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

В роботі вирішується важливі задачі в галузі охорони здоров'я: оптимальне забезпечення обмеженої кількості вакцин проти грипу серед регіонів України, під час підйому сезонної захворюваності на грип. Припускається, що захворюваність на грип різниться залежно від регіону. Враховуючи те, що традиційним підходом є забезпечення вакцинами прямо пропорційне кількості населення незалежно від епідемічної ситуації в будь-якому регіоні, нами продемонстровано, що використання динамічної моделі, яка враховує захворювання 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 наявних епідемічних даних щодо захворюваності на грип у режимі реального часу.

**ВСТУП**

Вакцинацію почали використовувати для боротьби з руйнівними наслідками пандемій грипу з середини 20-го століття. І сьогодні вакцинація проти грипу є 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. В Зазвичай виготовлення вакцини займає 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. Обмежені 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 відображає епідемічну ситуацію щодо грипу та вакцинації населення. Отже, на базі Українського Центру грипу та інших ГРВІ можна впровадити нові алгоритми забезпечення вакцинами.

Підхід до забезпечення вакцинами проти грипу різних регіонів пропорційно до кількості населення був використаний в США під час пандемії 2009 року. Переваги такого методу забезпечення вакцинами , значно відрізнялися за 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.].**

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

Без урахування географічної динаміки епідемічного процесу, була проведена значна кількість досліджень різних стратегій фармацевтичного забезпечення вакцино-профілактики грипу. Запропоновані методи відрізняються залежно від встановлення пріоритетів для 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 обмеженими запасами вакцин різних епідеміологічно неоднорідних регіонів на основі інформації щодо епідемічного процесу грипу у кожному з регіонів, які розглядаються.

**ОПИС ІСНУЮЧОЇ МОДЕЛІ**

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 діаграмі 1.

**S**

sadasdas

**I**

Діаграма 1. Математична модель розповсюдження грипу без вакцинації.

S – кількість здорових людей,  
I – кількість хворих людей,  
 – деякий параметр, який вираховується з наявних даних по регіону  
N – загальна кількість людей в регіоні,  
 – швидкість, з якою люди 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 люди переходять зі стану I в стан S.

Для математичного опису динамічних систем використовують диференційні рівняння. Для змінної S математичне представлення системи буде мати вигляд:

Та ж сама система, але для змінної I матиме вигляд:

На практиці, використання диференційних рівнянь є складною роботою, тому перейдемо від цього представлення, до дискретного представлення системи.

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

Даний параметр надає змогу генерувати кількість хворих на наступний момент часу на основі даних попереднього кроку. Отриманий параметр оснований на існуючих даних потрібно урівноважити, для наступного використання у генерації кількості хворих та здорових осіб.

**!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

**Закончить описание модели. РИСУНОК 1 ЗАМЕНИТЬ НА РИСУНОК СО СВОИМИ ДАННІМИ**

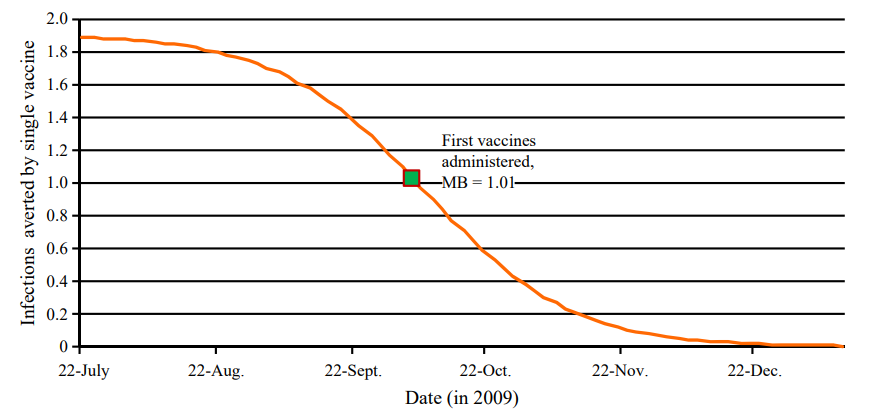


Рисунок 1. Гранична вигода (ГВ) від однієї вакцинації.

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 буде призначена доза в липні або на початку серпня. Проте затримка на тиждень у вересні значно зменшить ефективність вакцинації. Незмінність в грудні вказує на відносну неефективність вакцинації. Таким чином визначається критичний період вакцинації.

У подібній багато-регіональній задачі, де різні регіони мають різну епідеміологічну картину, потрібно сфокусуватися на цих критичних періодах часу, які, як правило є різними для кожного регіону. Взагалі, найкраще вводити вакцинацію не пізніше, ніж на початку критичного періоду. Найкраще, щоб вакцинація вводилася до різкого падіння її ефективності протягом критичного періоду. Розглядаючи різні алгоритми фармацевтичного забезпечення вакцино-профілактики грипу регіонів, в яких ще не почався критичний період, не програють в ефективності вакцинації термінувавши початок вакцино-профілактики.

**ПРОБЛЕМАТИКА**

Якщо запропоновані методи будуть реалізовані, проблема багато-регіонального фармацевтичного забезпечення вакцино-профілактики проти грипу повинна розглядатися кілька разів протягом сезону та приймати рішення у два кроки.

