכלוסייה ממועדים בלבד (כלומר אין כלל חסינות באוכלוסייה), ולכן מספר בני האדם הממוצע שחולה ידביק יהיה נמוך מ- $R_0$ . אם נניח שבתחילת המגפה מספר בני האדם המועדים הוא  $S_0$ , באוכלוסייה שגודלה  $N$  מגדירים גם גודל נוסף המכונה "R האפקטיבי",  $R_{eff} = R_0 \times (S_0/N)$ . הוא מספר בני האדם הממוצע שידייק חולה כאשר הוא נמצא באוכלוסייה המחוסנת-חלקית. הגודל  $R_{eff}$  מניב קריטריון סף להתפרצות מגפות: במצב שבו  $R_{eff} > 1$ , מספר החולים באוכלוסייה יגדל והמגפה תתפשט; לעומת זאת, כאשר  $R_{eff} < 1$ , המחלה תדעך מעצמה גם ללא התערבות. כלומר, אם נדע או נעריך את  $R_0$  ואת  $S_0$ , נוכל לקבוע

לעיתים רחוקות. הפרטים המקושרים ביותר מכונים "מפיצי-על" (Super spreaders), והם יכולים למלא תפקיד מכריע בהתפשטות מחלה מדבקת באוכלוסייה. גורם שונות משמעותי נוסף הוא ברמת הרגישות (Susceptibility) או הזיהומיות (Infectivity) של פרטים שונים באוכלוסייה, אשר יכולה לנבוע הן מהבדלים בתפקוד מערכת החיסון של בני אדם שונים והן מהבדלים התנהגותיים. ילדים קטנים, שלהם מערכת חיסונית לא מפותחת, קשישים עם ירידה בתפקוד מערכת החיסון ובני אדם עם כשל חיסוני – כל אלה מצויים בסיכון גבוה יותר לחלות במחלה במקרה של חשיפה. ילדים קטנים, החסרים מודעות לחשיבות השמירה על גהות (Hygiene), מצויים בסיכון גבוה יותר הן להידבק והן להדביק אחרים במחלות.

השיטה המקובלת לפיתוח מודל מורכב המתייחס לשונות באוכלוסייה, היא חלוקת האוכלוסייה במודל למספר קבוצות בעלות מאפיינים שונים ותיאור האופן שבו הקבוצות השונות מקושרות האחת לשנייה. לדוגמה, במודל של אוכלוסיות-על (Meta-populations) מסווגת האוכלוסייה הכללית לתת-אוכלוסיות במרחב. הקבוצות במודל יכולות להיות תושביהן של ערים שונות, אשר מקושרות האחת לשנייה על פי מספר הנוסעים היומי הממוצע בין הערים. לדוגמה, Hufnagel ו'חב' [11] דיווחו במאמר משנת 2004 על מודל שכזה, שכלל את האוכלוסיות סביב 500 שדות התעופה הגדולים בעולם. ההתפשטות בתוך כל אחת מהאוכלוסיות אופיינה באמצעות מודל ממשפחת SIR, בעוד שההתפשטות בין האוכלוסיות השונות אופיינה על פי נתוני הטיסות בין נמלי התעופה השונים. המחברים השוו בין נתוני מגפת הסארס שפרצה בשנים 2002–2003, החלה בהונג קונג והתפשטה למדינות שונות בעולם, לבין ההתפשטות של מגפת הסארס במודל שבו היא מותחלת בהונג קונג; התוצאות שהתקבלו היו דומות מאוד. באופן זה, טענו המחברים, ניתן להתבסס על מודל כדי לקבל תחזית לאופן ההתפשטות של פנדמיה עולמית, בהנחה שידוע מהיכן החלה התפשטותה. מודל מסוג זה נבנה גם עבור שפעת פנדמית [4].

