**ДИНАМІЧНА МОДЕЛЬ РЕГІОНАЛЬНОГО РОЗПОДІЛУ ВАКЦИН ПІД ЧАС СЕЗОННОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ГРИП**

В роботі вирішується важлива задача в галузі охорони здоров'я: оптимальне забезпечення вакцинами проти грипу серед регіонів України під час підйому сезонної захворюваності на грип, яка вварюється залежно від регіону до регіону. Враховуючи те, що традиційним підходом є забезпечення вакцинами, прямо пропорційне кількості населення незалежно від епідемічної ситуації в будь-якому регіоні, було продемонстровано, що використання динамічної моделі епідемічного процесу грипу, яка враховує захворюваність на грип в різних регіонах, може різко знизити загальний рівень захворюваності на грип по всій країні. Запропонований підхід ґрунтується на моделях епідемічного процесу і потребує оновлення епідемічних даних щодо захворюваності на грип у режимі реального часу.

**ВСТУП**

Вакцинація почала використовуватися для боротьби з руйнівними наслідками пандемій грипу з середини 20-го століття і сьогодні вона залишається високоефективним заходом забезпечення імунітету населення під час сезонного підйому захворюваності **[Hardelid P, Fleming DM, McMenamin J, Andrews N, Robertson C, Sebastian Pillai P, Ellis J et al. (2011) Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1)2009 infection in England and Scotland 2009–2010. Eurosurvelliance 16(2):Article 3.; Harris KM, Maurer J, Kellerman AL (2010) Influenza vaccine—Safe, effective and mistrusted. New Engl. J. Med. 363(23):2183–2185]**. Проте через затримку у створенні, виробництві та забезпеченні вакцинами необхідний глибокий аналіз розподілу наявних вакцин, як тільки вони стануть доступними. Зазвичай виготовлення вакцини триває до шести місяців з моменту виявлення нового вірусу грипу, і лише після цього можливим стає забезпечення вакцинами населення **[Centers for Disease Control and Prevention (2012) Selecting the viruses in the seasonal influenza (flu) vaccine. Accessed August 1, 2012, http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/virusqa.htm.]**. Як результат, вакцини проти сезонного штаму можуть стати доступними тільки тоді, коли захворюваність населення досягає максимуму або навіть після того, як хвиля захворюваності почне вщухати. Запаси вакцин повинні бути розподілені вірно, щоб забезпечити їх використання з максимальним ефектом. З огляду на небажання багатьох людей вакцинуватися проти грипу, теоретичні дослідження показують, що відсоток осіб, які потребують вакцинації для забезпечення адекватного захисту всього населення, варіюється від 30% до 50% **[Hill AN, Longini IM (2003) The critical vaccination fraction for heterogeneous epidemic models. Math. Biosciences 181(1):85–106.; Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**.

Ефективне та своєчасне забезпечення вакцинами в обмежених умовах є надзвичайно важливим і визначає актуальність даної роботи. В Україні існує Український центр Грипу та інших ГРВІ в структурі Центру Громадського здоров’я, який відображує епідемічну ситуацію щодо грипу та вакцинації населення. Отже, на базі Українського Центру грипу та інших ГРВІ можливо впровадити нові алгоритми забезпечення грипозними вакцинами.

Підхід до забезпечення вакцинами проти грипу різних регіонів пропорційно до кількості населення вперше був використаний в США під час пандемії 2009 року. Ефективність такого методу забезпечення вакцинами значно відрізнялися між регіонами **[Finkelstein SN, Hedberg KJ, Hopkins JA, Hashmi S, Larson RC (2011) Vaccine availability in the United States during the 2009 H1N1 outbreak. Amer. J. Disaster Med. 6(1):23–30.; Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.].**

Без урахування географічної динаміки епідемічного процесу, було досліджено значну кількість різних стратегій фармацевтичного забезпечення вакцино-профілактики грипу. Запропоновані методи відрізняються залежно від встановлення пріоритетів від осіб в групі ризику **[Chowell G, Viboud C, Wang X, Bertozzi S, Miller M (2009) Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study. PLoS One 4(12):e8164.; Longini IM Jr, Halloran ME (2005) Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. Amer. J. Epidemiol. 161(4):303–306.; Patel R, Longini IM Jr, Halloran ME (2005) Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. J. Theoret. Biol. 234(2):201–212.]** до осіб, які найбільше сприяють поширенню збудника **[Longini IM Jr, Halloran ME (2005) Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. Amer. J. Epidemiol. 161(4):303–306.; Nigmatulina KR, Larson RC (2009) Living with influenza: Impacts of government imposed and voluntarily selected interventions. Eur. J. Oper. Res. 195(2):613–627.]**. Хоча такі роботи є важливими, увага зосереджена на вирішенні задачі вищого рівня для забезпечення вакцинами різних епідеміологічно неоднорідних регіонів на основі інформації щодо епідемічного процесу грипу у кожному з регіонів, які розглядаються.

Іншим може бути підхід, який полягає в оптимальному розподілі обмеженої кількості вакцин з огляду на динаміку епідемічного процесу вірусних інфекцій протягом певного періоду.

**ОПИС ІСНУЮЧОЇ МОДЕЛІ**

**Модель без вакцинації**

Графічно модель процесу розповсюдження грипу без вакцинації описується двома станами: стан здорової людини и стан хворої. Перехід між станами описується двома швидкостями – направлені стрілки на рис. 1.

У моделі є два стани: здоровий стан (S) та хворий (I). Особа може переходити з одного стану в інший лише 1 раз. Одночасно особа може знаходитися в лише в одному стані. Кількість осіб які переходять зі стану в стан визначається швидкостями (стрілки на рис. 1). Швидкість переходу зі стану S в стан I = , а зі стану I в стан S = .