Крок 1. За даними епідеміологічного нагляду постійно оновлювати прогностичні криві захворюваності на грип. За відсутності вакцинації ці дані, зазвичай, містять помилки, пов'язані з недостатньою епідеміологічною оцінкою грипу, і вони часто отримані із затримкою. Така неточність вихідних даних повинна бути врахована при епідеміологічному моделюванні як для певного регіону, так і для країни в цілому, а також включати нові дані. Незважаючи на те, що дані епідеміологічного нагляду в режимі реального часу нерідко виявляються невизначеними та складними в використанні, нові інформаційні технології забезпечують якісне моделювання та прогнозування **[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. На цьому етапі вирішується задача оптимізації фармацевтичного забезпечення вакцинації на основі побудованої епідеміологічної моделі для кожного регіону за різними алгоритмами.

**ФОРМУЛЮВАННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ**

Для вирішення такої задачі оптимізації використано епідеміологічна модель грипу з дискретним часом **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]**, де одиниця часу визначена місяцем.

Припустимо, що існує регіонів, кожен з яких має населення :

* 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.

Забезпечення вакцинами визначено вектором з довжиною , де - загальна кількість часових інтервалів. Скаляр - загальна кількість доступних доз вакцин в одиницю часу.

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

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

Отже, необхідно знайти такий вектор для для кожного дня для котрих , щоб прогнозована кількість хворих осіб у всіх регіонах була мінімальною Аналогічний аналіз може бути проведений з іншою цільовою функцією коли у фокусі є економічний тягар захворювання.

**МОЖЛИВІ АЛГОРИТМИ**

**Пропорційний алгоритм**

Пропорційний алгоритм – єдиний алгоритм який використовується в ЦКПЗ для розподілу вакцин в рівних пропорціях відповідно до кількості населення регіону.

**Перед піковий алгоритм**

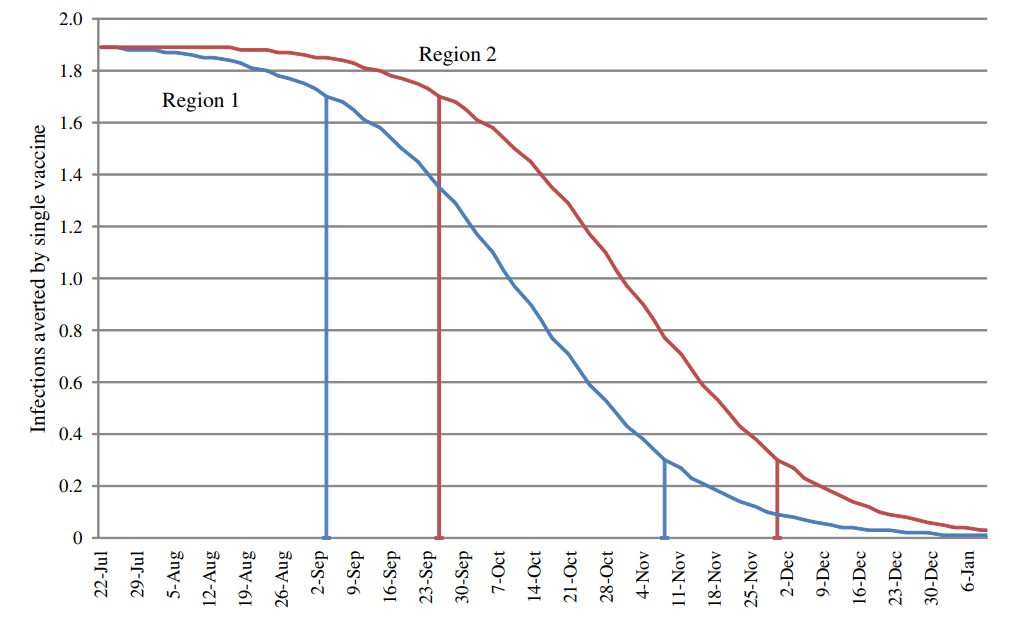
Інший алгоритм, який дозволяє підвищити ефективність забезпечення вакцинами – виділяти вакцини лише тим регіонам, які ще не досягли піку захворюваності. Тобто, виділяти вакцини тим регіонам, у яких крива захворюваності збільшується в даний момент часу, та розподіляти вакцини пропорційно між цими регіонами:

де

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.

**Жадібний алгоритм**

Найбільш інтуїтивно зрозумілим підходом до забезпечення вакцинами є розподіл вакцин за досягненням найвищої граничної вигоди. Прогнозується гранична вигода вакцинації на всі регіони використовуючи епідемічну модель грипу і потім відбувається розподіл за регіонами відповідно до граничної вигоди від вакцинації.

Рисунок 2. Критичні періоди для двох регіонів.

**Алгоритм критичного періоду**

Нехай гранична вигода від вакцинації в регіоні та у час дорівнює 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 вакцинації 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 пропонується ітеративний алгоритм, який поєднує в собі переваги як алгоритму критичного періоду, так і жадібного алгоритму, розглядаючи граничну вигоду, яку можна досягти у всіх можливих точках прийняття рішень, зараз і в майбутньому.

