

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

Кафедра прикладної математики

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 1
за дисципліною «Чисельно-аналітичне моделювання»
МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ГРИП ТА
ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ З УРАХУВАННЯМ МОЖЛИВОЇ ВАКЦИНАЦІЇ
НАСЕЛЕННЯ

Виконали:

студенти групи КМ-41м

Сахаров С. Ю.,

Вергун К. В.,

Борисенко П. Б.,

Федченко О. А.,

Дутчак І. О.

Прийняв:

доцент кафедри прикладної математики,

кандидат біологічних наук

Соловійов С. О.

Оцінка на захисті _____

Київ — 2015

Зміст

Вступ	3
1 Стаціонарні математичні моделі захворюваності на грип та його ускладнень	5
1.1 Математичні моделі без вакцинації	5
1.2 Математичні моделі з вакцинацією	6
2 Динамічні математичні моделі захворюваності на грип та його ускладнень	8
2.1 Математична модель без вакцинації	8
2.2 Математична модель з вакцинацією	11
3 Визначення коефіцієнтів та чисельний аналіз моделі (на прикладі стаціонарної моделі)	13
Висновки	19
Перелік посилань	20
Додаток А Вихідні коди	21

ВСТУП

Спалахи епідемій захворювань мають значний вплив на загальну смертність популяції. Однією з таких хвороб є грип, вірус якого зазнає значного поширення, в результаті чого чималі маси індивідуумів інфікуються та переходять у стан хворих на грип.

Було проведено багато досліджень пов'язаних із поширенням вірусу грипу, через його вагомий вплив на кількість смертей в сучасному світі. Це стає особливо очевидним під час пандемій, найбільш помітними з яких 1918 пандемія грипу H1N1 (іспанка), яка вбила приблизно 50-100 млн осіб по всьому світу [1] і останньою з яких є пандемія грипу H1N1 у 2009 році. До інших спалахів пандемії грипу відносять H2N2 пандемічний грип (Азіатський грип 1957) і H3N2 пандемічний грип (Гонконгський грип 1968). З тих часів пандемії грипу та епідемії становлять загрозу, тому вони важливі для розуміння.

Як правило, захворювання що передаються вірусними агентами, такі як грип, надають імунітет проти повторної інфекції. Грип А є найбільш тяжким захворюванням, та взагалі спричиняє пандемію. Вірус цього типу має великий вплив на населення, зростає смертність, багато коштів витрачається лікарями на дослідження вірусу та лікування хворих. Річні епідемії грипу зазвичай з'являються восени або взимку і впливають у середньому на 10 – 20% загальної чисельності населення кожного року. Епідемії, як правило, результат частих дрібних антигенних змін вірусу.

Проте, в ході аналізу смертних випадків, спричинених грипом, було встановлено, що грип відіграє опосередковану роль, оскільки смерть на-

стає в результаті вторинних захворювань, збудником яких є бактеріальні інфекції.

Не можна обминути і той факт, що смертність від грипу та його ускладнень займає перше місце серед всіх інфекційних захворювань [3]. Окрім цього, грип може давати ускладнення у вигляді негоспітальних бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, серед яких провідне місце займає пневмонія. За статистичними даними, пневмонія посідає перше місце серед причин летальності і смертності від усіх інфекційних захворювань, шосте — серед усіх причин летальності і четверте — серед причин смертності у хворих старше 65 років [4].

Саме тому є актуальною розробка та дослідження моделі захворюваності на грип, а також дослідження методів впливу на захворювання задля зменшення впливу хвороби та її наслідків на життя та здоров'я населення. Кількість відомих адекватних моделей, які враховують описані залежності між грипом та вторинними бактеріальними захворюваннями, обмежена трьома, дві з яких виділяються своєю складністю через надмірність параметрів. Аби мати можливість провести якісний аналіз, ми в даній практичній роботі розглянемо дещо простішу, але все ж адекватну математичну модель [1]. Якісний аналіз за допомогою моделі дозволить знайти максимальну кількість індивідумів із симптомами грипу під час епідемії, виявити, чи відбудеться епідемія при заданих початкових параметрах для грипу та множини сприйнятливих осіб, а також інші наслідки для епідемії в результаті зміни тих чи інших параметрів.

1 СТАЦІОНАРНІ МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ГРИП ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

1.1 Математичні моделі без вакцинації

Математичні моделі цього класу описують взаємозв'язок між рівнями захворюваності на грип, хронічні бронхіти, пневмонію та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ).

Найпростішою модель не бере до розгляду ГРВІ, а бере до розгляду лише залежність захворюваності на пневмонію від захворюваності на грип та хронічні бронхіти:

$$P(I, H) = a_1 I + a_2 H - a_3 \sqrt{IH} + a_4, \quad (1.1)$$

де

P — рівень захворюваності на пневмонію;

I — рівень захворюваності на грип;

H — рівень захворюваності на хронічні бронхіти;

a_1, \dots, a_4 — параметри моделі.