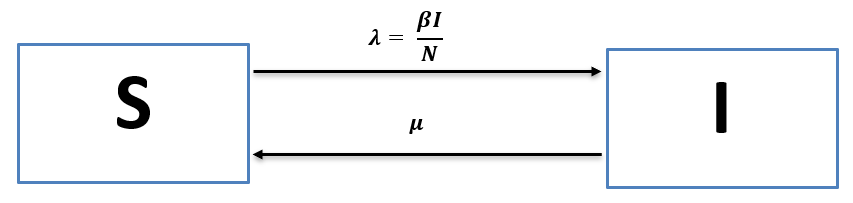


Рис 1. Епідемічна модель грипу без вакцинації.

S – кількість здорових осіб,  
I – кількість хворих осіб,  
 – деякий параметр, який вираховується з наявних даних по регіону  
N – загальна кількість осіб в регіоні,  
 – швидкість, з якою особа зі стану I переходять в стан S; так як модель розглядається з проміжком часу в місяць, цей параметр буде дорівнювати 1 – за 1 місяць всі особи переходять зі стану I в стан S.

Для математичного опису динамічних систем використовують систему диференційних рівнянь.

На практиці, використання диференційних рівнянь є складним, тому доцільно перейти від цього представлення до різницевих рівнянь.

Для моделювання епідемічного процесу грипу на основі існуючих даних, потрібно виразити параметр .

Даний параметр є ключовим у прогнозуванні епідемічного процесу. Отриманий параметр оснований на існуючих даних потрібно урівноважити, для наступного використання у генерації кількості хворих та здорових осіб.

**Модель з вакцинацією**

Для вирішення поставленої задачі, потрібно у вже описану модель ввести вакцинацію. При введенні вакцинації, вище описана модель приймає вигляд (рис. 2):

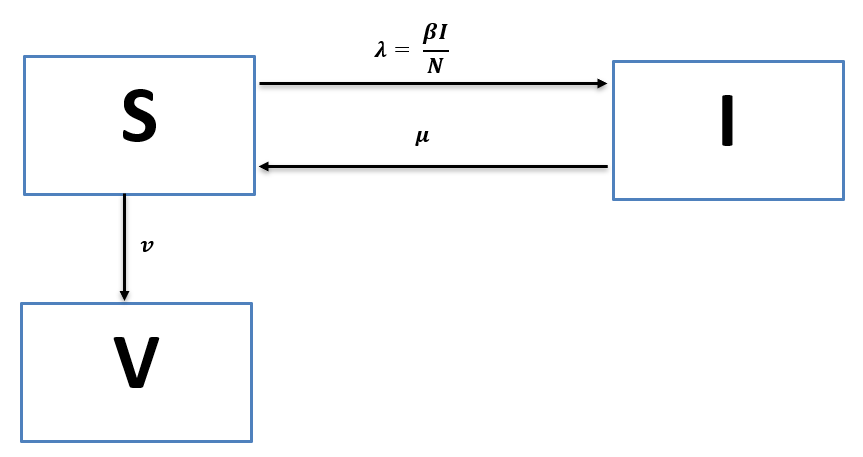


Рис 2. Епідемічна модель грипу з вакцинацією.

При включенні вакцинації до моделі, з’являється 3й стан системи – “вакцинований”. В даний стан особа може перейти зі стану S. Швидкість переходу з S в V = . Цей параметр – частина осіб зі стану S яка буде вакцинована.

Данна модель у вигляді диференційних систем матиме вигляд:

Переходячи до різницевих рівнянь для використання у нашій системі, модель матиме вигляд:

Параметр залигається тим же, що і для моделі без вакцинації:

**ВХІДНІ ДАНІ**

Для представленої системи данні про популяцію по регіонам були отримані з сайту Державної службі статистики України. Дані такі:

* Вінницька обл. – 1590.4 тис.,
* Волинська обл. - 1041 тис.,
* Дніпропетровська обл. – 3230.4 тис.,
* Донецька обл. – 4244 тис.,
* Житомирська обл. – 1240.5 тис.,
* Закарпатська обл. – 1258.8 тис.,
* Запорізька обл. – 1739.5 тис.,
* Ів.-Франківська обл. – 1379.9 тис.,
* Київська обл. – 1734.5 тис.,
* Кіровоградська обл. – 965.8 тис.,
* Луганська обл. – 2386.5 тис.,
* Львівська обл. - 2534 тис.,
* Миколаївська обл. – 1150.1 тис.,
* Одеська обл. – 2386.5 тис.,
* Полтавська обл. – 1426.8 тис.,
* Рівненська обл. – 1162.7 тис.,
* Сумська обл. – 1104.5 тис.,
* Тернопільська обл. – 1059.2 тис.,
* Харківська обл. – 2701.2 тис.,
* Херсонська обл. – 1055.6 тис.,
* Хмельницька обл. – 1285.3 тис.,
* Черкаська обл. – 1231.2 тис.,
* Чернівецька обл. – 908.1 тис.,
* Чернігівська обл. – 1033.4 тис.,
* м. Київ – 2925.8 тис.

Далі, на рисунках 1, 2 представленні данні по інтенсивності показників захворюваності на грип за 2016 та 2017 роки по Україні.