**Прогностичний алгоритм з перемиканням**

Для реалізації прогностичного алгоритму 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 :

Враховуючи цю інформацію, приймається рішення на день та оцінюются прогнозовані рішення для всіх наступних періодів часу. Визначається . 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 попереджених випадків.

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 користю. 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 алгоритмами.

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 сезонного підйому захворюваності. 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.

**НЕВИЗНАЧЕНІСТЬ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ**

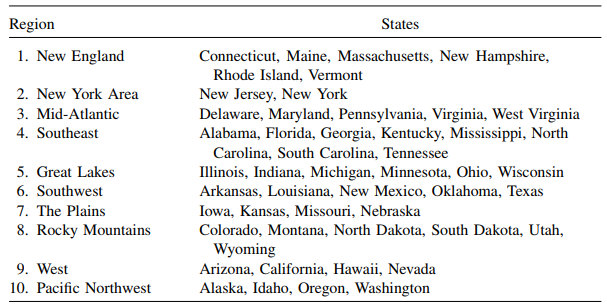
Епідемічний процес грипу ускладняється тим фактом, що емпірична епідемічна крива рідко слідує будь-якій теоретичній епідемічній кривій, що пов’язано із неточностями наявної епідеміологічної інформації. Отже, в аналіз ефективності різних алгоритмів розподілу вакцин, потрібно включати таку невизначеність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

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**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 ЦКПЗ (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 рис. 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 ЦКПЗ, як це показано на рис. 3 (б).

Таблиця 1. Регіони Сполучених Штатів використані в ЦКПЗ для розподілу

вакцин

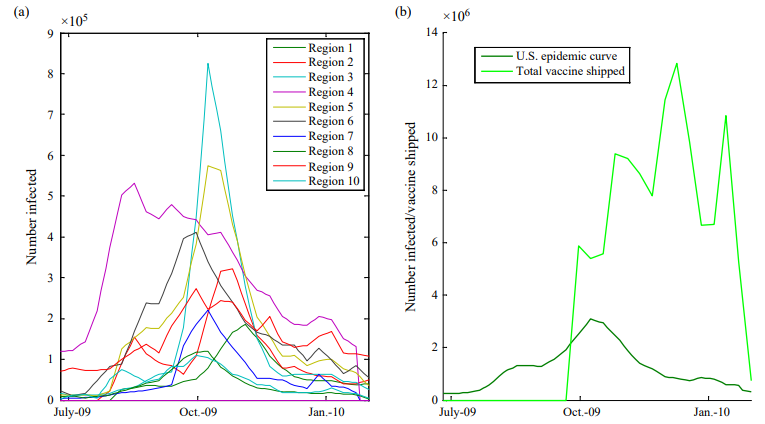


Рисунок 3. Оцінені епідемічні криві за регіонами (а) та доставлені вакцини та загальна епідемічна крива для Сполучених Штатів (б) на основі даних епідемії H1N1 за 2009-2010 рр.

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 ЦКПЗ, 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 рис. 5 показано епідемічні криві та стратегії розподілу, якщо буде використовуватись чотири попередньо обговорені алгоритми: пропорційний алгоритм, перед піковий алгоритм, алгоритм критичного періоду, алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням. У таблиці 3 підсумовується загальна кількість інфекцій для кожного метода.

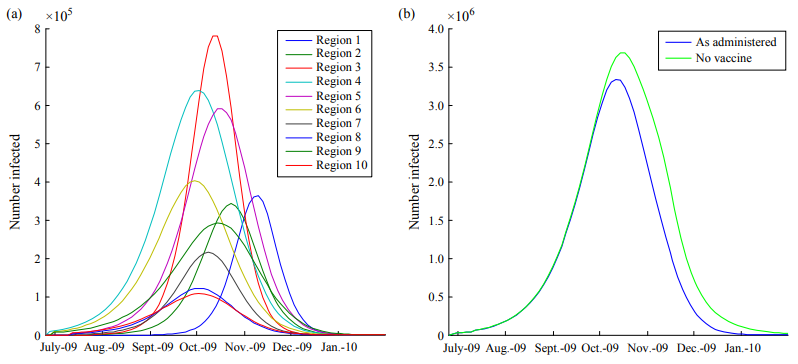
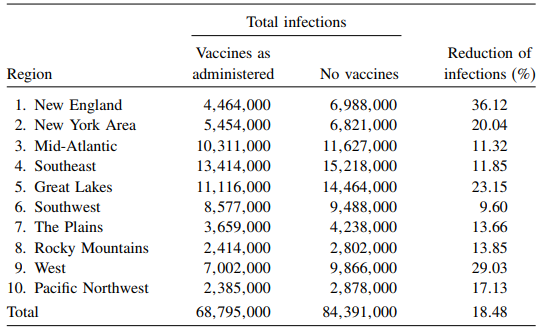


Рисунок 4. Епідемічні криві, сформовані за моделлю з регіонами (a) та кумулятивними епідемічними кривими, сформованими за моделлю, з вакцинами та без них (b)

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 методи, запропоновані в попередньому розділі, в середньому продемонстрували кращій результат, ніж використовувані в даний час пропорційний метод, що дозволяє 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, цей алгоритм часто приймав цілком неправильні рішення. Найефективніший алгоритм - 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.