Рівні захворюваності вимірюються у кількості хворих на 100000 населення.

Параметри моделі можуть бути обчислені на основі статистичних даних про рівні захворюваності за допомогою регресійних методів, нейронних мереж, методом опорних векторів тощо.

Може бути запропоновано складніша модель, що буде також враховувати випадки захворюваності на пневмонію як ускладнення інших крім

грипу ГРВІ. Вона матиме подібний вид до (1.1), а саме:

$$P(I, H, G) = a_1 I + a_2 H + a_3 G + a_4 \sqrt{IH} + \\ + a_5 \sqrt{IG} + a_6 \sqrt{GH} + a_7 \sqrt[3]{IGH} + a_8, \quad (1.2)$$

де G — рівень захворюваності на ГРВІ (окрім грипу), $a_1 \cdots a_8$ — параметри моделі.

1.2 Математичні моделі з вакцинацією

Моделювання такого управління захворюваністю, як вакцинація здійснюється при припущенні, що зменшення чисельності хворих на грип на деяку частку, що характеризує дієвість програми вакцинації.

Ефективність вакцинації залежить від наступних параметрів:

b_i — бюджет на закупівлю вакцин в певному регіоні;

N_i — кількість населення в певному регіоні;

$Cost$ — вартість однієї дози вакцини;

Ef — ефективність вакцини.

Введемо параметр γ , — що характеризує управління захворювання за рахунок вакцинації:

$$\gamma = \frac{b_i \cdot Ef}{Cost \cdot N_i}. \quad (1.3)$$

З впровадженням програми вакцинації та урахуванням (1.3), залежність захворюваності на пневмонію від захворювання на інші патології представляє цільову функцію, яка може бути використана при розрахунку

оптимальної стратегії вакцинації населення:

$$\begin{aligned} \Sigma \bar{P}_i(I, H, G) = \Sigma [a_1(1 - \gamma)I_i + a_2H_i + a_3G_i + \\ + a_4\sqrt{(1 - \gamma)I_iH_i} + a_5\sqrt{(1 - \gamma)I_iG_i} + a_6\sqrt{G_iH_i} + \\ + a_7\sqrt[3]{(1 - \gamma)I_iG_iH_i} + a_8] \longrightarrow \min. \end{aligned} \quad (1.4)$$

За умови: $\Sigma b_i = B \equiv \text{const.}$

Або цільова функція може бути представлена як різниця захворюваностей на пневмонію при застосуванні вакцинації:

$$\begin{aligned} \Sigma \Delta P_i(I, H, G) = \Sigma (P_i - \bar{P}_i) = \Sigma [a_1\gamma I_i - \\ - (a_4\sqrt{I_iH_i} + a_5\sqrt{I_iG_i})(1 - \sqrt{1 - \gamma}) + \\ + a_7\sqrt[3]{I_iG_iH_i}(1 - \sqrt[3]{1 - \gamma})] \longrightarrow \max. \end{aligned} \quad (1.5)$$

За умови: $\Sigma b_i = B \equiv \text{const.}$

Ця величина може бути використана при розрахунку оптимальної стратегії вакцинації населення. А саме, оптимальній стратегії буде відповідати максимальне значення ΔP .

2 ДИНАМІЧНІ МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ГРИП ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

2.1 Математична модель без вакцинації

Відповідно до [1] динамічна модель захворюваності на грип та його ускладнень може бути представлена із деякими обмеженнями за допомогою ланцюга Маркова, де стани асоційовані із класами популяції (рис. 2.1):

S — клас тих, хто ще не був інфікований штамом вірусу грипу;

H — клас тих, хто захворів хронічним бронхітом.

G, G' — класи інфікованих штамом вірусу грипу із наявними зовнішніми симптомами;

R, R' — класи інфікованих іншими ГРВІ, окрім грипу;

$GR, G'R'$ — клас інфікованих ГРВІ та грипом;

Z, Z' — класи тих, хто повністю видужав та має відновлений імунітет і не захворіє повторно грипом, а значить, і вторинною бактеріальною пневмонією;

P, P' — класи тих, хто захворів пневмонією.

При цьому, усі стани, параметри та коефіцієнти позначені штрихами тут, і далі в цьому розділі, означають такі, що протікають поряд з хронічним бронхітом.