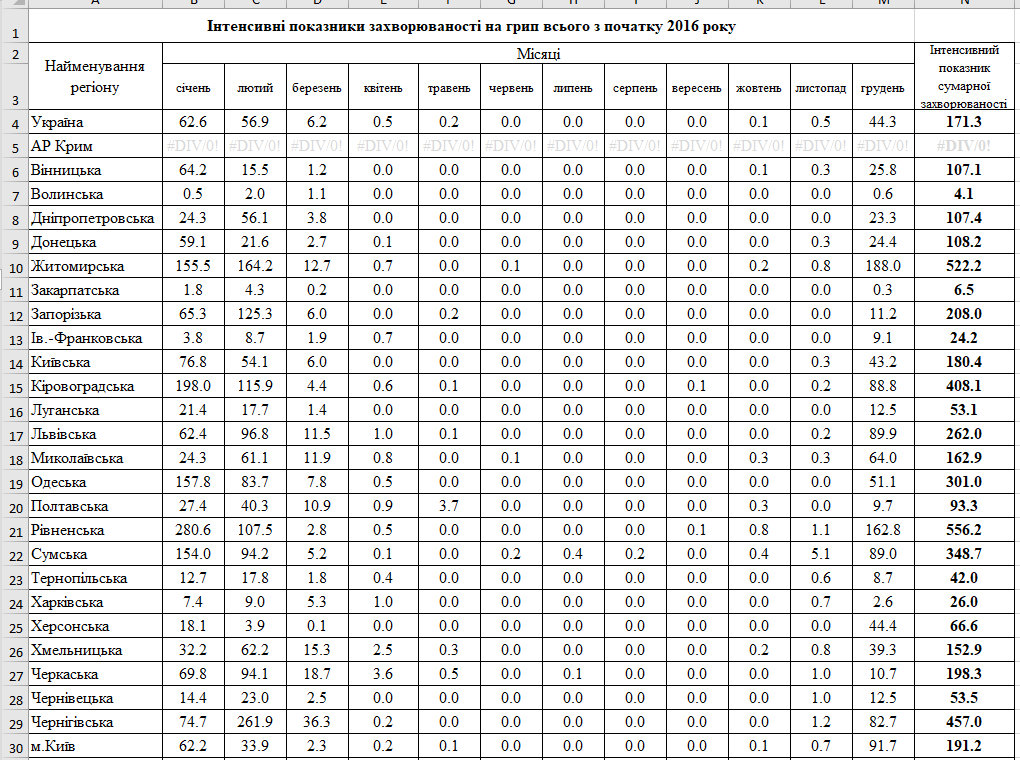


Рисунок 1. Інтенсивність показників захворюваності на грип за 2016 рік по Україні.

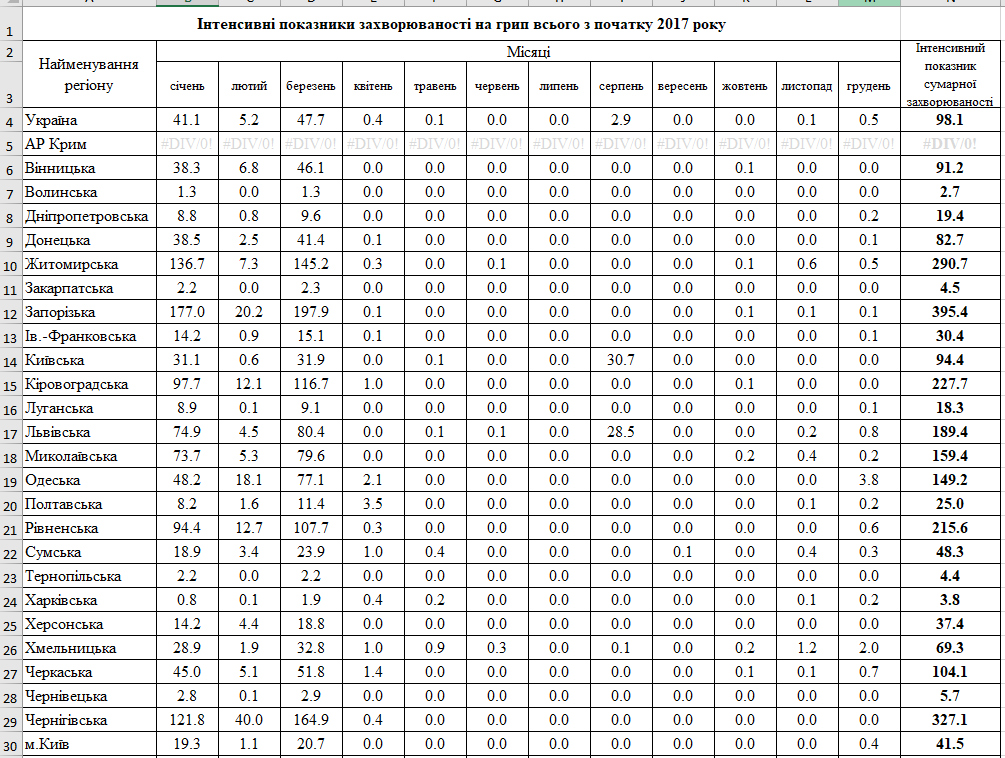


Рисунок 2. Інтенсивність показників захворюваності на грип за 2017 рік по Україні.