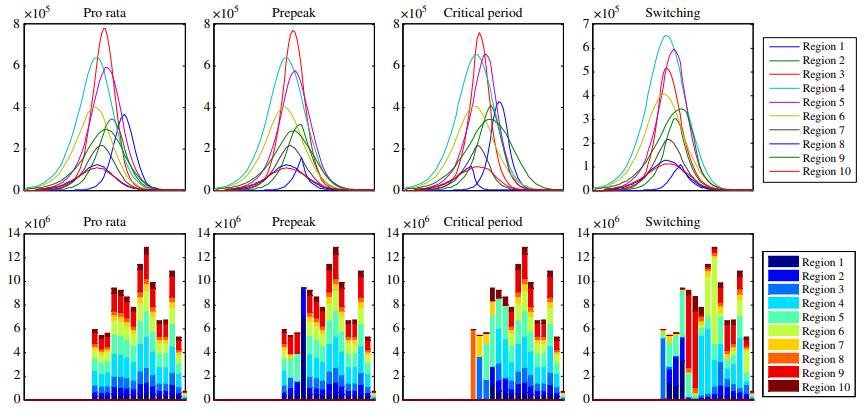
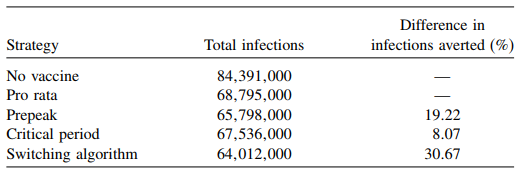


Рисунок 5. Епідемічні криві за регіонами (зверху) та прийнятим рішенням (знизу) за допомогою пропорційного алгоритму, перед піковим алгоритмом, алгоритмом критичного періоду, алгоритмом прогнозування майбутнього з перемиканням



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 ЦКПЗ 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 на два або навіть на чотири тижні раніше, ніж це було в 2009 році.

На відміну від досвіду 2009 року, кількість людей, інфікованих використовуючи пропорціональний алгоритм, скоротилася на 11 мільйонів з двотижневим успіхом та 25 мільйонами з чотири тижні. У випадку алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканням, додаткова кількість інфекцій, які запобігаються, припускаючи, що цей алгоритм був використаний раніше в 2009-му, було також 11 і 25 мільйонів відповідно. Додатковий час значно підвищує ефективність наявних вакцин. І з раннім керуванням, різниця між пропорційним та алгоритмом з переключенням стає менш вираженою, оскільки терміни стають менш критичними. Для узагальнення цього поняття був проведений аналогічний аналіз, коли вакцини стають доступними за чотири та вісім тижнів раніше – рис. 7. На рисунках 8 (а) -8 (с) показана загальна тенденція ефективності вакцини в різні строки доставки.

Як зрозуміло з рисунка 8 (б), абсолютна різниця між кількістю запобіжних інфекцій алгоритмом переключення та пропорційним не є монотонною. Відносна різниця, наведена у відсотках на рисунку 8 (с), є найвищою в найбільш реалістичній ситуації - коли вакцини надходять досить повільно, як це було в 2009 році. Саме тоді використання з динамічними різницями у часі між регіонами в реальному часі стає найважливіший та ефективним, що забезпечує на 31% зменшення поширення інфекції.

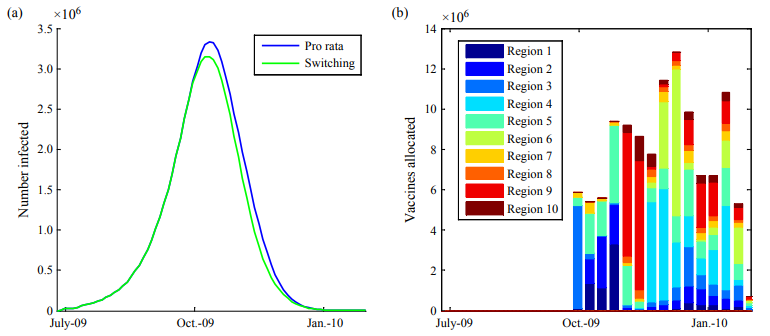
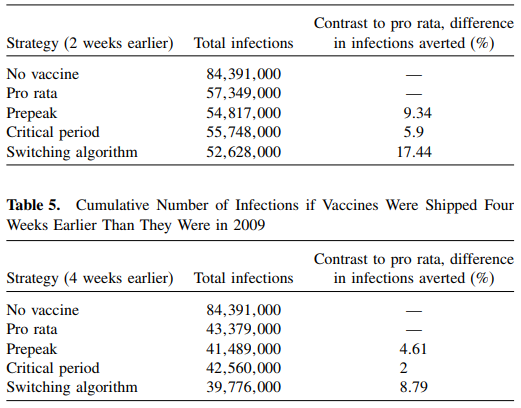


Рисунок 6. Кумулятивна епідемічна крива для пропорційного та алгоритму з перемиканням (а) та рішень на основі алгоритму з перемиканням та алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканням (b)



