**Динамічний регіональний розподіл вакцин під час епідемії грипу**

Ми розглядаємо проблему вирішення національної політики в галузі охорони здоров'я: щотижневі постачання обмеженої кількості доз вакцин проти грипу, коли вакцини стають доступними, до різних географічних районів Штатів Америки під час пандемії. Припускаємо, що прогресування захворювання грипу різняться залежно від регіону, з деякі регіони починають свою хвилю грипу тижнями перед іншими. Також припускаємо, що дози вакцини стають доступними тільки після хвилі грипу які вже почалися в деяких регіонах. Враховуючи, що традиційне постачання вакцин прямо пропорційно кількості населення, незалежно від стану грипу в будь-якому регіоні, тут продемонстровано, що нова політика, яка динамічно розглядає статус хвилі грипу в різних регіонах, може різко знизити рівень захворюваності на грип по всій країні. Метод використовує математичні моделі розповсюдження грипу і потребує збору даних у режимі реального часу щодо захворюваності на грип.

**ВСТУП**

Вакцини проти грипу є високоефективними для забезпечення особистої імунітету від певного вірусу **[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]**. Вони були використані для боротьби з руйнівними наслідками пандемічного грипу з середини 20 століття. Проте через затримки у створенні, виробництві та розповсюдженні вакцин необхідно глибоко продумати розподіл доз вакцин, як тільки вони стануть доступними. В Штатах виготовлення вакцини регулярно займає до шести місяців, коли був виявлен новий вірус грипу, і лише після цього можуть розпочаті перевезення великих об'ємів (Центри з контролю та профілактики захворювань). Як результат, вакцини можуть стати доступними тільки тоді, коли спалах йде в повну силу, або навіть після того, як більша частина першої хвилі затухла. Розміри перших постачаннь вакцин, як правило, набагато менші, ніж потрібні. Обмежені запаси повинні бути виділені ретельно, щоб забезпечити їх використання з максимальним ефектом. В якості додаткового ускладнення, вакцини часто несуть сприйняті ризики **[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.]**, тому повне забезпечення населення не гарантується, навіть коли вакцини доступні. З огляду на небажання багатьох людей прийняти вакцину від грипу, теоретичні дослідження імунітету показують, що відсоток людей, які потребують вакцинації для забезпечення адекватного захисту всього населення, є лише десь 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 використання обмежених поставок вакцин є надзвичайно важливим і є основною темою данної роботи. Тут описані проблеми розподілу вакцин в Штатах Америки та запропоновані методи ("алгоритми") для розподілу вакцини в реальному часі під час великої події, такі як пандемія грипу H1N1 2009-2010 рр.

Пандемія 2009-2010 рр. - перша в світі подія грипу, для якої глобальні та місцеві органи влади мали доступні ресурси для відстеження, щоб зібрати велику кількість даних про поширення хвороби та різні заходи, які використовуються для пом'якшення наслідків пандемії. Штати мають єдиний орган, що розповсюджує вакцини - Центри контролю і профілактики захворювань (CDC), і тільки цей орган повинен прийняти запропоновані нові алгоритми розподілу вакцини. Ця структура "єдине рішення, єдиний розподільник" робить можливим те, що ми пропонуємо тут.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та CDC виявили новий вірус H1N1 в Штатах на початку квітня 2009 року. Проте вірус швидко не поширювався, поки школи не розпочали свою роботу наприкінці літа. Через їхні ранні шкільні відкриття в серпні (Центри з контролю та профілактики захворювань 2009 р.), Джорджія, Алабама та інші південно-східні держави зазнали найбільшого удару на початку вибуху в США. Коли в жовтні було виготовлено та доставлено вакцини від CDC (центри з контролю і профілактики захворювань 2009 р.), більшість південно-східних держав вже зазнали піку, після чого зменшилася поширеність грипу. У той час північні держави були ще на ранніх стадіях спалаху хвороби і були готові вакцинувати значну частину свого населення до піку епідемії. Незважаючи на ці значні регіональні відмінності в прогресії хвиль грипу, CDC спочатку доставляв вакцини до штатів на суто на душу населення (Центри з контролю та профілактики захворювань 2010a), причому кожна держава отримувала вакцину прямо пропорційно її населенню у тому, що було визнана найчеснішою схемою розподілу.

Переваги, отримані від доставлених вакцин, значно відрізнялися від штату до штату **[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.].** Штати, які раніше отримували вакцини щодо епідемічного піку, мали більш високий рівень засвоєння вакцини у населення. Мешканці були більш готові прийняти вакцину, коли передбачений ризик епідемії був ще високим, а вакцини, які вводилися рано, були більш ефективними у запобіганні поширенню спалаху та обмеженні загальної кількості інфекцій. У жовтні 2009 року деякі південно-східні штати, де хвилі грипу практично закінчилися, використовували лише 25% вакцини, виділеної їм протягом перших кількох тижнів процесу доставки, і це мало невелику вигоду. Інші штати управляли вакцинами з вищим благотворним ефектом, але вони були обмежені в постачанні **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**.