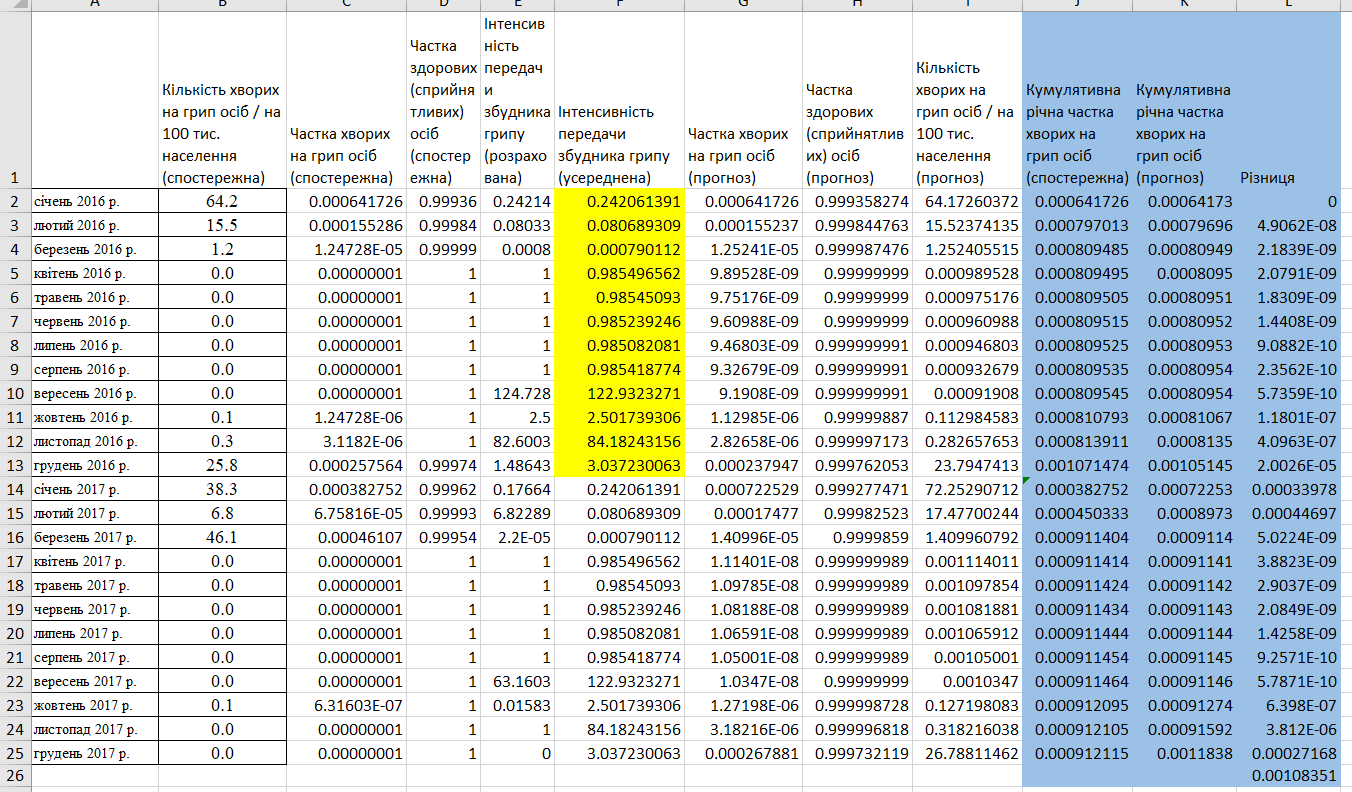
**ГЕНЕРАЦІЯ ДАНИХ МОДЕЛІ**

Для того, щоб алгоритми можна було тестувати, потрібно розрахувати параметри, які дозволять генерувати процес грипу при існуючих початкових даних.

В розділі з описом математичної моделі системи було виведено параметр :

Даний параметр показує інтенсивність захворюваності в регіоні по місячно. Виходячи з цього, потрібно на основі вхідних даних розрахувати цей параметр.

На рис. 3 зображений метод розрахунку у Вінницькій області.

Рисунок 3. Розрахунок параметру захворюваності у Вінницькій області.

Далі, всі параметри системи будуть називатися відповідним колонкам у таблиці Excel яка зображена на рис. 3.

Колонка E – інтенсивність передачі збудника, розраховується за такою формулою: .

Після отримання розрахованих значень параметра , потрібно їх усереднити, для того, щоб використовувати в системі. Для цього, значення з колонки E копіюються у колонку F.

Далі, на основі цих параметрів генеруються нові значення хворих та здорових осіб, з початковим значенням із спостережних даних. Наступний крок – вираховуються поля J та K – кумулятивна річна частка хворих по спостережним даним та згенерованим. .

Вираховується їх абсолютна різниця та у полі L-26 рахується сума всіх різниць.

Після цього, використовуючи градієнтний метод вварюються значення у колонці F для досягнення мінімальної сумарної різниці.

**ОГЛЯД ІСНУЮЧИХ РІШЕНЬ**

**Пропорційний алгоритм**

Єдиний метод для визначення кількості вакцинації на регіон який використовується – пропорційний алгоритм. Його суть полягає в тому, що кількість виділених вакцин залежить лише від кількості осіб у регіоні. Весь доступний запас вакцин в певний проміжок часу пропорційно ділиться між всіма регіонами.

Наприклад, є 10 тис. партій вакцин для забезпечення 4 регіонів. Популяція регіонів така: 1-й регіон – 200 тис. осіб, 2-й регіон – 300 тис. осіб, 3-й регіон – 400 тис. осіб, 4-й регіон – 100 тис. осіб. Всього розглядається 100 тис. осіб. Виходить Отримуємо, що 1й регіон отримує 2 тис. вакцин, 2-й регіон – 3 тис. вакцин, 3-й регіон – 4 тис. вакцин, 4-й регіон – 1 тис. вакцин.

Плюси даного алгоритму лише в тому, що він реалізує так зване “рівне” розподілення ресурсів. Даний метод ніяк не відноситься до математики, і не має ніякого математичного обґрунтування свого позитивного ефекту на розподілення.

Мінуси даного алгоритму - не береться до уваги кількісне значення ефективності вакцинації; не враховується епідемічний стан в регіоні.

**ОПТИМІЗАЦІЯ ІСНУЮЧОГО МЕТОДУ**

Так як існуючий алгоритм розподілу вакцин один та є дуже простим, існує багато рішень по його оптимізації.

Один із варіантів – виділяти вакцини лише тим регіонам, які ще не досягли піку захворюваності. Тобто, виділяти вакцини тим регіонам, у яких крива захворюваності збільшується в даний момент часу, та розподіляти вакцини пропорційно між цими регіонами:

де

На рисунку 4 зображена крива кількості хворих осіб на грип у Вінницькому регіоні.

