**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**

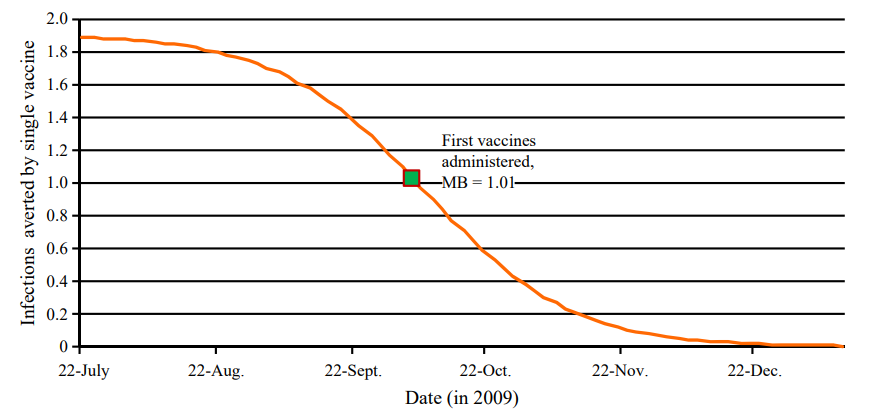


Рисунок 1. Гранична вигода (ГВ) від однієї вакцинації.

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**

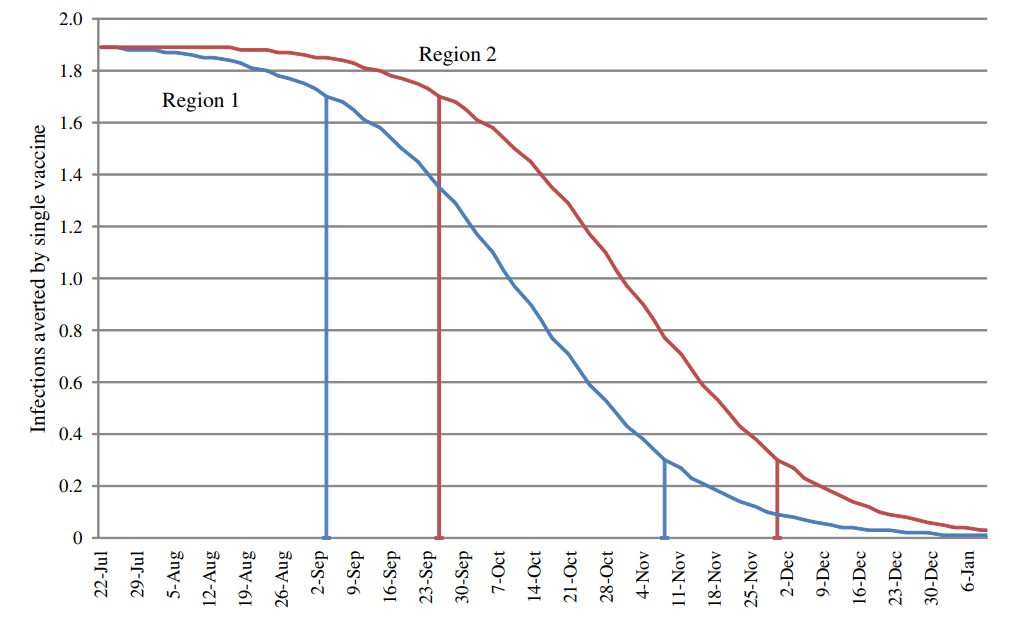
Інший алгоритм, який дозволяє підвищити ефективність забезпечення вакцинами – виділяти вакцини лише тим регіонам, які ще не досягли піку захворюваності. Тобто, виділяти вакцини тим регіонам, у яких крива захворюваності збільшується в даний момент часу, та розподіляти вакцини пропорційно між цими регіонами:

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).

**ПОКРАЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

**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.

**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.

**Додаток А. Алгоритм з перемиканням**

**Додаток б. Модель стохастичного поширення інфекції**

**Додаток В. Значення параметрів**