Таблиця 4. Сукупна кількість інфекцій, якщо вакцини були поставлені на два тижні раніше, ніж у 2009 році

Далі потрібно розглянути випадок, який навряд чи матиме місце в сценарії пандемії, але може виникнути під час сезонного спалаху грипу, для якого у влади, як правило, більше часу на підготовку. Коли вакцини надходять особливо рано, тобто коли вакцини беруть на себе більш профілактичну роль, можливо, доведеться прийняти рішення, перш ніж мати вірну інформацію про епідемічну криву в деяких регіонах. Зокрема, у гіпотетичному випадку, коли вакцини прибули на 10 тижнів раніше, ніж вони фактично мали, жоден з цих регіонів не зазнав значної епідеміологічної активності. Коли такий сценарій має місце, алгоритм з перемиканням має тенденцію виділяти дуже малу кількість вакцин в регіон без вираженої активності грипу. При оцінюванні параметрів для регіону з запізненням з мінімальною кількістю інфекцій було оцінено приблизне значення для з інших регіонів і було призначено для регіону з пізнім початком інфекції з урахуванням того, що перша інфекція відбудеться через два тижні після прийняття даного рішення. Отриманий розподіл підходив регіонам, де спалах захворювання був більш поширеним. Звичайно, з лімітованим часом перед початком спалахів грипу, практично будь-який обґрунтований метод буде добре працювати, оскільки більша частка населення буде мати імунітет до інфекції до початку будь-якої інфекції завдяки вакцинації.

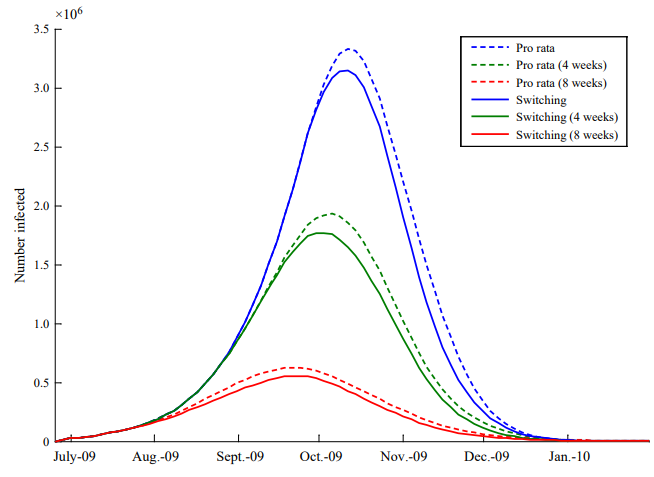


Рисунок 7. Кумулятивні епідемічні криві пропорційного методу та методу з переключенням з вакцинами, які прибули на 0, 4 та 8 тижнів раніше, ніж у 2009 році

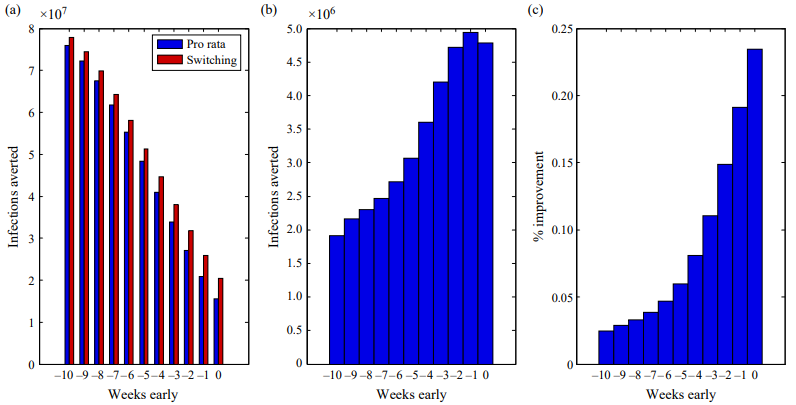


Рисунок 8. Загальне число інфікованих, що були уникненні представлено як функція раннього надходження вакцини (а), різниця у загальній кількості інфікованих, що були уникненні шляхом пропорційного методу та методу з перемиканням(б), і різниця у відсотках у загальній кількості інфікованих які були уникненні цими двома методами(с)

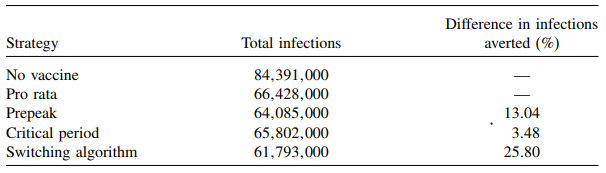
**Вищий відсоток прийняття вакцини**. Кількість вакцини, що вводиться окремим особам, особливо в кінці пандемії H1N1, була досить низькою. Загальний відсоток ніколи не перевищував 60% доступної кількості вакцин, навіть у перші кілька днів доставки вакцини. Останній приклад наведений у таблиці 6 - результати моделювання того, що станеться, якщо загальний відсоток вакцини, що використовується в кожному регіоні, буде збільшено на 20%.