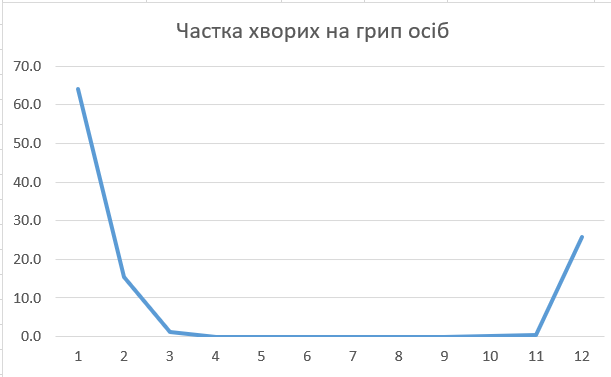


Рисунок 4. Крива частки хворих на грип осіб

Тобто, виходячи з цих даних, алгоритм при реалізації запропонованого методу, виділяв вакцини лише с 8 по 12 місяці.

Цей підхід "все або нічого" є проблематичним. Регіони, в яких пік епідемічних кривих минув, можуть дуже виграти від додаткової вакцинації. Більш того, невеликі коливання спостережуваних епідемічних кривих внаслідок непередбачуваного характеру епідемії можуть неправильно характеризувати регіони, які ще не досягли піку захворюваності. Такі помилки можуть багато коштувати для системи охорони здоров’я.

З огляду на попередній алгоритм, зрозуміло, що можливо вивести більш оптимізовану формулу, по якій розподіляти вакцини.

Для даної системи був сформований критерій який отримав назву “гранична вигода”. Математично даний критерій описується наступним чином:

де, I – різниця між кількістю здорових людей в системі з та без вакцинації, – кількість виділених вакцин.

Даний параметр дає змогу оцінити ефективність вакцинації в деякий час t. Алгоритм який буде використовувати даний підхід матиме змогу оцінювати ефективність тої чи іншої вакцинації у різних кількостях в один чи декілька проміжків часу.

А тепер застосуємо даний параметр для оптимізації. Алгоритм буде мати таку логіку:

Крок 1. Введення початкових даних: масив , кількість осіб в регіоні, початкова кількість хворих, крок для зміни кількості вакцинації.

Крок 2. Генерація кількості хворих, здорових та вакцинованих осіб з початковими даними (кількість вакцинованих = 0, час вакцинації = 0).

Крок 3. Зміна кількості виділених вакцин на регіон та зміна часу вакцинації.

Крок 4. Розрахунок граничної вигоди для кожного набору даних.

Крок 5. Вибір даних при яких гранична вигода максимальна.

Математично результат даного алгоритму буде мати вигляд:

(1),

де – кількість хворих в час без вакцинації, – кількість хворих в час з вакцинацією, – кількість виділених вакцин на регіон в час .

Даний алгоритм може розглядати як 1 вакцинацію за весь період, так і декілька вакцинацій за період. Такий алгоритм матиме таку логіку:

Крок 1. Введення початкових даних: масив , кількість осіб в регіоні, початкова кількість хворих, крок для зміни кількості вакцинації, кількість вакцинації за період.

Крок 2. Генерація кількості хворих, здорових та вакцинованих осіб з початковими даними (кількість вакцинованих = 0, час вакцинації = 0, кількість вакцинації за період = 1).

Крок 3. Зміна кількості виділених вакцин на регіон, зміна часу вакцинації, зміна кількості вакцинації за період.

Крок 4. Розрахунок граничної вигоди для кожного набору даних.

Крок 5. Вибір даних при яких гранична вигода максимальна.

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Далі продемонстровані результати роботи 3-х раніше описаних алгоритмів регіонального розподілу вакцин.

На рис. 1 зображені результати роботи існуючого (пропорційного) алгоритму на основі Вінницької області.

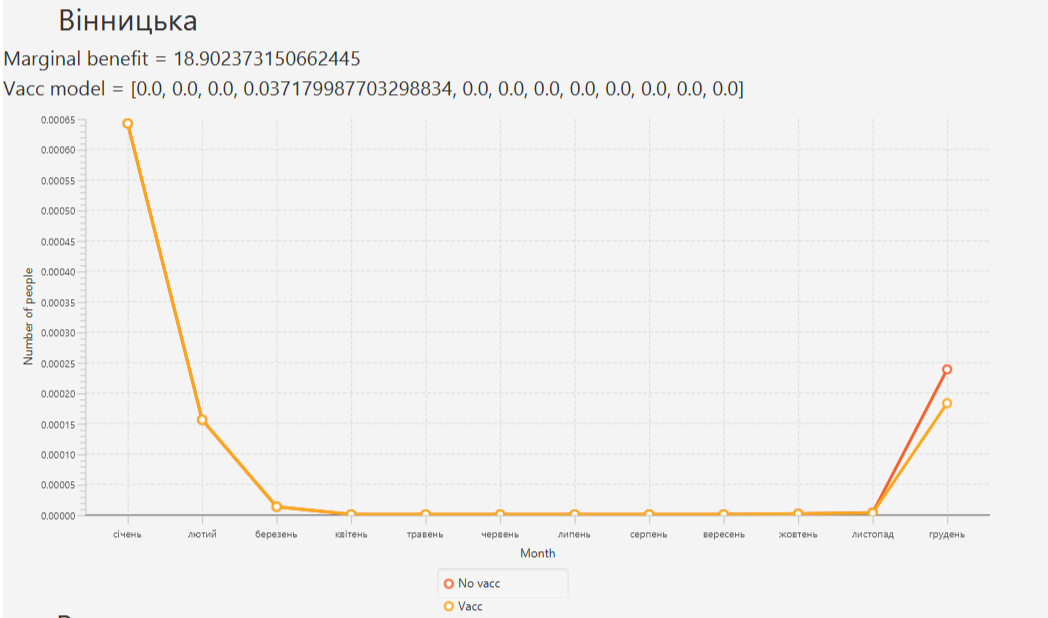


Рисунок 1. Результати роботи пропорційного алгоритму.