Проблема динамічного прийняття рішення, яка розглядається, полягає в наступному: в дні та тижні після перших обмежених поставок вакцини, коли все більше і більше доз вакцини стають доступними, і вони використовуються у великому регіоні, наприклад, у Сполучених Штатах, де різко змінюється динаміка епідемії грипу у географічних регіонах, як виділяти вакцини у часі для різних регіонів найбільш вигідним чином?

Для проблеми одного регіону, де географічна динаміка грипу не є головною проблемою, було проведено значне дослідження різних стратегій вакцинації. Пропозиції відрізняються від встановлення пріоритетів для тих, хто знаходиться під загрозою **[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 вакцинації тих людей, які найбільше сприяють поширенню вірусу **[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 ці непросторові питання важливі для розгляду, ми зосереджуємо увагу на новому алгоритмі вищого рівня для виділення обмежених запасів вакцин різним просторово неоднорідним регіонам на основі інформації про прогресування епідемії грипу у кожному з ролядаємих регіонів. Потім, коли певна кількість вакцини доставляється в регіон за нашими запропонованими методами, можна і потрібно використати попередні конкретні способи використання цієї вакцини в регіоні.

**МОТИВАЦІЯ**

Моделювання підходу **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]** дає мотивацію для нашої методології. Використовуючи модель, описану в цьому документі, ми показуємо на рисунку 1 граничну гіпотетичну вигоду однієї вакцини, якщо вона були використана в різні часові проміжки в 2009 році в штаті Оклахома.

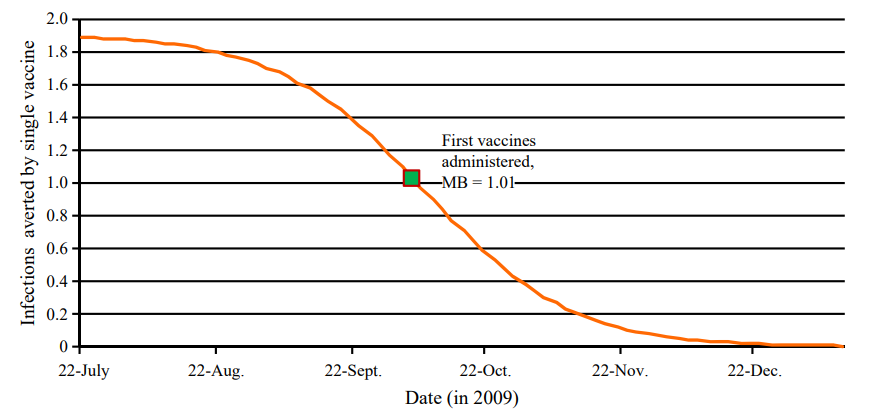
У цьому прикладі, якщо Оклахома отримує дози вакцини на початку пандемії, одна доза в середньому дозволить запобігти інфікування грипу майже у двох людей. Цей середній показник включає вакциновану людину, а також очікувану кількість людей, які прямо або опосередковано уникнули б захворювання від вакцинованої особи, якщо вона не була вакцинована. З іншого боку, якщо регіон отримує дози вакцини пізно, вони практично витрачаються даремно. Зверніть увагу на інвертовану форму S кривої на рисунку 1.

Рисунок 1. Маргінальна вигода (МВ) однієї вакцини, що вводиться в різні часи в Оклахомі на основі даних пандемії H1N1 за 2009-2010 рр.

Хоча крива монотонно зменшується, вона відносно рівна в липні та на початку серпня, а також у грудні. Це означає, що відносна ефективність вакцинації буде практично незмінна, якщо ми будемо призначати дозу в липні або на початку серпня. Проте затримка на тиждень у вересні значно зменшить ефективність вакцини. Незмінність в грудні вказує на відносну неефективність вакцини, якщо вона призначається пізно. Таким чином приходимо до того, що визначаємо критичний період, починаючи з середини серпня до кінця листопада. Інтуїтивно зрозуміло, що пік епідемічної кривої дійсно відбувся в тиждень 10 жовтня в Оклахомі, прямо посередині критичного періоду **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**.

У багаторегіональній проблемі, де різні регіони знаходяться на різних стадіях епідемії, потрібно сфокусуватися на цих критичних періодах часу, які, як правило, різні для кожного регіону. Взагалі, найкраще вводити вакцини не пізніше, ніж на початку критичного періоду. Найкраще, щоб вакцини вводилися до різкого падіння ефективності протягом критичного періоду. Розглядаючи різні алгоритми поставки вакцин, штати, в яких ще не почався критичний період, не пограють в ефективності вакцини, відклавши щеплення.

**ПРОБЛЕМАТИКА**

Якщо запропоновані методи будуть реалізовані, проблема багаторегіонального розподілу вакцин повинна розглядатися CDC кілька разів протягом епідемії - раз на тиждень протягом тривалості спалаху. На кожному пункті прийняття рішення CDC має приймати рішення у два кроки.