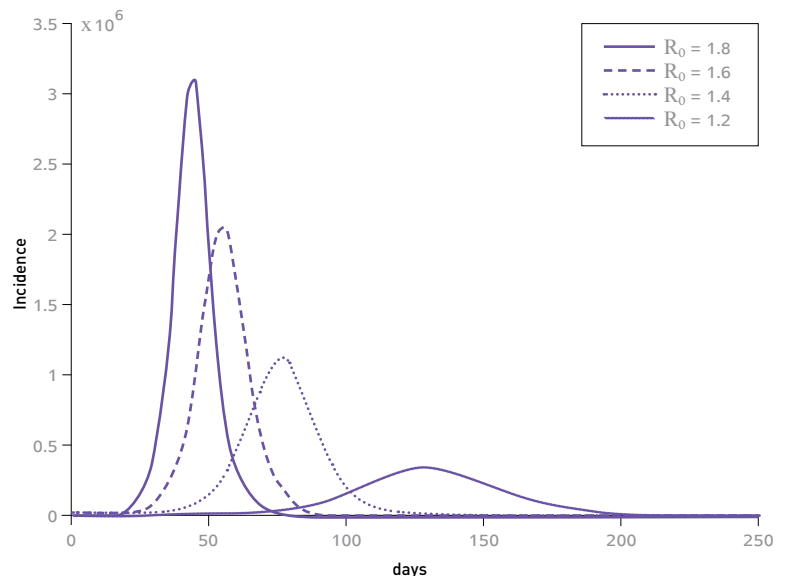
מורכבות נוספת ניתן להשיג על ידי חלוקת האוכלוסייה לקבוצות חברתיות שונות, כגון קבוצות גיל; כך, כל קבוצת גיל מאופיינת בדרגת קישוריות שונה, וברמות שונות של רגישות וזיהומיות. את הקשרים בין קבוצות הגיל השונות ניתן לאפיין באמצעות נתונים המדגימים את ההסתברות של מפגש בין שני פרטים משתי קבוצות גיל שונות [12]. מודלים בעלי רמת פירוט מרבית, המכונים מודלים מבוססי סוכנים (Agent-based models), מאפיינים בנפרד כל פרט ופרט מהאוכלוסייה. כך ניתן להגדיר בדיוק למי מקושר כל פרט, ומיהן רמות הרגישות והזיהומיות שלו. כך ניתן לעקוב אחר כל פרט במשך המגפה ולראות מה מצבו: האם נדבק במחלה, ממי נדבק ואת מי הוא עצמו הדביק. עד לאחרונה, היה זה בלתי אפשרי להתבסס על מודלים מסוג זה עבור אוכלוסייה גדולה של מאות אלפים או מיליוני פרטים, בשל יכולות החישוב וצריכת הזיכרון הגבוהים הכרוכים בהרצת מודל זה. אולם בשנים האחרונות, עם ההתקדמות הטכנולוגית והזמינות הרבה של מחשבים רבי עוצמה, הפכו מודלים מבוססי סוכנים לכלי יישומי ונפוץ [13,14].

### מודלים ככלי לתכנון התערבות בפנדמיה

בשל העובדה שלא ניתן לבצע ניסויים כדי לבדוק את יעילותן של שיטות ההתערבות השונות, המודלים המתמטיים הם הכלי העיקרי המאפשר לערוך ניסויים, גם אם הם וירטואליים. ניתן להשתמש במגוון מודלים מן הפשוטים עד למורכבים ביותר. מודגם במאמר זה כיצד ניתן בקלות יחסית להרחיב את מודל ה-SIR הבסיסי,

### תרשים 2:

הדמיות של מגפות באמצעות מודל SIR. ארבעת העקומים מדגימים את מספר החולים בכל יום (באוכלוסייה שגודלה כאוכלוסיית ישראל), עבור מגפה שבה כל האוכלוסייה מועדת בתחילת המגפה (אין מחוסנים), החולים מדביקים במשך 3 ימים בממוצע, ועבור רמות הדבקה שונות (המתבטאות בערכים שונים של הגודל  $R_0$ ). ניתן לראות שככל שגדל ערכו של  $R_0$ , כך גדל מספר החולים שיחלו במהלך המגפה.