Marginal benefit – гранична вигода даного алгоритму розподілу вакцин. Тобто вакцинувавши 1 особу, в кінцевому результаті буде запобігнуто приблизно 19 випадків інфікування.

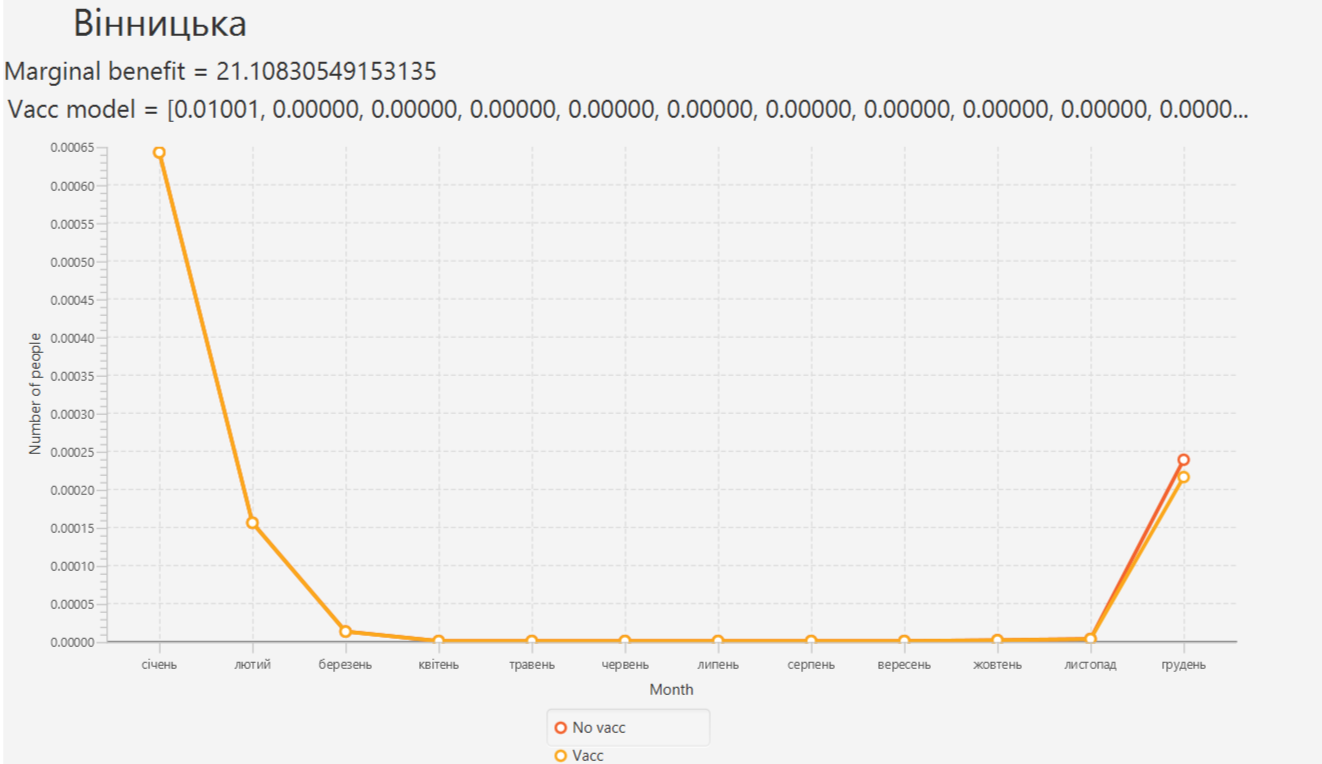
Vacc model – вектор вакцинації який отримав алгоритм. Тобто з цим вектором, потрібно вакцинувати приблизно 0.037 всіх осіб в регіоні.

Графік показую кількість хворих під часу всього періоду.

Так як на алгоритм пропорційний більше ніяк не можна вплинути (нема будь-яких змінних які можна варіювати) це остаточні дані отримані цим алгоритмом.