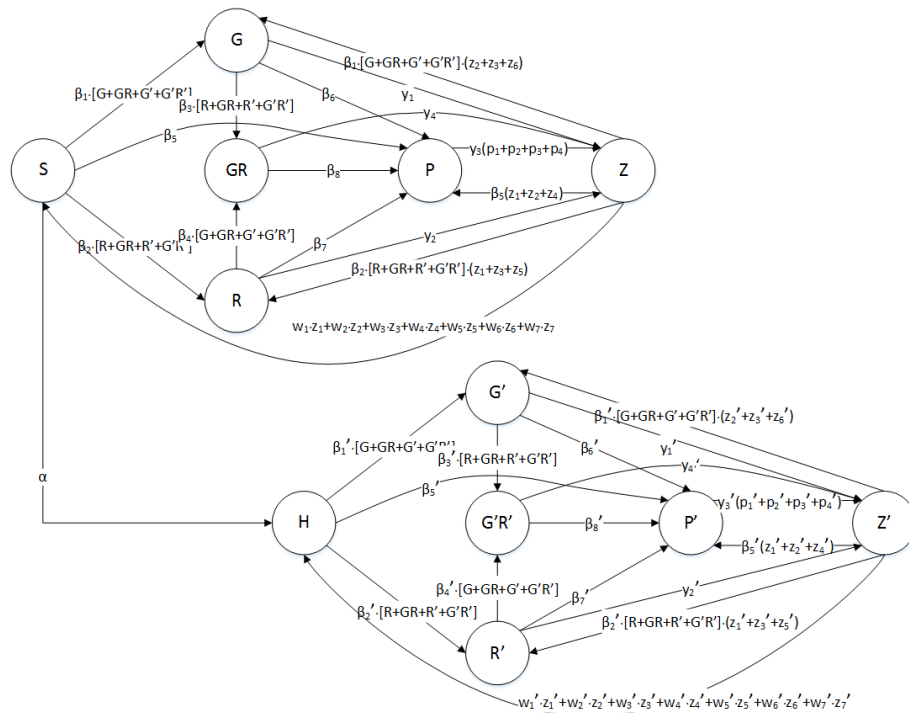


Рисунок 2.1 – Динамічна модель захворюваності на грип та його ускладнень

Коефіцієнти, що позначені на моделі означають:

$$\left\{ \begin{array}{l} p_1 = \text{пневмонія після грипу;} \\ p_2 = \text{пневмонія після ГРВІ;} \\ p_3 = \text{пневмонія після грипу та ГРВІ;} \\ p_4 = \text{пневмонія спричинена іншими факторами,} \end{array} \right. \quad (2.1)$$

де:

$$\begin{aligned} p_1 &= \frac{P_G}{P_G + P_R + P_{GR} + P_S}; \\ p_2 &= \frac{P_R}{P_G + P_R + P_{GR} + P_S}; \\ p_3 &= \frac{P_{GR}}{P_G + P_R + P_{GR} + P_S}; \\ p_4 &= \frac{P_S}{P_G + P_R + P_{GR} + P_S}; \end{aligned} \quad (2.2)$$

Коефіцієнт α характеризує ймовірність захворіти хронічним бронхітом здоровою людиною без імунітету.

Параметри, що характеризують захворюваність на грип, ГРВІ, грип та ГРВІ одночасно, та пневмонію, відповідно:

$$\begin{aligned}
 P_G &= \int_0^t [\beta_6 G - y_3 p_1 P] dt; \\
 P_R &= \int_0^t [\beta_7 R - y_3 p_2 P] dt; \\
 P_{GR} &= \int_0^t [\beta_8 GR - y_3 p_3 P] dt; \\
 P_S &= \int_0^t [(1 - \alpha) \beta_5 S - y_3 (z_1 + z_2 + z_4) Z - \beta_3 p_4 P] dt;
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

При цьому враховується можливий присутній імунітет проти захворювань:

$$\begin{aligned}
 z_1 &= \frac{Z_G}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти грипу}; \\
 z_2 &= \frac{Z_R}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти ГРВІ}; \\
 z_3 &= \frac{Z_P}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти пневмонії}; \\
 z_4 &= \frac{Z_{GR}}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти грипу та ГРВІ}; \\
 z_5 &= \frac{Z_{GP}}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти грипу та пневмонії}; \\
 z_6 &= \frac{Z_{RP}}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти ГРВІ та пневмонії}; \\
 z_7 &= \frac{Z_{GRP}}{\Sigma Z_i} - \text{імунні проти ГРВІ, грипу та пневмонії};
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

де ймовірності виздоровлення рівні:

$$\begin{aligned}
 Z_G &= \int_0^t [y_1 G - \beta_5 z_1 Z - \beta_2 [R + GR + R' + R'G'] z_1 Z - w_1 z_1 Z] dt; \\
 Z_R &= \int_0^t [y_2 R - \beta_5 z_2 Z - \beta_1 [G + GR + G' + G'R'] z_2 Z - w_2 z_2 Z] dt; \\
 Z_P &= \int_0^t [y_3 p_4 P - \beta_1 [G + GR + G' + G'R'] z_3 Z - \\
 &\quad - \beta_2 [R + GR + R' + R'G'] z_3 Z - w_3 z_3 Z] dt; \\
 Z_{GR} &= \int_0^t [y_4 GR - \beta_5 z_4 Z - w_4 z_4 Z] dt; \\
 Z_{GP} &= \int_0^t [y_3 p_1 P - \beta_2 [R + GR + R' + R'G'] z_5 Z - w_5 z_5 Z] dt; \\
 Z_{RP} &= \int_0^t [y_3 p_2 P - \beta_1 [G + GR + G' + G'R'] z_6 Z - w_6 z_6 Z] dt; \\
 Z_{GRP} &= \int_0^t [y_3 p_3 P - w_7 z_7 Z] dt.
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