Крок 1. Налаштувати та постійно оновлювати криві епідемії грипу. Для кожного регіону CDC має розробляти та оновлювати приблизні та часткові криві грипу. Кожна часткова крива покаже історію на сьогоднішній день (тобто кількість зареєстрованих хвороб, подібних до грипу) та спрогнозує майбутнє кривої грипу за відсутності вакцин. Ці дані, ймовірно, містять помилки, пов'язані з недостатністю та надмірною оцінкою захворювання, і вони часто затримуються. Нестача звітності про кількість хворих пов'язана з інфікованими особами, які не відвідують лікарів. Надмірна кількість звітів часто відбувається через "занепокоєння" людей, які викликають ліякаря для себе чи члена сім’ї. Однак неточність даних не повинна виключати побудову та супутню оцінку параметрів, необхідних для ініціювання моделей, орієнтованих на регіон, дані котрих стануть більш точними при надходженні нових даних. Оцінка параметрів також стане точнішою, коли з'являться нові дані. Рання оцінка основного репродуктивного числа R0 часто буває складною через невеликі розміри вибірки та шумові дані, тому для використання глобальної оцінки R0 найкращих практик має бути достатньо, поки не буде отримано більше локальних даних для оцінки регіонального значення для R0 **[Fraser C, Donnely CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, Griffin J, et al. (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. Science 324(5934):1557–1561.]**. Незважаючи на те, що дані в режимі реального часу нерідко виявляються невизначеними та складними в використанні, нові технології забезпечують спостереження за медичним обслуговуванням та моделюють реалістичні інструменти для майбутніх спалахів. Цікавим прикладом є компанія Google, яка тепер може відстежувати прогресування епідемії грипу за допомогою пошуку в Інтернеті **[Carneiro HA, Mylonakis E (2009) Google trends: A Web-based tool for real-time surveillance of disease outbreaks. Clinical Infect. Dis. 49(10):1557–1564.; Harder KM, Andersen PH, Baehr I, Nielsen LP, Ethelberg S, Glismann S, Mølbak K (2011) Electronic real-time surveillance for influenzalike illness: Experience from the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Denmark. Eurosurveillance 16(3):Article 1.]**.

Крок 2. Доставка доз вакцини в регіони. На цьому етапі припускаємо, що існує калібрована та оновлена модель грипу для кожного регіону. Тепер треба прийняти рішення про виділення вакцин, щоб отримати найбільший якісний вплив на всю країну. Далі будуть запропоновані алгоритми, які покажуть кількість наявних вакцинних доз, що будуть доставлені в кожний регіон.

Після того, як вакцини прибудуть до певного регіону, держава бере на себе зобов'язання організувати логістику локального розподілу вакцин. Як тільки вакцини введені, існує затримка від одного до двох тижнів, поки вакцина не забезпечить повного імунітету.

**ПЕРСПЕКТИВА: "РІВНІСТЬ ПРОТИ ЕФЕКТИВНОСТІ"**

Як обговорювалося вище, поточна методика CDC розподілу вакцин під час епідемії грипу здійснюється на душу населення, тобто прямо пропорційно популяції кожного регіону, незалежно від стану хвиль грипу в різних регіонах. Прихована цільова функція полягає в тому, щоб "максимізувати справедливість", тобто дати регіонам кількість вакцини, необхідна для покриття рівної відсоткової частки їх населення.

Підхід описаний в даній роботі зосереджений на медичних результатах і оцінює США цілком. Даною цільовою функцією є розподіл доз вакцини з метою мінімізації очікуваної кількості інфікування грипу по всій країні.

Можна візуалізувати дві конкуруючі цілі, використовуючи старомодну бригаду з пожежними відрами, яка полягає у використанні відра з водою для боротьби з постійними пожежами в ряді сусідніх будинків. У запропонованому підході відра з водою застосовуються до спалених будинків, щоб мінімізувати очікувані пожежні ушкодження для всього району. Кожне відерце води при доставці в зону пожеж використовується для погашення вогню або пожеж, щоб мати максимальний ефект з точки зору мінімізації майбутньої пожежної шкоди. За принципом "справедливості" відра з водою розподіляються відповідно до розміру будинку; тобто відра з водою призначаються будинкам прямо пропорційно лише розмірам будинку, незалежно від стану вогню в кожному будинку, навіть якщо вогонь вже погашено.

**ФОРМУЛЮВАННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ**

Щоб точно сформулювати цю проблему, буде використано модель розповсюдження грипу з дискретним часом, визначену Тейтельманом та Ларсоном (2012), де одиниця часу визначена "днем". Проте, представлені тут евристичні розподіли можуть також бути адаптованими до будь-якої моделі розповсюдження грипу.

Припустимо, що у існує -регіонів, кожен з яких має населення . Також відомий графік вакцин вектор з довжиною , де - загальна кількість змодельованих днів. Скаляр - загальна кількість доступних доз вакцин у день . Вирішальний орган (наприклад, CDC) повинен визначити розподілення вакцин для кожного з рішення, для якого .

Рішення складається з векторів Кожен вектор являється кількістю доз вакцин виділених для регіону кількість вакцин виділених для регіону в момент часу . Нехай такий вектор, що

Для того, щоб включати історію, введемо кількість всіх вакцин вже виділених для регіону до дня . Також нехай кількість інфікованих до дня у регіоні , та прогнозована кількість хворих в день прогнозована кількість хворих в регіоні якщо цей регіон отримав дозу вакцин згідно з .