Результати заохочують використовувати кампаній для підвищення обізнаності населення з приводу інфекції для збільшення загальної кількості вакцин, прийнятих у регіоні. Приріст вакцин на 20% може призвести до усунення від 2,3 до 7 мільйонів додаткових інфекцій у Сполучених Штатах.

**ПРИЙНЯТТЯ ДО УВАГИ СКЛАДНІСТЬ ТА ОБМЕЖЕНЬ**

**Обмеження про справедливість**

Враховуючи те, що алгоритм прогнозування майбутнього з перемиканням може бути математично обґрунтований зменшенням загальної кількості інфекцій, орган, що визначає політику, такий як ЦКПЗ, може вважати, що неприйнятним є виділення з такою перевагою одного регіону над іншим в реальному часі. Даний випадок можна включити в цей алгоритм за допомогою налаштування його під дане обмеження. Накладається обмеження на те, що не можна виділяти менше вакцин в певний регіон ніж задано обмеженням.

  
Таблиця 6. Загальна кількість інфікованих, що була досягнута при 20% підвищенні прийняття вакцин

**Жорсткі обмеження**. Одним із простих способів включення справедливості є встановлення того, що кожен день кожний регіон повинен отримувати не менше ніж вакцин; може були абсолютним значенням або відсотком від всіх наявних вакцин в день .

**Відносні обмеження**. Замість використання жорстких обмежень, можна просто заявити, що один регіон не може мати будь-яких значних переваг перед іншим. Тобто ввести такий параметр , що для будь-яких двох регіонів

Ключ до розуміння того, як застосувати ці обмеження, - це нагадати, що регіони, де вакцини по суті є менш ефективними, тобто регіони, де епідемія знаходиться на пізньому етапі, - це також регіони, де попит на вакцини є відносно низьким. У цих регіонах більшість вакцин, виділених у 2009 році, залишилися невикористаними. Регіони, які отримали свої вакцини особливо пізно, через п'ять тижнів після піку інфікування, використовували лише близько 15% вакцин, виділених їм. Ці регіони, випадково, були регіонами, на які алгоритм з перемиканням виділив найменшу кількість вакцин. Обмеження, що ґрунтуються на прогнозах попиту, будуть найбільш ефективними у підтримці справжнього рівноправного розподілу, одночасно збільшуючи користь доступних вакцин.

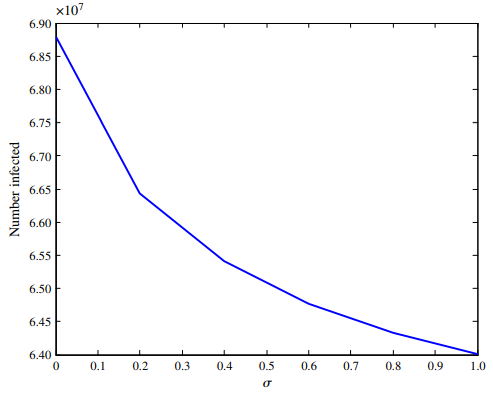
**Параметр ризику**

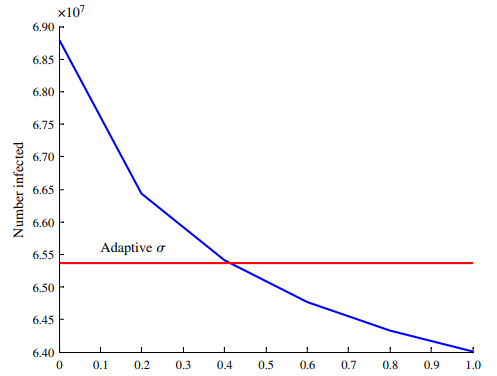
Введення певних обмежень на справедливість, пов'язаних з проблемою розподілу вакцини, вказує на рішення яке знаходиться десь між рішенням без обмежень отриманим за допомогою алгоритму з перемиканням та рішенням пропорційного алгоритму використаного ЦКПЗ у 2009 році. Точне рішення залишається за органом прийняття рішення так як він адаптує рішення під свій регіон. Пропонується ввести параметр ризику, який визначає, який метод використовувати - нестандартне рішення (алгоритм з перемиканням) або стандартне рішення (пропорційний алгоритм).

З огляду на рішення про розподіл, яке буде прийнято у день , якщо - це рішення, прийняте за допомогою пропорційного алгоритму в регіоні в день , а - це відповідне рішення, прийняте за допомогою алгоритму з перемиканням, виділяється вакцин до регіону . Відповідно виділена кількість вакцин лежить на спектрі стандартних і нестандартних розподілів вакцин. На рис. 9 зображена функція – ефективність використаних вакцин.

Потрібно зазначити, що кількість інфекцій, що виникають під час епідемії – опукла у . Тобто переваги більш ризикованого алгоритму з перемиканням можуть бути отримані з досить низьким значенням . Навіть невелике відхилення від пропорційного алгоритму забезпечує успіх у запобіганні інфікування загалом.