При цьому β_i — функціонально залежні від:

$$\beta_i = \beta_i(1 + b_1 \cos(2\Pi t + \phi)). \tag{2.6}$$

Повністю аналогічно визначаються відповідні параметри для випадку захворюваності на хронічний бронхіт, окрім того, що всі входження коефіцієнта $(1 - \alpha)$ замінюються на α .

2.2 Математична модель з вакцинацією

Оскільки вакцинація впливає на початкові умови задачі, дещо змінюється вигляд ланцюга Маркова (рис. 2.2).

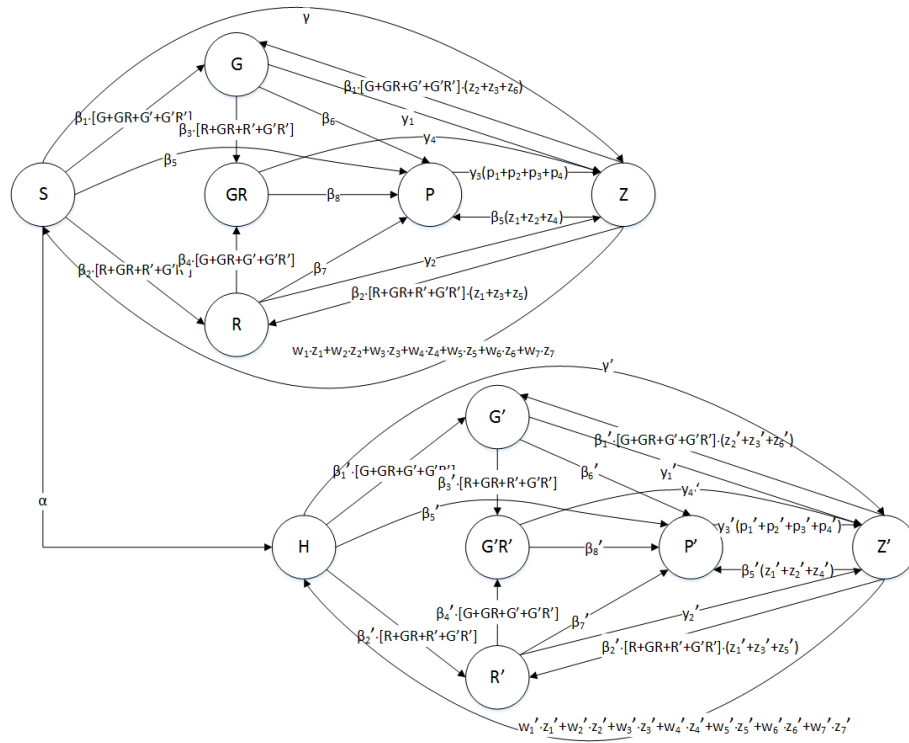


Рисунок 2.2 – Динамічна модель захворюваності на грип та його ускладнень з урахуванням вакцинацій

Тут коефіцієнти γ та γ' характеризують регулювання захворюваності за рахунок вакцинації та мають вигляд, який було показано вище (1.3), в стаціонарній моделі.

Також, більшість параметрів моделі залишаються незмінними, окрім:

$$Z_G = \int_0^t [y_1 G + \gamma(1 - \alpha)S - \beta_5 z_1 Z -$$

$$- \beta_2[R + GR + R' + R'G']z_1 Z - w_1 z_1 Z]dt,$$

(2.7)

та відповідного коефіцієнта для випадку захворювання на хронічний бронхіт:

$$Z'_G = \int_0^t [y'_1 G' + \gamma\alpha S' - \beta'_5 z'_1 Z' -$$

$$- \beta'_2[R + GR + R' + R'G']z'_1 Z' - w'_1 z'_1 Z']dt.$$

(2.8)

3 ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТІВ ТА ЧИСЕЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОДЕЛІ (НА ПРИКЛАДІ СТАЦІОНАРНОЇ МОДЕЛІ)

Приклад роботи моделі:

а) Для визначення параметрів стаціонарної моделі були використані статистичні дані захворюваності населення України за один рік. Ефективність вакцини $Ef = 0.85$, а її ціна $cost = 10\$$. Загальний бюджет виділений на вакцину B пропорційний кількості людей у регіоні N та відноситься як 1 : 100. Для моделей (1.1) та (1.2) шляхом застосування методу найменших квадратів було складено регресійну модель. За допомогою системи комп'ютерної математики Matlab було проведено регресійний аналіз та отримано значення невідомих параметрів моделей (1.1) та (1.2):

$$\begin{aligned}\bar{a}_{HIP} &= (0.4375 \ 0.0000 \ -0.4463 \ 389.1645)^T; \\ \bar{a}_{GHIP} &= (1.0000 \ 0.0000 \ 0.0076 \ -1.7130 \ - \\ &\quad -0.2987 \ -0.0988 \ 1.1349 \ 367.4740)^T.\end{aligned}\tag{3.1}$$

б) Адекватність моделі (1.1) та (1.2) наведено на рис. 3.1 та рис. 3.2 відповідно.

в) Аналіз чутливості.

Оскільки поставлена задача оптимізації $\Sigma \bar{P} \rightarrow \max$ при перерозподіленні бюджетів b_i між регіонами, при умові $\Sigma b_i = B \equiv \text{const}$. Графіки $P_{\max} = f(cost)$, $P_{\max} = f(B)$, $P_{\max} = f(cost, B)$ подано на рис. 3.3, рис. 3.4 та рис. 3.5 для моделі (1.1) відповідно, а на рис. 3.6, рис. 3.7 та рис. 3.8 для моделі (1.2) відповідно, де $cost$ — ціна вакцини, B —

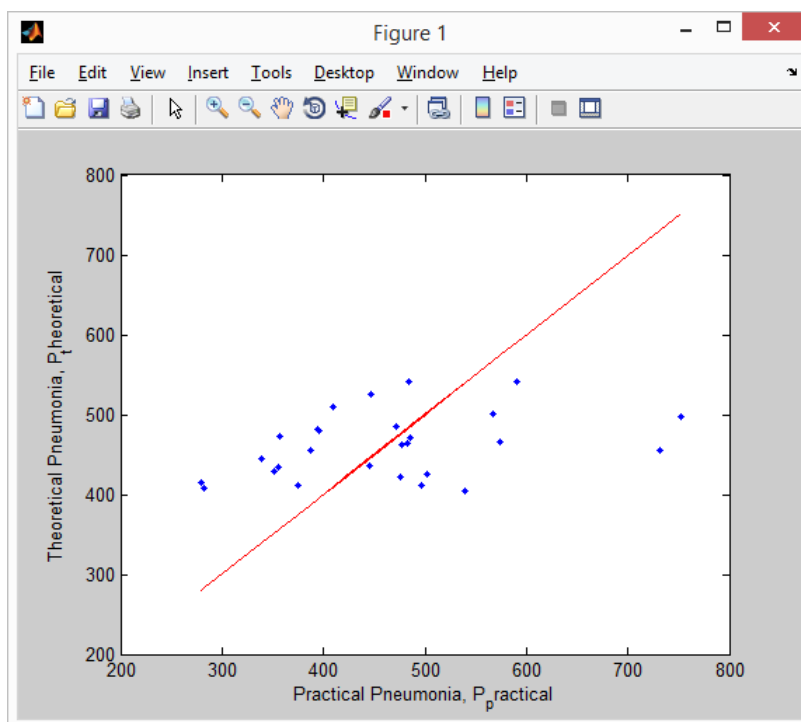


Рисунок 3.1 – Адекватність моделі (1.1)

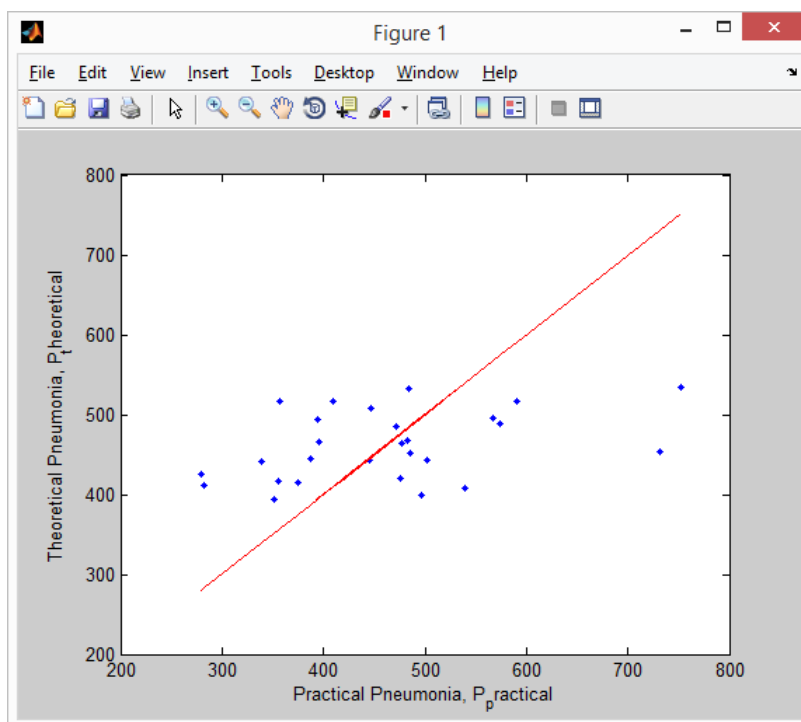


Рисунок 3.2 – Адекватність моделі (1.2)

загальний бюджет.