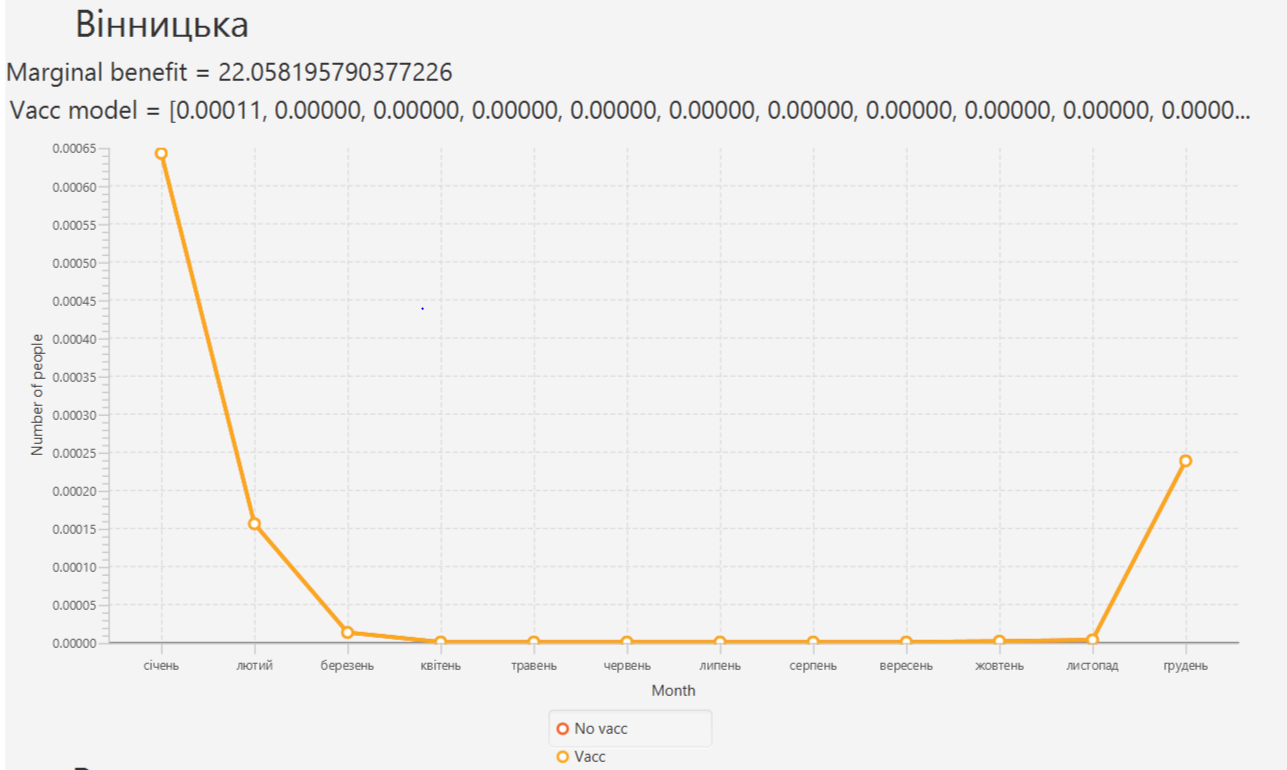
Далі будуть зображені результати роботи оптимізованого алгоритму з 1 разом вакцинації за весь період.

На рис. 2 зображені результати роботи оптимізованого алгоритму з кроком 0.01.

 Рисунок 2. Результати роботи оптимізованого алгоритму.

Гранична вигода отримана в розмірі 21.1 та час вакцинації дорівнює першому місяцю.

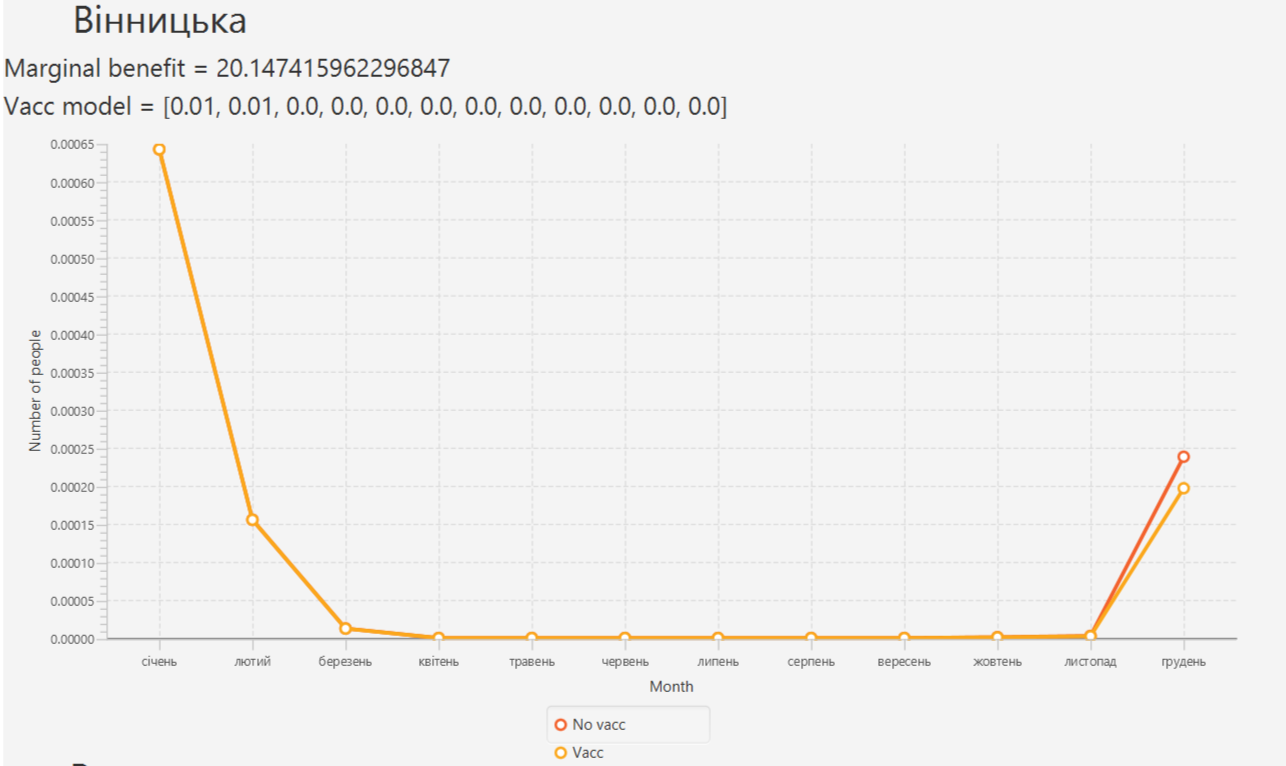
На рис. 2.1 зображені результати роботи оптимізованого алгоритму з кроком 0.0001.

 Рисунок 2.1. Результати роботи оптимізованого алгоритму.

Гранична вигода отримана в розмірі 22.05 та час вакцинації дорівнює першому місяцю.