חישובים שערכו מחברי מאמר זה על נתוני שפעת החזירים מסוף אפריל עד תחילת יולי 2009 בישראל בשיטות שונות הניבו ערכי  $R_{eff}$  נמוכים יותר, בתחום 1.0–1.15. למרות שערכים אלה נמוכים יחסית להערכות ממקומות אחרים בעולם ואף נמוכים יותר מערכי  $R_{eff}$  בשפעת עונתית רגילה, הם עדיין חריגים לעונת הקיץ, שבה ערכו של  $R_{eff}$  בשפעת עונתית נמוך מ-1. הצפי הוא, שקצב ההתפשטות של שפעת החזירים יגדל במידה משמעותית בסתיו ובחורף (המנגנון העומד מאחורי ההתפשטות הגבוהה יותר של שפעת בעונת החורף אינו ידוע עד היום) וערכו של  $R_{eff}$  בישראל יעלה.

### מודלים מורכבים להתפשטות מחלות מדבקות

המודל הבסיסי שתואר לעיל מבוסס על ההנחה שהאוכלוסייה הומוגנית, כלומר הפרטים באוכלוסייה זהים אחד לשני, ולכל פרט יש הסתברות שווה לפגוש כל פרט אחר. אולם במציאות, קיימת שונות מובנית בין הפרטים באוכלוסייה ובאופן שבו הם מקושרים האחד לשני. ראשית, הפרישה המרחבית של הפרטים באוכלוסייה משפיעה על תהליך הדבקה, ויש לה משמעות גדולה יותר ככל שהשטח שבו חיה האוכלוסייה המתוארת במודל נרחב יותר. במודל פנדמיה כלל עולמי, הסיכוי של אדם ממקסיקו סיטי לפגוש אדם אחר ממקסיקו סיטי גבוה בהרבה מהסיכוי שלו לפגוש אדם מתל אביב. גורם נוסף לשונות באוכלוסייה נובע מהמבנה החברתי של האוכלוסייה. הסיכוי של שני בני משפחה אחת להיפגש גדול מהסיכוי של שני אנשים זרים להיפגש. באוכלוסייה המורכבת מפרטים בקבוצות גיל שונות, פרטים מאותה קבוצת גיל יהיו לרוב מקושרים יותר בינם לבין עצמם מאשר פרטים מקבוצות גיל שונות. תיתכן גם שונות גדולה במספר הקשרים בין הפרטים באוכלוסייה. לילד ההולך לבית ספר יהיה לרוב מספר קשרים גדול יותר מאשר לאדם שיוצא מביתו

כטיפול מונע, יעבור הפרט זמנית לקבוצת ביניים T. לאחר מספר ימים שבהם פרטים אלו זוכים "להגנה" מפני הידבקות, הם שבים לקבוצת המועדים. לעומת זאת, כאשר ניתן טיפול בתרופה לפרט מקבוצת המודבקים, הוא עובר לקבוצת ביניים D. לגבי נכללים בקבוצה זו, הסתברות ההדבקה יורדת (הירידה בהסתברות תלויה בסוג התרופה וזן הנגיף), ולאחר מספר ימים מחלים הפרט מן המחלה ועובר לקבוצת המוחסנים. את ההתערבויות ההתנהגותיות, כגון בידוד חולים, ניתן לתאר במודל באופן דומה. על מנת לבחון את יעילות ההתערבויות השונות, ניתן לחשב את  $R_c$  (Reproduction Control Number), שהוא המקביל של  $R_0$  לאחר ההתערבות. על מנת לעצור את התפשטות המגפה, להקטין את  $R_c$  מתחת לאחד ( $R_c < 1$ ) ואז תדעך המגפה. כאשר  $R_0 > 2$ , קשה מאוד להגיע ליעד הנכסף של  $R_c < 1$ . במצב זה, צריכים המאמצים להיות מכוונים להאטת קצב ההתפשטות של המגפה. גם כאשר לא ניתן לבלום את המגפה, חשוב להאט את קצב התפשטות המחלה, על מנת להקטין את נטל התחלואה והתמותה, ועל מנת להעניק זמן למפתחי החיסון נגד המחלה.