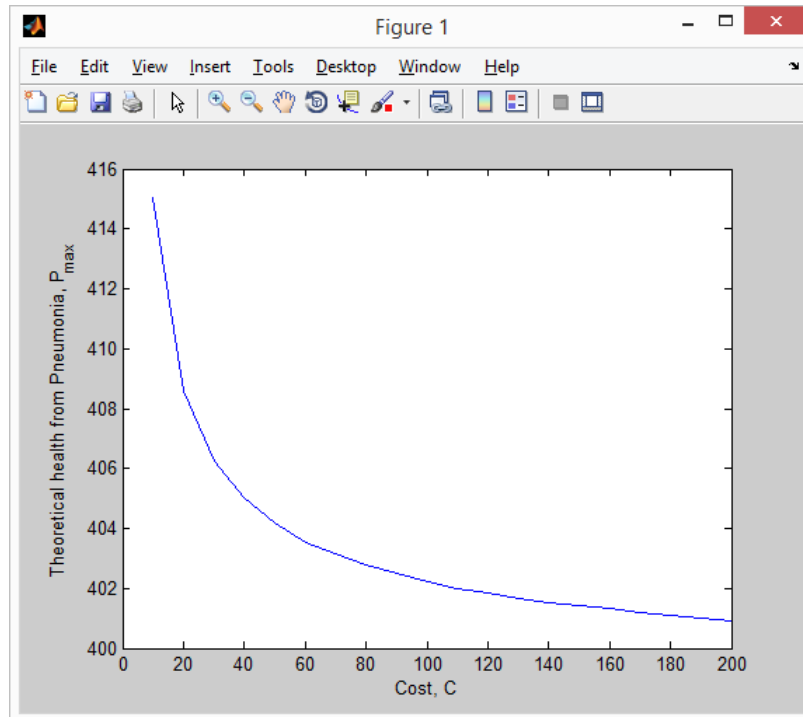


Рисунок 3.3 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини для моделі (1.1)

г) Результати:

- Відносна усереднена похибка моделей (1.1) та (1.2) відповідно 0.1870 та 0.1828.

- Кореляція побудованих графіків P_{th} та P_{pr} обох моделей близька до одиниці ($r \approx 1$).

- При збільшенні ціни вакцини, зменшується кількість потенційно здорових людей, а при збільшенні бюджету — їх кількість збільшується.

Після отримання розрахованих параметрів моделей, можемо обчислювати ефективність вакцинації за допомогою побудованої моделі (1.4). В Matlab було реалізовано модуль для обчислення ефективності вакцинації (Дод. 1) залежно від варіювання параметрів моделі, що наведені у розділі 1.2.