Перевага використання параметра ризику полягає в тому, що він допомагає уникнути проблем неповної інформації, доступної в режимі реального часу. Непридатність даних може призвести до різкого рішення надсилати більшість запасів до одного регіону, що насправді може бути не виправданим. Низьке значення буде захищати від таких підводних каменів, але, ймовірно, призведе до зменшення кількості попереджених інфекцій. Для того, щоб зробити більш адаптивним, можна зробити його залежним від нашої впевненості в наявних даних. Один із можливих шляхів це зробити - створити параметр , який залежить від значення найменших квадратів вірності наших даних. Було виконано моделювання, використовуючи , де – значення найменших квадратів можливості використання наших даних, а - константа нормалізації. Рис. 10 включає кількість інфекцій яка може бути, використовуючи цей адаптивний параметр ризику.

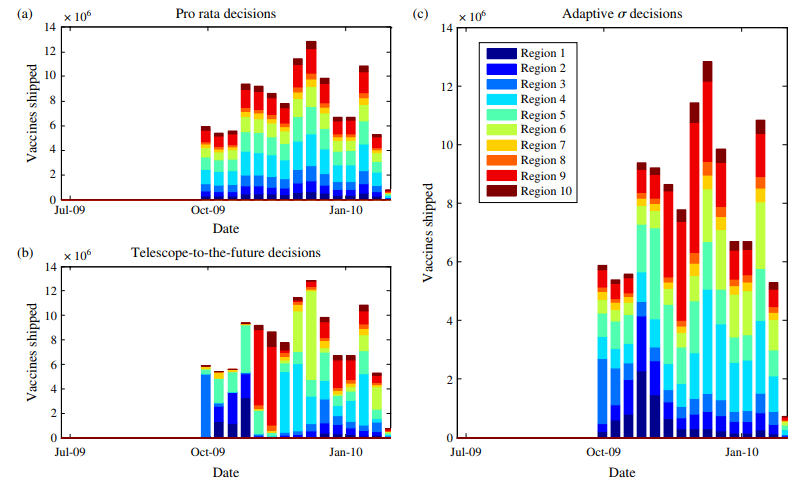
  
Рисунок 9. Загальна кількість інфікованих змодельована за допомогою параметра ризику У поєднанні з пропорційним алгоритмом та алгоритмом з перемиканням

  
Рисунок 10. Загальна кількість інфекцій при різних

Примітка. Горизонтальна лінія відповідає пороговій кількості інфекцій, отриманих за допомогою параметра адаптивного ризику.

Параметр адаптивного ризику дає задовільні результати, а кількість інфекцій отриманих з використанням цього параметру близька к результату отриманому за допомогою алгоритму з перемиканням ніж до результатів пропорційного алгоритму. У той же час, з рис. 11 зрозуміло, що алгоритм, який використовує адаптивний параметр ризику, розподіляє вакцини аналогічно пропорційному алгоритму на початку епідемії, коли дані все ще залишаються невизначеними. Це змінюється, оскільки з часом даних стає більше і вони стають більш придатними до використання.

Параметр ризику може бути ще більш складним шляхом додавання прогнозу відсотків прийняття вакцин у населення та інших параметрів невизначеності; це забезпечує рівновагу, щоб уникнути різких рішень. Більш формалізовані алгоритми з новими обмеженням описані в **[Teytelman A (2012) Modeling reduction of pandemic using influenza spread pharmaceutical and nonpharmaceutical interventions in a heterogeneous population. Ph.D. dissertation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.].**

  
Рисунок 11. Результати отримані за допомогою пропорційного алгоритму (а), алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканням (б), алгоритму з адаптивним параметром ризику (с).

**МАЙБУТНЯ РОБОТА**

В процесі розробки алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканням було зроблено важливе припущення, що всі регіони незалежні один від одного. Тобто було припущено, що ефект вакцин, виділених на один регіон, не впливає на прогресування грипу в жодному з інших регіонів, що розглядаються. Це надмірне спрощення реальної системи. Дійсно, цілком імовірно, що вакцини, виділені на один регіон, матимуть додатковий позитивний вплив на сусідні регіони. Пропонується провести подальші дослідження, щоб представити кожний регіон як вузол у мережі, де краї можуть представляти міжрегіональну близькість. Розгляд цих вторинних ефектів має потенціал для підвищення ефективності алгоритму прогнозування майбутнього з перемиканням.