במודל מבוסס סוכנים ניתן לבצע פעולות התערבות דומות וגם לחקור התערבויות נקודתיות יותר, כמו סגירת בתי-ספר שבהם התפרצה המחלה. בשנים האחרונות נעשה מאמץ ניכר להתכונן למקרה של התפרצות פנדמיה. לצורך כך פותחו מודלים [15,13,1] שנועדו להעריך את יכולת ההתפשטות של פנדמיית שפעת (עוד בטרם התפרצות האחרונה של שפעת החזירים מסוג H1N1, כאשר עיקר תשומת הלב העולמית היה נתון לחשש מהתפרצות שפעת עופות קטלנית מסוג H5N1) ואת יעילותן של אסטרטגיות שונות להתמודדות עם המגפה. במודלים הללו אפיינו החוקרים אוכלוסיות באזורים שונים (דרום מזרח אסיה, בריטניה, ארצות הברית), הכוללות עשרות ומאות מיליוני פרטים. הפרטים במודל פוזרו במרחב של האזור הרלוונטי, סווגו לקבוצות גיל שונות והושמו למשפחות, גני ילדים, בתי ספר ומקומות עבודה – הכול בהתאם לנתונים סטטיסטיים ידועים לאותו אזור. החוקרים בחנו כיצד תפשט במודל מגפה של שפעת, תחת הנחות שונות על ערכי  $R_0$ , ללא התערבות ועם צורות התערבות שונות. בין השאר נבחנו אסטרטגיות של הסגרים מסוגים שונים, סגירת בתי ספר, טיפול מונע בתרופות נוגדות נגיפים, טיפול בחולים ואסטרטגיות שונות של חלוקת חיסונים.

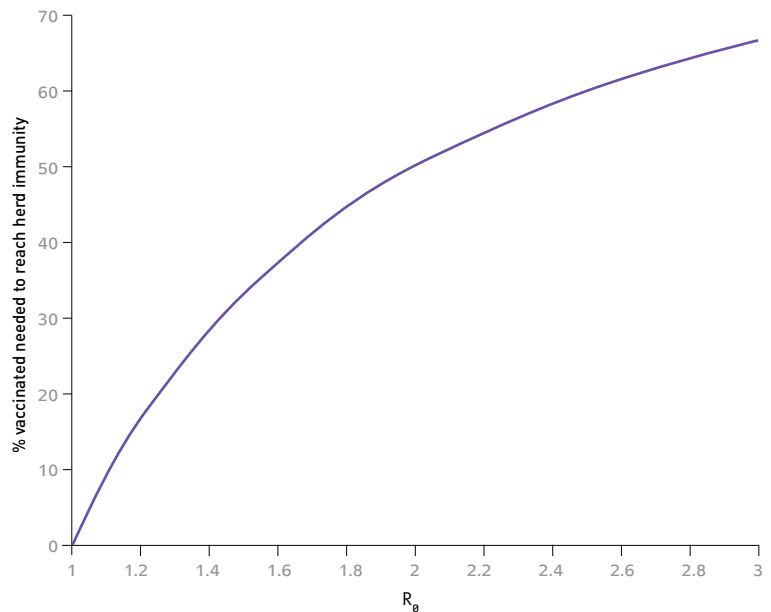
ההערכות האחרונות מצביעות על כך, שסגירת בתי ספר יכולה להקטין את התחלואה ב־13%–20% [16]. אחת המסקנות החשובות שהוסקו מבוססות על מודלים, היא שסגירת נמלי תעופה תאט רק במספר שבועות את קצב ההתפשטות של הפנדמיה בעולם [17]. מסקנה זו צריכה להיבדק באופן פרטני גם למדינות יוצאות דופן כגון ישראל, המקושרת בצורה חלשה לשכנותיה, ולכן קיים משקל רב יותר לנוסעים המגיעים בטיסות.