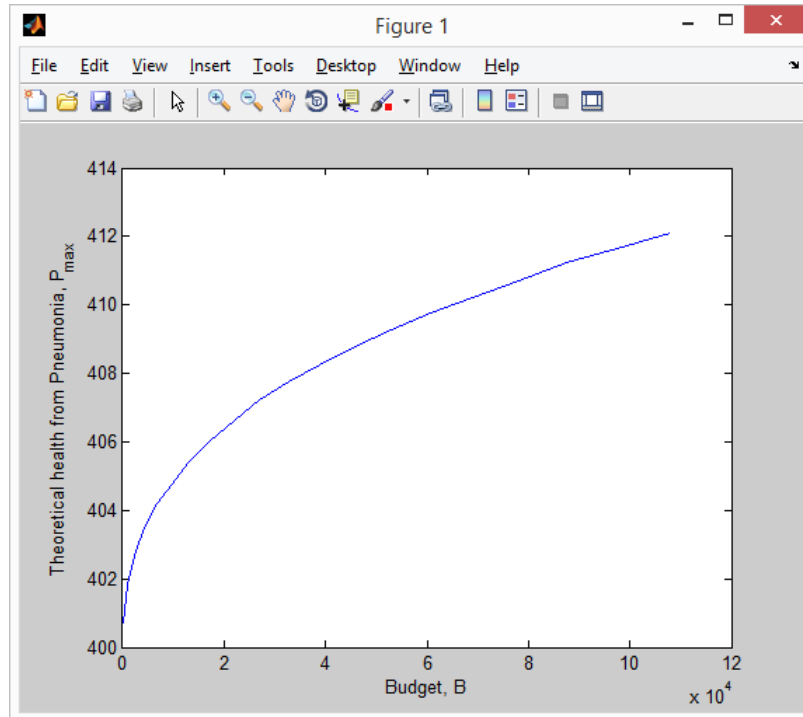


Рисунок 3.4 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

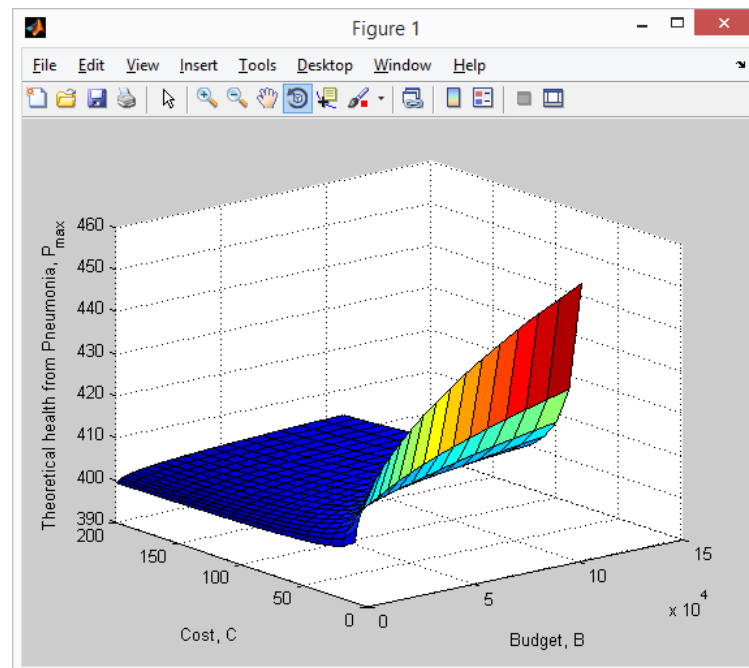


Рисунок 3.5 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини та обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

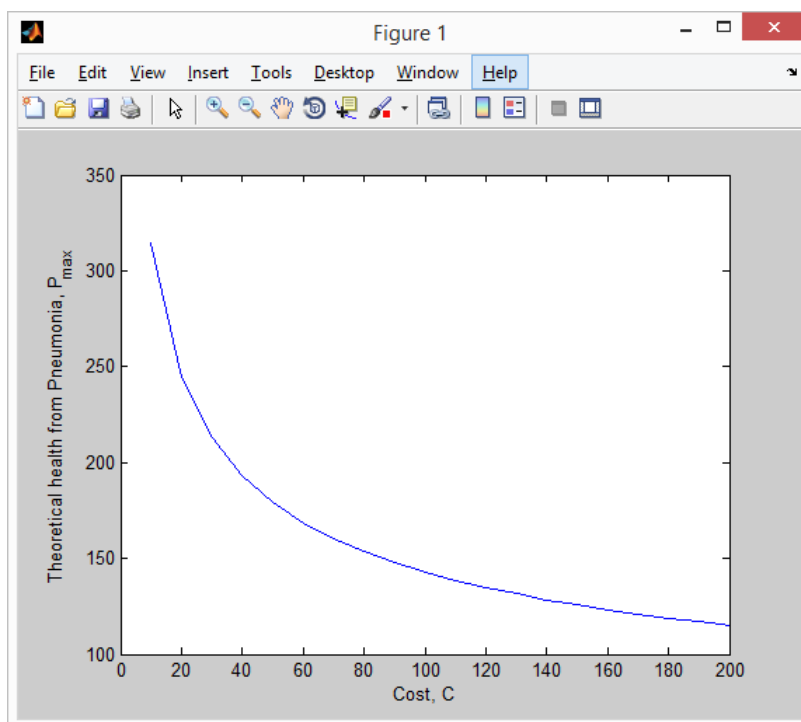


Рисунок 3.6 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини для моделі (1.1)