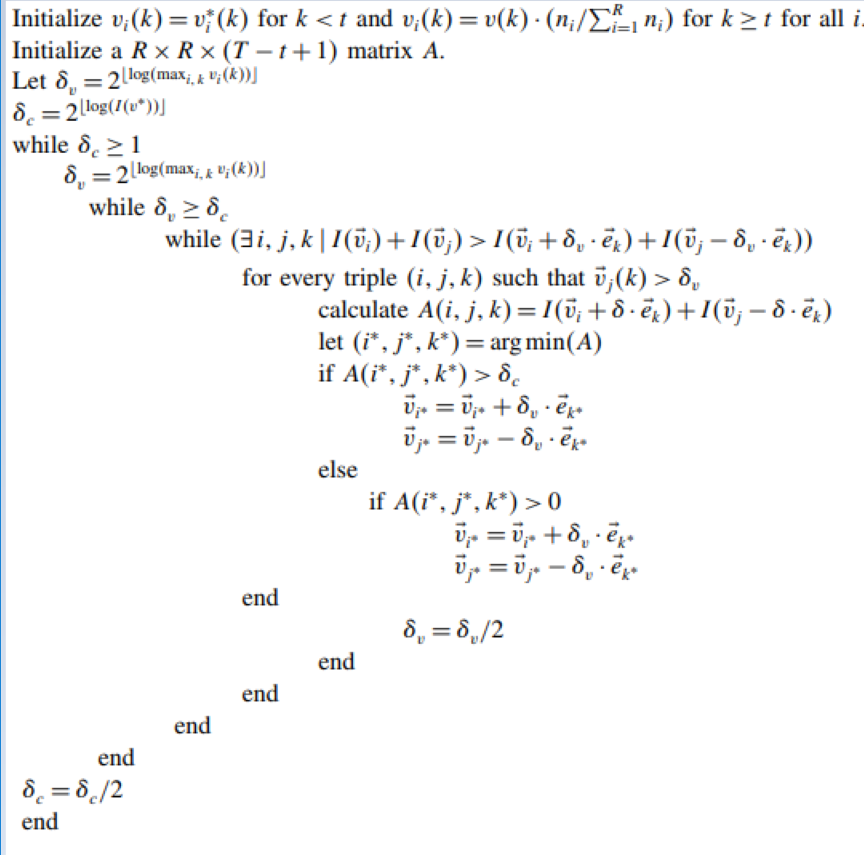
**ВИСНОВКИ**

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.

**ACKNOWLEDGMENTS**

Work on this paper was supported under a cooperative agreement with the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Grant 1 PO1 TP000307-01, “LAMPS (Linking Assessment and Measurement to Performance in PHEP Systems)”] awarded to the Harvard School of Public Health Center for Public Health Preparedness (HSPHCPHP) and the Massachusetts Institute of Technology (MIT) Center for Engineering Systems Fundamentals (CESF), and by the Sloan Foundation of New York [Grant 2007-3-11, “Decision-Oriented Analysis of Pandemic Flu Preparedness and Response”]. The discussion and conclusions in this paper are those of the authors and do not necessarily represent the views of the CDC, the Sloan Foundation, the U.S. Department of Health and Human Services, Harvard, or MIT. The authors thank Stan Finkelstein for helpful comments on an earlier draft.

**Додаток А. Алгоритм з перемиканням**

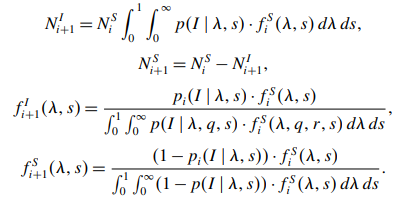


Цей алгоритм є модифікованою версією градієнтного методу, який використовується внаслідок суто дискретного характеру проблеми. Алгоритм починається з переміщення великої кількості вакцин, але тільки тоді, коли користь велика. Якщо переміщення великої кількості вакцин неможливе, буде знижуватися вартість та порогові вакцини, доки жодне переміщення вакцини не може дати кращого результату.

**Додаток б. Модель стохастичного поширення інфекції**

В роботі була використана детермінована неоднорідна модель розповсюдження грипу **[Teytelman A, Larson RC (2012) Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. Eur. J. Oper. Res. 220(1):238–250.]** як основ стохастичної моделі. Модель мала два рівні неоднорідності - . На початок епідемії, була визначена як розподіл Пуассона з середнім значенням популяція - , було знайдено, використовуючи приближення даних епідемії H1N1 від 2009-2010 рр., і відповідала чутливості індивіда до інфекції, отриманої при контакті з інфекційною людиною, яка мала два значення: одне для невакцинованої людини та одне для людини, яка була вакцинована проти грипу. Змінюючи модель включається стохастична природа реального спалаху під час моделювання Монте-Карло.

Для детермінованої гетерогенної моделі розповсюдження грипу для кожного дня були обчислені такі величини:



Обчисливши ті ж величини для стохастичної моделі, були виконані аналогічні кроки. Імовірність того, що дана взаємодія з інфекційною людиною, залишається такою ж, як і раніше: , залишалась та сама.

Таким чином, кількість інфекцій людей з інфекційним рівнем , та рівень вразливості - це випадкова величина, обрана з біноміального розподілу, де - кількість вразливих осіб з параметром та .

Після вибору з цього біноміального розподілу значення для пар було продовжено розрахунок

Для **[Box GEP, Hunter JS, Hunter WG (1978) Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery, 2nd ed. (John Wiley & Sons, New York).],** біноміальні випадкові величини були апроксимовані відповідним нормальним розподілом.

**Додаток В. Значення параметрів**

Були використані 10 регіонів, зазначених ЦКПЗ, і відповідали параметрам для даних 2009-2010 років. У Таблиці С.1 наведено розрахований відсоток населення, які отримали вакцини по регіонах, а таблиця С.2 повторює офіційні цифри вакцин які були виділені та доставлені до 10 регіонів США. У таблицях C.3 та C.4 надані відповідні параметри, що використовуються у описаній моделі, а результуючі оцінені епідемічні криві в кожному регіоні наведені на рисунку C.1.