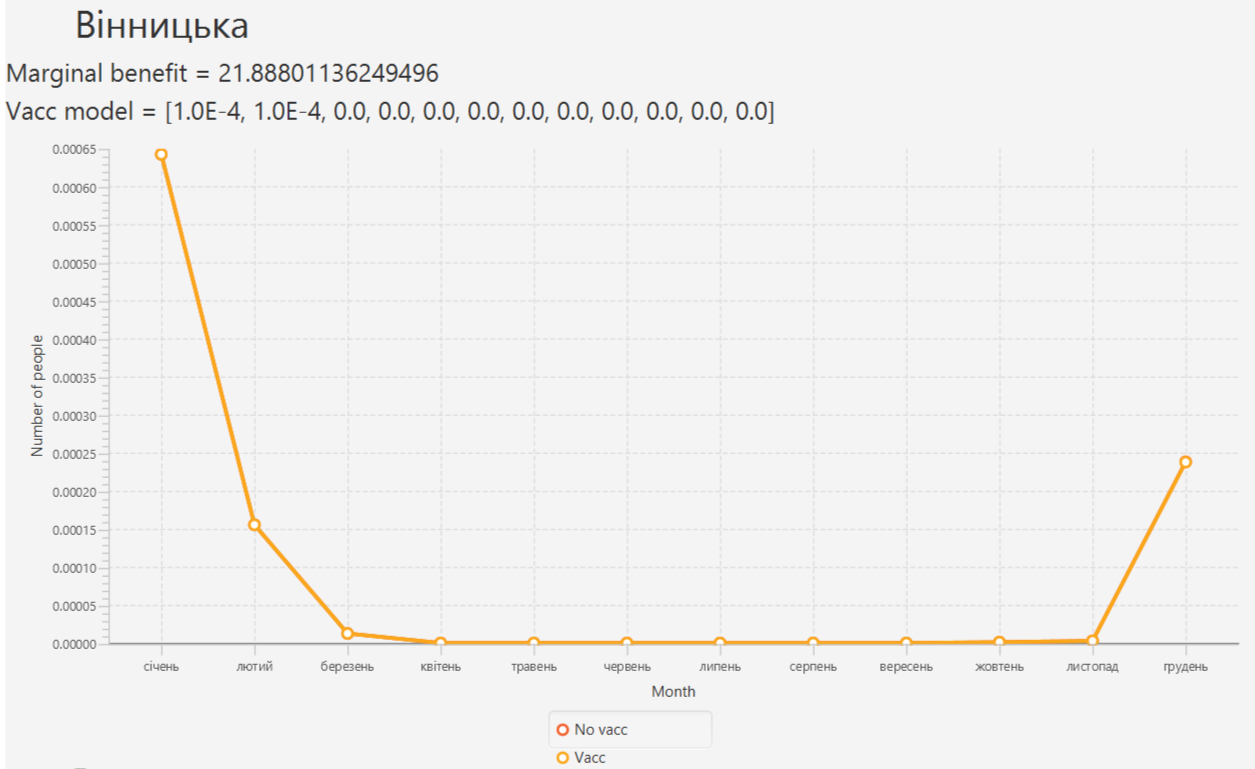
Далі наведені результати роботи алгоритму, який використовую 2 вакцинації за період.

На рис. 3 зображені результати роботи оптимізованого алгоритму з кількістю вакцинацій яка дорівнює 2 з кроком 0.01.

 Рисунок 3. Результати роботи оптимізованого алгоритму.

Гранична вигода отримана в розмірі 20.1 та часи вакцинації дорівнюють першим двом місяцям.

На рис. 3.1 зображені результати роботи оптимізованого алгоритму з кількістю вакцинацій яка дорівнює 2 та кроком вакцинації 0.0001.

 Рисунок 3.1. Результати роботи оптимізованого алгоритму.

Гранична вигода отримана в розмірі 21.8 та часи вакцинації дорівнюють першим двом місяцям.

Як бачимо, при рівних кроках оптимізований алгоритм з 1 вакцинацією за період дає кращий результат ніж алгоритм з двома вакцинаціями за період. Нажаль, ресурсів ЕВМ не вистачає для реалізації алгоритму з більшою кількістю вакцинацій з період.

Однак видно з результатів, що існуючий алгоритм програє обом оптимізованим алгоритмам.

Більша кількість результатів наведена у додатку.

**НЕВИЗНАЧЕНІСТЬ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ**

Епідемічний процес грипу ускладняється тим фактом, що емпірична епідемічна крива рідко слідує будь-якій теоретичній епідемічній кривій, що пов’язано із неточностями наявної епідеміологічної інформації. Отже, в аналіз ефективності різних алгоритмів розподілу вакцин, потрібно включати таку невизначеність з використанням методу Монте-Карло.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**Свои данные**

**МАЙБУТНЯ РОБОТА**

В процесі розробки алгоритмів оптимального фармацевтичного забезпечення грипозними вакцинами було зроблено важливе припущення, що всі регіони незалежні один від одного. Тобто було припущено’, що ефект вакцинацій в одному регіоні не впливає на епідемічний процес грипу в жодному з інших регіонів, що розглядаються. Це надмірне спрощення реальної епідемічної системи. Дійсно, цілком імовірно, що вакцинація в одному регіоні матиме додатковий позитивний вплив на сусідні регіони. Розгляд цих вторинних ефектів має потенціал для підвищення ефективності розроблюваних алгоритмів у майбутньому.

**ВИСНОВКИ**

В роботі вирішена задача оптимального фармацевтичного забезпечення вакцино-профілактики грипу під час сезонного підвищення захворюваності на грип в умовах обмежених ресурсів. Продемонстровані результати показують, що зміна розподілу вакцин за стандартним пропорційним методом до адаптивної стратегії, яка враховує поточну епідемічну ситуацію в кожному регіоні, може зменшити рівень захворюваності на грип. Реалізація такої стратегії вимагатиме використання в реальному часі простих і добре перевірених математичних моделей епідемічного процесу грипу, що будуються за допомогою оцінок параметрів на основі регіональних даних захворюваності на грип в кожному з регіоні.