Задача – вивести такі для для кожного дня для котрих , щоб прогнозована кількість хворих у всіх регіонах була мінімальна У випадку, коли епідемія викликає смертність населення схожий аналіз може бути реалізований з іншою цільовою функцією або коли епідемія має вплив на економічний стан регіонів.

Тепер, коли необхідні кількості для запропонованої моделі прийняття рішення, можна продовжувати вибір різних евристичних алгоритмів розподілу вакцин. Евристика є приблизним, як правило, інтуїтивним способом спробувати вирішити проблему - він не є "математично оптимальним" рішенням.

**ВИДИ ЕВРИСТИЧНИХ АЛГОРИТМІВ**

**Пропорційний алгоритм**

Пропорційний алгоритм – єдиний алгоритм який використовується в CDC для розподілу вакцин в рівних пропорціях відповідно до популяції регіону.

**Перед піковий алгоритм**

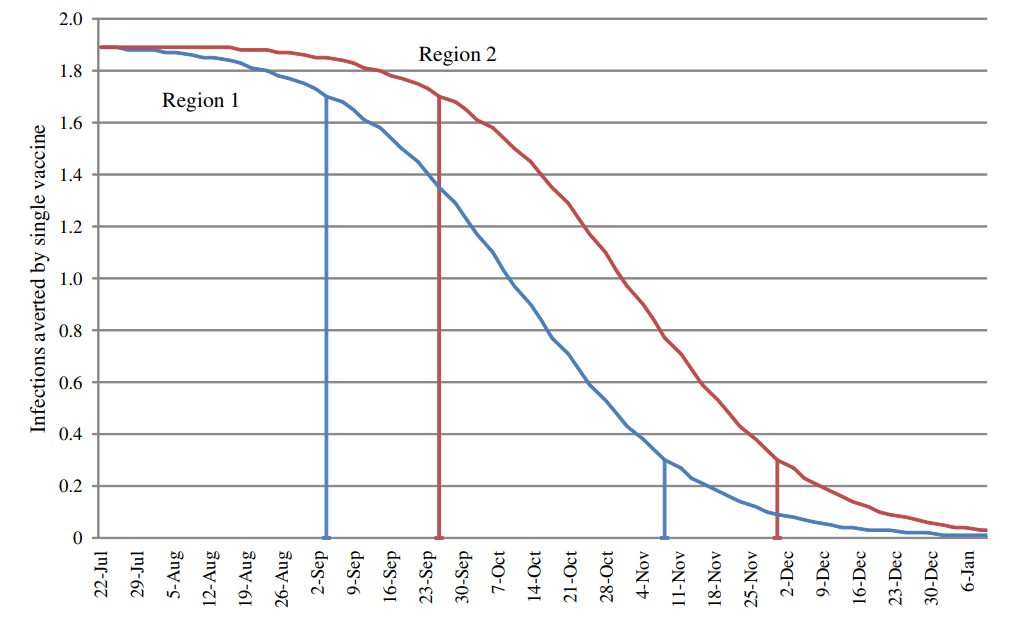
Простий “швидкий та брудний” шлях покращити ефективність розподілу вакцин – виділяти вакцино лише тим регіонам, які ще не досягли піку епідемії. Тобто, виділяти вакцини тим регіонам, у яких епідемічна крива збільшується в даний момент часу, та розподіляти вакцини пропорційно між цими регіонами:

де

Цей підхід "все або нічого" є проблематичним. Регіони, в яких пік епідемічних кривих минув, можуть дуже виграти від невеликої кількості вакцини. Більш того, невеликі коливання спостережуваних епідемічних кривих внаслідок непередбачуваного характеру епідемії можуть неправильно характеризувати регіони, які ще не досягли піку епідемії, але епідемічні криві невірно вказують на протилежне; такі регіони не будуть отримувати вакцини на етапах росту спалаху, коли вакцини будуть найбільш ефективними. Такі помилки можуть багато коштувати, і вони також можуть викликати розлад в регіонах які вже отримали вакцини.

**Жадібний алгоритм**

Найбільш інтуїтивно зрозумілим підходом до розподілення вакцин є розподіл вакцин один за одною в регіони з найвищою маргінальною користю для наступної вакцини. Щоб використати жадібну евристику в день , треба ігнорувати всю інформацію про будь-які майбутні вакцини та приймати рішення, основане лише на вакцинах, які вже виділяються до дня і доступних сьогодні. Для кожної вакцини прогнозується маргінальна вигода розподілу цієї вакцини на всі регіони використовуючи модель розповсюдження грипу. Потім ця вакцина надається регіону, що отримає найвищу маргінальну вигоду від даної вакцини.

  
Рисунок 2. Критичні періоди для двох регіонів з епідеміями, починаючи з різних моментів часу.

Примітка. Епідемія для регіону 1 починається раніше, ніж епідемія в регіоні 2.