### דיון וסיכום

קיימות מגבלות וסכנות הכרוכות ביישוב לא מושכל של מודלים מתמטיים. מודלים הם כלי המאפשר לנסח בשפה מדויקת את הידע ו/או את ההנחות של חוקרים לגבי מנגנונים העומדים מאחורי תופעה הנחקרת על ידם (במקרה הנדון מגופת השפעת), ואז לגזור מהנחות אלו מסקנות מפורטות לגבי התופעה (כמו עקום המגפה המוצג בתרשים 2, או שיעור האוכלוסייה שיש לחסן כדי להשיג חסינות עדר, המובא בתרשים 3). אולם תוקף המסקנות המוסקות על בסיס מודל תלוי בסופו של דבר בתוקף ההנחות העומדות בבסיסו. ואכן, מבחינת המחקר המדעי, קיים יתרון בהתבססות על מודלים: בבחינת

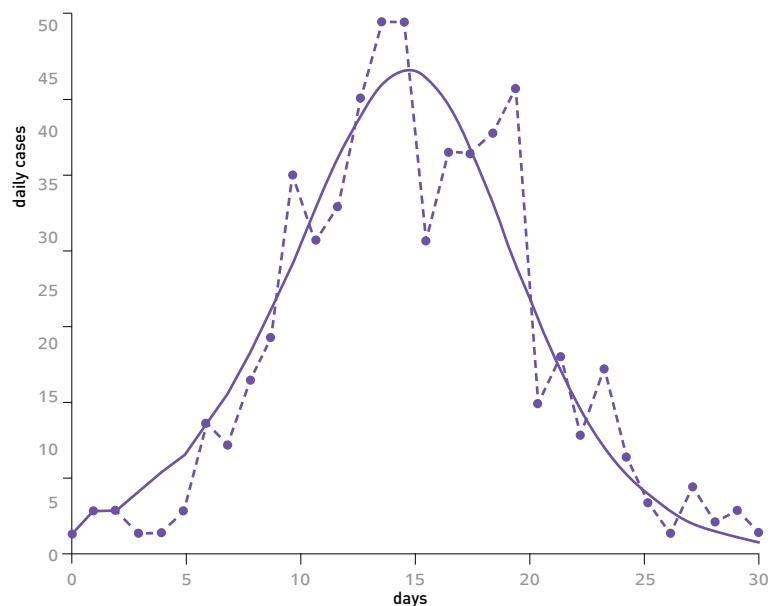
### תרשים 3:

שיעור האוכלוסייה שיש לחסן כדי למנוע או לעצור התפרצות מגפה באמצעות עיקרון העדר. שיעור זה גדל ככל שגדל  $R_0$ , והוא ניתן על-ידי הנוסחה ( $v=100(1-1/R_0)$ ), כאשר v הוא שיעור האנשים שיש לחסן.



### תרשים 4:

התאמת מודל SIR להתפרצות בכפר להגלוריה במקסיקו במרץ 2009. הנקודות מייצגות את מספר המקרים החדשים ביום שנשפרו בכפר והעקום – את מספר החולים החדשים ביום על פי מודל SIR.



שתואר לעיל במטרה לכלול חלופות התערבות. בתרשים 1 מודגם כיצד ניתן לשלב במודל ה-SIR מתן חיסונים, תרופות נוגדות נגיפים ואסטרטגיות התנהגות, כגון סגרים. במקרה של מתן חיסונים, פרט שחוסן עובר ישירות מקבוצת המועדים לקבוצת המוחסנים (מסומן בחץ אדום). כאשר פרט מקבוצת המועדים מקבל תרופה נוגדת נגיפים