Хоча цей жадібний алгоритм працює краще, ніж пропорційна евристика, жадібна властивість дає субоптимальне рішення. Наприклад, проблема з двома регіонами, де регіон 1 переживає пік епідемії на ранньому етапі - скажімо, на 5-й день, а інший на багато пізніше - на 25-й день. Припустимо також, що лише дві поставки вакцин доступні: один в 5-й день, а інший – на 20-й день. Інтуїція говорить, що потрібно надати більшу частину першої відправки до першого регіону та всю другу поставку до другої області. Однак, на п'ятий день маргінальна вигода більшості вакцин для другого регіону буде дещо вищою, ніж маргінальна вигода для першого регіону, тому жадібний алгоритм виділить більшість першої партії до другої області. Жадібний алгоритм не враховує подальші зміни, і, як наслідок, може стати причиною неефективних рішень на ранньому етапі.

**Алгоритм критичного періоду**

На рисунку 2 проілюстрований недолік жадібного алгоритму, де накладені криві граничної користі у двох регіонах. Форми двох кривих ідентичні, але регіон 1 переживає спалах за 3 тижні до регіону 2. Розглянемо час близько початку вересня, на початку критичного періоду для регіону 1. У той час як маргінальна вигода від однієї вакцини дещо вища в регіоні 2, похідна від часу або нахил кривої регіону 2 також відносно низька в порівнянні з рівнем 1-го регіону. Регіон 2 може дозволити собі чекати, поки ми зосередимось на Регіоні 1 на період, який надзвичайно чутливий до часу.

Нехай маргінальна вигода однієї вакцини в регіоні та у час = Далі, нехай день прийняття рішення знаходиться у критичному періоді з відхиленням , якщо . Таким чином, для цього алгоритму встановлюється деяке і кількість виділених вакцин у день :

де .

Хоча цей алгоритм враховує майбутню інформацію яка доступна в момент часу t, він все ще є дещо спрощеним, оскільки він також слідує підходу "все або ні". Деякі регіони отримують значну перевагу перед іншими, хоча різниця у впливі вакцини в цих станах може бути досить незначною. Це також є шкідливим для нашої цільової функції мінімізації загальної кількості інфекцій та неможливості в реальній життєвій ситуації, оскільки вона створює нерозумні нерівності між регіонами. Замість цього ми пропонуємо ітеративний алгоритм, який поєднує в собі переваги як евристичного, так і жадібного евристичного періоду, розглядаючи граничну вигоду, яку можна досягти у всіх можливих точках прийняття рішень, зараз і в майбутньому.

**Алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням**

Для реалізації алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканнямв день потрібно зробити деякі припущення щодо інформації, доступної для осіб, що приймають рішення, в кожній точці прийняття рішення. Припустимо, що наступні речі відомі або оцінюються за кожен день :

* для всіх регіонів;
* функція
* вже визначений вектор вакцин
* згенерований вектор доступних вакцин .

Враховуючи цю інформацію, приймається рішення на день та оцінюются прогнозовані рішення для всіх наступних днів прийняття рішень - тобто алгоритм “дивиться” в майбутнє. Обчислюються . Алгоритм складається з наступних кроків:

Крок 1. Починається робота з деяким розподілом який задовольняє для всіх наступних рішень.

Крок 2. Далі, для кожного рішення , обчислюється перевага переходу партії вакцинних між кожною парою регіонів. Тут "користь" - це кількість запобіжних інфекцій грипу.

Крок 3. Потім вибирається найкращий перехід над усіма можливими прийнятими рішеннями і відповідно оновлюється розподіл. Треба зазначити, що це може статися в майбутньому і не вплине на рішення в день , перемикаючи гіпотетичну партію вакцини на деяку майбутню дату з регіону в регіон .

Крок 4. Повторюються кроки 2-3 поки не можна буде покращити результат.

Постійно враховуючи майбутні рішення, алгоритм отримує рішення, яке підтримує баланс між короткостроковою та глобальною евристикою. Даний прогноз у майбутньому, мабуть, може бути невірним, однак, тому дана процедура повинна бути проведена у кожен день , постійно оновлюючи прогнозовані рішення на майбутні періоди часу. Цей метод прогнозування розглядає можливі проблеми стабільності з короткостроковою евристикою. Оскільки поточні рішення вплинуть на форму епідемічної кривої в майбутньому, потрібно включити в дану модель загальну кількість інфекцій отриманих при всіх можливих прийнятих рішеннях. Таким чином, перевіряється, що був врахований вплив попередніх рішень на прогресування грипу в майбутньому.

Незважаючи на те, що цей алгоритм припиняє розподіл вакцини для всіх рішень у майбутньому, отриманий розподіл повинен використовуватися тільки для того дня, для котрого був запущений алгоритм. У довгостроковій перспективі потрібно враховувати реальні зміни в кривій, які відбуваються під час динаміки епідемії. Оскільки дані є неповними, а події, що не входять до сфери розподілу вакцин, можуть суттєво змінити прогрес спалаху, цей алгоритм повинен бути повторений кожного разу, коли з'являться нові поставки вакцини. У кожному дні прийняття рішення модель повинна використовувати оновлені параметри, пристосовані до нових даних, що надійшли з часу останнього відправлення, коли результат для прийняття рішення був отриманий.