התנהגות של מודלים והשוואתם עם נתונים מהמציאות, ניתן לבחון את ההנחות והסברות. כאשר המודלים מנוצלים באופן מושכל ככלי בתכנון מדיניות, דרושה מודעות מתמדת להנחות המשולבות במודלים ובחינה ביקורתית שלהן, תוך הסתייעות במקורות מידע מגוונים. לדוגמה, יש להיזהר מהכללת מסקנות שהתקבלו תחת הנחות ותנאים מסוימים לכדי כללי ברזל שפועלים לפיהם במצבים אחרים, העשויים להיות שונים מהותית. לכן, ניצול פורה של מודלים מתמטיים ככלי למחקר ולהתמודדות עם מגפות, מחייב עבודה משותפת של מומחים בשטחי המתמטיקה, הרפואה, המיקרוביולוגיה, האפידמיולוגיה, הדמוגרפיה ועוד.

עובדה זו האיצה מאמצים בינלאומיים נמרצים להקים מרכזי מחקר ללימוד ומידול של מגפות, שייצרו בעתיד מסה קריטית של מומחים בתחומים מגוונים אלה, יאפשרו עבודה משותפת ואיחוד משאבים, ויעסקו גם בהכשרת סטודנטים. מרכזים כאלה פועלים במדינות קנדה, אוסטרליה וארה"ב. בעיתות משבר, צפויים מרכזים אלו להפוך במהירות לחיוניים בקנה מידה לאומי; יהיה ביכולתם לספק ניתוחי מידע שנאסף ולסייע למערכת הבריאות בתהליך קבלת החלטות. בדומה למדינות הללו, גם בישראל יש מקום להקמת מרכז דומה בעתיד הקרוב. ●

**שלמי תודות:** תודתנו נתונה למימון המחקרונת הבאות: הקרן הלאומית למדע, לקרן המחקר של לשכת המדען הראשי במשרד הבריאות, מכון מכבי לשירותי בריאות, ולתוכנית המסגרת למו"פ של האיחוד האירופי Epiwork FP7.

**מחבר מכותב: עמית הופרט**

המרכז להערכות סיכונים

מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות

מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621

דואר: amit.huppert@gmail.com

**נספח 1:**

חישוב באמצעות מודל SIR

הדינמיקה של הפנדמיה, הן בשלבי התפרצותה והן בשלבי דעיכתה, מתבטאת בכך שמספר בני האדם בכל אחת מהקבוצות (מועדים, חולים ומוחוסנים) משתנה מיום ליום. נניח שמספרי המועדים (S), החולים (I) והמוחוסנים (R), ביום מסוים במהלך תקופת הפנדמיה, ידועים. גודל האוכלוסייה הכולל הוא סכום שלוש הקבוצות והוא מסומן כ-N. יש לחשב את מספר האנשים בכל קבוצה ביום שלמחרת, שנסמנים ב-S', I', R'. על מנת לעשות זאת, יש לחשב את מספר אירועי ההדבקה ואת מספר האנשים שיחלימו ביום.

**1. הדבקות:** ההנחה היא, כי אם אדם חולה היה מגיע לאוכלוסייה המורכבת ממועדים בלבד, אזי הוא היה מדביק b אנשים ביום במהלך מחלתו. מכיוון שבמציאות רק חלק S/N מהאנשים שהחולה יפגוש יהיו מועדים, מספר האנשים שחולה ידביק ביום המדובר הוא (בממוצע) b x (S/N). מאחר שישנם I אנשים חולים, מספר הנדבקים ביום הוא I x b x (S/N).

**2. החלמות:** ההנחה היא, כי המחלה נמשכת בממוצע d ימים, ולכן ניתן להניח שבכל יום מבריאם I/d חולים. אם, לדוגמה, המחלה נמשכת 5 ימים ויש ביום מסוים 100 חולים, ניתן להניח שחמישית מהם, כלומר 20 בני אדם, יחלימו באותו יום. על ידי צירוף שני המנגנונים האלה ניתן להציג את הדינאמיקה של המגפה באמצעות המשוואות הבאות:

$$S' = S - b \times (S/N) \times I$$

$$I' = I + b \times (S/N) \times I - I/d$$

$$R' = R + I/d$$

על מנת לחשב את מספר המועדים מחר, הוחסרו ממספר המועדים היום, S, ומספר המועדים שיידבקו במהלך היום: I x b x (S/N). על מנת לחשב את מספר החולים מחר, הוספו למספר החולים היום, I, מספר האנשים שיידבקו במהלך היום, והוחסרו מספר החולים שיבראו היום (I/d). על מנת לחשב את מספר המוחוסנים מחר, הוספו למספר המוחוסנים היום מספר החולים שיבראו היום.