Більш детальна формалізація всіх алгоритмів представлених вище описана в **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**. Оптимізований алгоритм - це модифікований алгоритм зменшення градієнта, який швидко та ефективно сходить до оптимального рішення; це наводиться в Додатку А.

**СТРАТЕГІЯ ТЕСТУВАННЯ**

Прогрес грипу в громаді ускладнюється тим фактом, що емпірична епідемічна крива рідко слідує будь-якій теоретичній епідемічній кривій. Фактично, повсякденна прогресія не тільки нестабільна, але страждає неточностями наявної інформації. Звітність пацієнтів до лікарів та лікарень значною мірою залежить від загальної оцінки ризику, пов'язаного з поточною спалахом. Щоб перевірити ефективність різних евристичних розподілів, потрібно включати таку невизначеність. Евристика перевіряється, використовуючи симуляцію Монте-Карло, щоб наблизити очікувану загальну кількість інфекцій, які відбудуться з CDC за допомогою заданого евристичного методу. Для кожного виконання симуляції використовується модель дискретного часу, де за кожен день виконуються наступні чотири етапи.

Етап 1. Спочатку визначається початковий час і основні параметри епідемічного поширення в кожному регіоні. Щоб результати були в деякому контексті, були використані дані епідемії H1N1 2009-2010, щоб визначити ці параметри. Були використані дані H1N1, надані 50 штатами, до CDC, щоб вони відповідали значенню для для кожного регіону. Потім ці оцінювані параметри були використані в якості вхідних даних для моделі випадкового виявлення грипу, щоб створити наступний день спалаху. Див. **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]** а також Додатки В та С для деталей стохастичної реалізації моделі та використаних параметрів підсумків. Оціночні параметри, які були використані, була включена перевага попереднього огляду та двох років збирання та аналізу даних. Зрозуміло, що ця інформація була недоступною коли спалах почався, тому в цьому випадку було припущено, що ці параметри приховані від осіб, які приймають рішення, які мають лише епідемічну криву. Для поточних цілей тестування припущено, що інформація про криву епідемію доступна для CDC під час спалаху. Однак для більш точного моделювання потрібно враховувати затримку між наявною інформацією та реальними подіями.

У ідеальному світі всі дози вакцини, що доставляються до регіону, будуть негайно використані. Насправді, адміністрування вакцини не є досконалим. В епідемії 2009 року час від доставки вакцини до її використання різнився від штату до штату, іноді кілька тижнів (Hopkins 2011) через матеріально-технічні труднощі. Крім того, відсоток прийняття вакцини був значно нижчим, ніж 100%, в основному тому, що попит населення на вакцини знизився в кінці спалаху в кожному регіоні. Для 11 штатів, проаналізованих у **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]** відсоток усіх поставлених вакцин, фактично використаних кожним штатом, коливався від 20% до 40%. Це число нижче, ніж очікуване, але це не заважає, так як, більша частина невикористаної вакцини була доставлена наприкінці програми вакцинації, коли більша частина попиту на вакцини знизилася. У перші кілька тижнів відправлення в деяких штатах відсоток використаних вакцин був на рівні 60%. Для даної системи тестування був оцінений відсоток використаних вакцин у кожному регіоні за даними H1N1 і цей відсоток був використаний для моделювання аналогічної регіональної та громадської реакції на доступну вакцину. Додаток C містить значення всіх параметрів, що використовуються в моделі тестування.

Крок 2. Тепер особи, що приймають рішення, повинні оцінити параметри моделі, які будуть використовуватися для алгоритму розподілу, використовуючи лише дані, які будуть доступні в реальному часі.

Крок 3. Отримавши апроксимовані параметри, особи, що приймають рішення, тепер можуть використовувати один із запропонованих евристичних методів для розрахунку вектору який відображає кількість наявної вакцини, яка буде розподілена по кожному регіону.

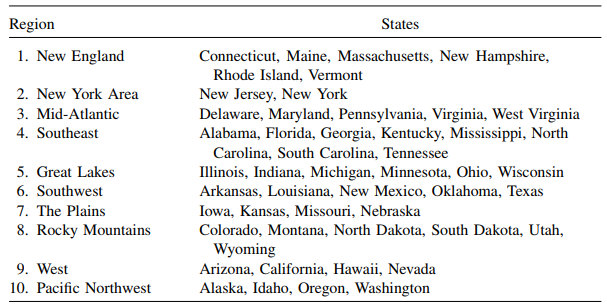
Крок 4. Особи, що приймають рішення, застосовують свої рішення до кожного регіону, відправляючи вакцини відповідно до рішень на етапі 3. Це розподіл тепер буде використано на кроці 1, коли буде обчислюватися день наступного покоління.

Зрозуміло, що якщо нема наявної вакцини (), то кроки 2-4 виконувати не потрібно і просто генерується наступний день на кроці 1.

**ТЕСТУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

**Моделювання епідемії H1N1 на 2009-2010 років**

Була використана модель імітації Монте-Карло; параметри відповідали епідемічним даним 2009-2010 рр. H1N1, а також інші характеристики 10 регіонів Сполучених Штатів, класифікованих CDC (див. таблицю 1).

Як і в 2009 році, більшість регіонів почали зазнавати ознак великої епідемії влітку, тоді як вакцини почали надходити приблизно через три місяці - 10 жовтня. З цього моменту рішення про доставку доступних вакцинних доз здійснювали щотижня. На малюнку 3 (а) показані реальні оцінені епідемічні криві для 10 регіонів, коли відбулася спалах хвороби. Епідемічні криві були отримані з відсоткової кількості ILI (influenza-like illnesses), повідомлених охоронними центрами, так само, як і **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**. Також були включені вакцини, оскільки вони були доступні для транспортування CDC, як це показано на рис. 3 (б).

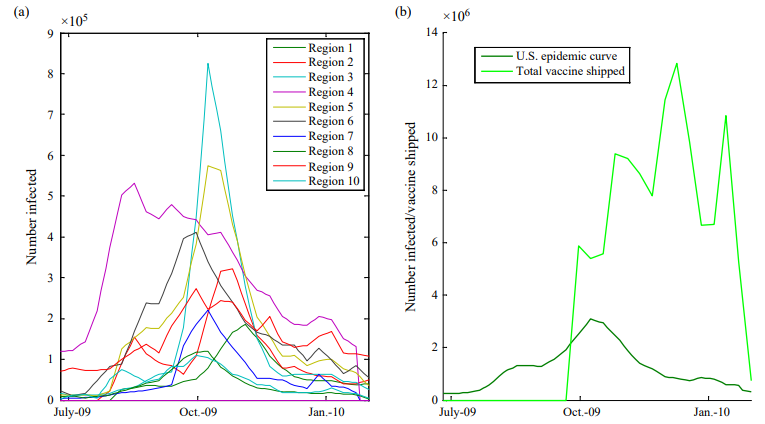
Таблиця 1. Регіони Сполучених Штатів використані в CDC для розподілу вакцин

Рисунок 3. Оцінені епідемічні криві за регіонами (а) та доставлені вакцини та загальна епідемічна крива для Сполучених Штатів (б) на основі даних епідемії H1N1 за 2009-2010 рр.

На жаль, вакцини почали поставлятися безпосередньо перед піком зараження над країною, швидко стають відносно неефективними та значною мірою невикористаними. На рисунку 4, в свою чергу, ілюструються епідемічні криві, сформовані за моделлю пандемії за регіонами (у панелі (а)), а також накопичувальна крива епідемії, сформована моделлю, як це було б без будь-яких наявних вакцин (див. панель ( б)).

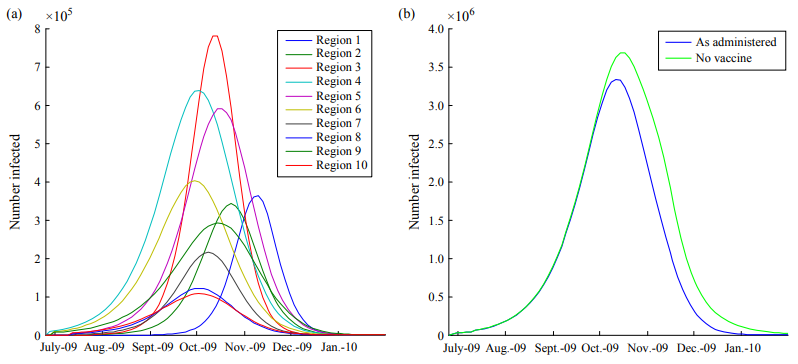
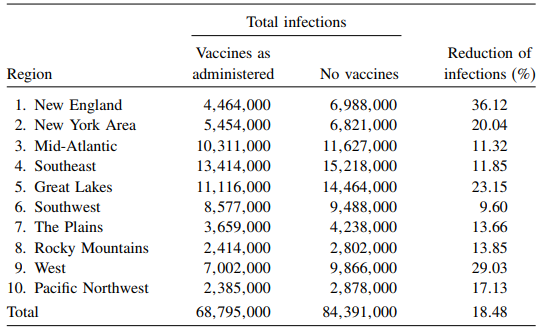
Дози вакцини, надані CDC, безумовно, зменшили загальну кількість інфекцій у Сполучених Штатах. Програма вакцини була особливо ефективною у Новій Англії, при покращенні 36% загальної кількості інфекцій, і була досить неефективною на південному заході, лише 9% покращень. На малюнку 5 показано епідемічні криві та стратегії розподілу, якщо буде використовуватс чотири попередньо обговорені евристичні аспекти: пропорційний алгоритм, перед піковий алгоритм, алгоритм критичного періоду, алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням. У таблиці 3 підсумовується загальна кількість інфекцій для кожного метода.