חישוב חוזר נשנה באמצעות הנוסחאות הללו מאפשר לחזות את מספר האנשים בכל קבוצה בכל יום, וכך ליצור הדמיה של מגפה.

בתרשים 2 מובאת הדמיה של מגפת שפעת החזירים באוכלוסייה של N=7,000,000 (אוכלוסיית ישראל) שבה נלקחו d=3 ימי הדבקה, ונבחרו ערכים של הפרמטר b כדי לקבל ארבעה ערכים של R<sub>0</sub>.

**ביבליוגרפיה**

<p>1. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C &amp; al, Strategies for mitigating an influenza pandemic. <i>Nature</i>, 2006; 442:448-452.</p> <p>2. Coburn BJ, Wagner BG &amp; Blower S, Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). <i>BMC Med</i>, 2009; 7:30.</p> <p>3. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M &amp; al, Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions. <i>PLoS Med</i>, 2007; 4:e13.</p> <p>4. Mathews JD, McCaw CT, McVernon J &amp; al, A biological model for influenza transmission: pandemic planning implications of asymptomatic infection</p>	<p>and immunity. <i>PLoS ONE</i>, 2007;2:e1220.</p> <p>5. Royal Society, 2002, "Infectious Diseases in Livestock", The Royal Society policy document 19/02, July 2002, www.royalsoc.ac.uk</p> <p>6. Kermack WO &amp; McKendrick AG, A contribution to the mathematical theory of epidemics. <i>Proc Roy Soc Lond</i>, 1927;115:700-721.</p> <p>7. Fraser E, Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. <i>Science</i>, 2009; 324:1557 - 1561.</p> <p>8. Mills CE, Robins JM &amp; Lipsitch M, Transmissibility of 1918 pandemic influenza. <i>Nature</i>, 2004;432:904-906.</p> <p>9. Chowell G, Nishiura H &amp; Bettencourt LMA, Comparative estimation of</p>	<p>the reproduction number for pandemic influenza from daily case notification data. <i>J R Soc Interface</i>, 2007; 22: 155-166.</p> <p>10. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Chowell M &amp; al, Transmission potential of new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. <i>Eurosurveillance</i>, 2009;4:22,1-4.</p> <p>11. Hufnagel L, Brockmann D &amp; Geisel T, Forecast and control of epidemics in a globalized world. <i>Proc Nat Acad Sci</i>, 2004; 101: 151-224.</p> <p>12. Longini IM, Fine PE &amp; Thacker SB, Predicting the global spread of new infectious agents. <i>Am J Epidemiol</i>, 1986; 123:383-391.</p> <p>13. Longini IM, Nizam A, Xu S &amp; al, Containing pandemic</p>	<p>influenza at the source. <i>Science</i>, 2005;10:1117-1118.</p> <p>14. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S &amp; al, Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. <i>Nature</i>, 2005;437:209-214.</p> <p>15. Cooper BS, Pitman RJ, Edmunds WJ &amp; Gay NJ, Delaying the international spread of a pandemic influenza. <i>PLoS Med</i>, 2006;3:e212.</p> <p>16. Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY &amp; al, Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. <i>Nature</i>, 2008;452:750-754.</p> <p>17. Epstein JM, Goedecke DM, Yu F &amp; al, Controlling pandemic flu: the value of international air travel restrictions. <i>PLoS ONE</i>, 2007; 2:e401.</p>
---	---	--	--