Рисунок 4. Епідемічні криві, сформовані за моделлю з регіонами (a) та кумулятивними епідемічними кривими, сформованими за моделлю, з вакцинами та без них (b)

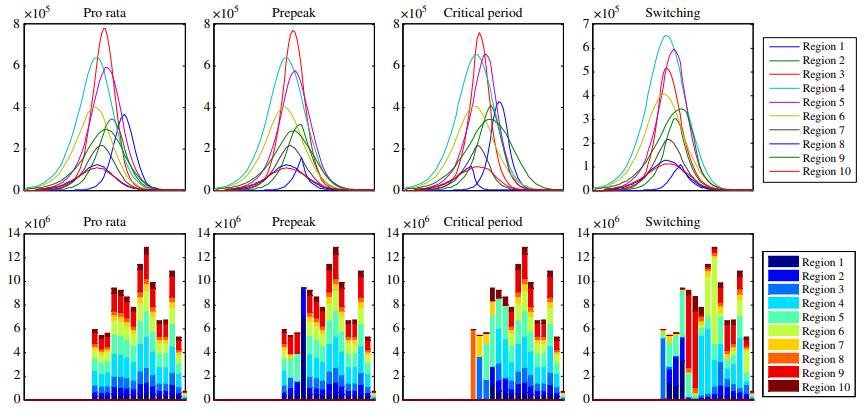
Примітка. На панелі (б) показана комбінована епідемічна крива в США та критерій, сформований за моделлю того, що було б, якби не було вакцинації.

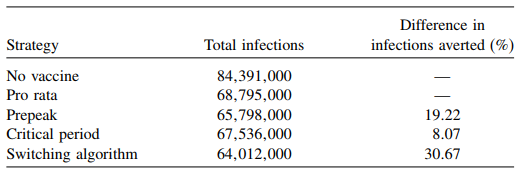


Таблиця 2. Загальна кількість інфекцій згенерована моделлю по регіонами з та без використання вакцин

Три евристики, запропоновані в попередньому розділі, в середньому продемонстрували кращій результат, ніж використовувані в даний час пропорційні евристичні методи, що дозволяють пом'якшити загальні наслідки спалаху. Алгоритм критичного періоду є найменш ефективним з трьох, тому що це метод “все або нічого”, і дуже сильно залежить від вірності алгоритму наближення, який визначає, чи входить регіон у критичний період. З обмеженою інформацією, доступною протягом перших кількох рішень, ця евристика часто приймала цілком неправильні рішення. Найефективніший евристичний варіант - алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням, запобігаючи приблизно 20 мільйонам інфікованих в порівнянні з 15,5 мільйонами перед піковим алгоритмом. Це 31% покращення запобіглих інфекцій над поточним алгоритмом розподілу. На рисунку 6 докладніше розглянуті 2 метода.

Перед піковий алгоритм, в якому віддавалась перевага тим регіонам, які, як вважалося, ще не досягли піку епідемії, показав задовільні результати, причому на 19% поліпшилися порівняно з пропорційним алгоритмом. Проте цей підхід "все або нічого" важко виправдати та впровадити з невизначеними даними в реальному життєвому сценарії, особливо з можливими підводними камінням, що виявляються в критичному періоді алгоритму. Алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням дозволяє більш надійно розподіляти вакцини при збереженні високої ефективності.

Рисунок 5. Епідемічні криві за регіонами (зверху) та прийнятим рішенням (знизу) за допомогою пропорційного алгоритму, перед піковим алгоритмом, алгоритмом критичного періоду, алгоритмом прогнозування майбутнього з перемиканням 



Таблиця 3. Загальна кількість інфекцій за допомогою параметрів, притаманних епідемічним даним 2009-2010 рр. H1N1

**Покращення результатів**

**Рання доставка вакцин.** Потрібно мати на увазі, що цифри, наведені в таблиці 3, є результатом моделювання на основі сценарію 2009-2010 рр. H1N1, в якому вакцини надходили дуже пізно, і більшість штатів отримали свої перші вакцини після того, як пік спалаху вже стався. Цілком можливо, що, коли відбудеться наступний спалах епідемії, він почнеться за кордоном, в Азії чи навіть в Африці, і CDC буде мати більше часу для розробки та розподілу доз вакцини проти грипу **[Diamond J, Wolfe N (2008) Where will the next pandemic emerge? Discover (November) http://discovermagazine.com/2008/nov/27-wherewill-the-next-pandemic-emerge]**. Перехід від технології вакцини на базі яєць, що використовується в даний час для досліджень тваринних клітин, що використовуються в деяких європейських країнах, забезпечить навіть більш короткий час виробництва для створення та реалізації вакцин. Така нова технологія могла б виробляти вакцини на 8-10 тижнів швидше, ніж яйцеподібні методи **[Maugh TH II (2011) Cell-culture influenza vaccine proves effective, could speed production. Los Angeles Times (February 16) http://articles.latimes.com/2011/feb/16/news/la-heb-influenza-vaccine-02162011.; Rappuoli R (2006) Cell-culture-based vaccine production: Technological options. Bridge 36(3):25–30]**. Щоб вивчити відносний вплив часу на ефективність вакцини, буде розглянутий випадок, коли вакцини стануть доступними два або навіть чотири тижні раніше, ніж це було в 2009 році.