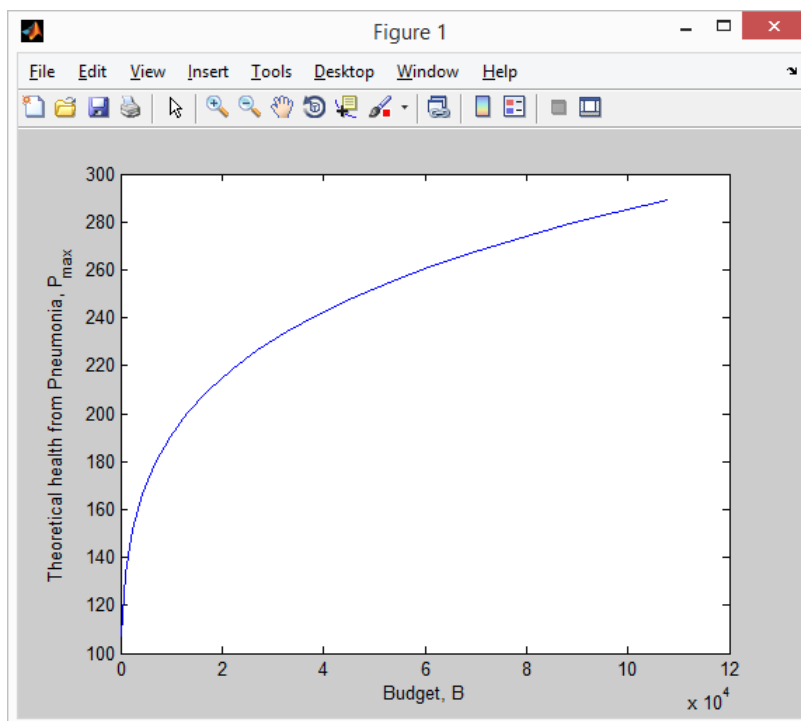


Рисунок 3.7 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

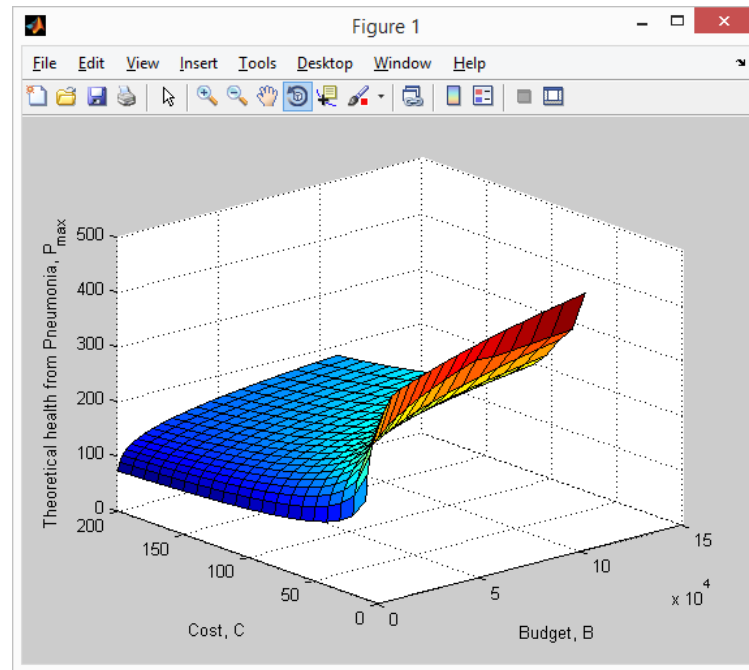


Рисунок 3.8 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини та обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

Отримані результати дали змогу оцінити вплив вакцинації проти грипу на рівень захворюваності на пневмонію.

ВИСНОВКИ

а) В Україні пневмонія частіше виникає як ускладнення після грипу, ніж після інших ГРВІ чи бронхіту.

б) Побудовано модель ... до оцінки впливу вакцини ...

в) Модель ... Показано що ...

При дослідженні такого роду моделей слід враховувати, що статистичні дані можуть недостатньо точно відображати реальну картину захворюваності, оскільки значна кількість випадків грипу та ГРВІ не реєструється у закладах охорони здоров'я і, відповідно, не потрапляють до жодної статистики, що саме по собі є причиною збільшення похибки моделі.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Henneman K. Mathematical modeling of influenza and a secondary bacterial infection / K. Henneman, D. Van Peursem, V. Huber // WSEAS TRANSACTIONS on BIOLOGY and BIOMEDICINE. — 2013. — Vol. 10 — P. 1–11.
2. Dang U. Can Interactions between Timing of Vaccine-Altered Influenza Pandemic Waves and Seasonality in Influenza Complications Lead to More Severe Outcomes? / U. Dang, C. Bauch // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 — P. 1–9.
3. Lutay M. I. Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis / Ukr. cardol. mag. — 2003. No. 1. — P. 12-16.
4. Дзюблик Я.О. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ГРИП ТА ПНЕВМОНІЇ В ОКРЕМИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ ТА СИНЕРГІЗМУ МІЖ НИМИ / Дзюблик Я.О., Соловйов С.О. // Проблеми екології та медицини. — 2014. Том 18 N3-4 — ст. 19

Додаток А

Вихідні коди

```

function [] = VC_Model(filename, years, type)
    if nargin < 3
        type = 'HIP';
    end
    if nargin < 2
        years = 1;
    end

    function P = model(a)
        if strcmp(type, 'HIP')
            P = a(1) * I + a(2) * H - a(3) * sqrt(I .* H) + a(4);
        else
            P = a(1) * I + a(2) * H + a(3) * G + ...
                a(4) * sqrt(I .* H) + a(5) * sqrt(I .* G) + a(6) * sqrt(G .* H) + ...
                a(7) * nthroot(I.*H.*G, 3) + a(8);
        end
        %dP = a(1) * I.^2 + a(2) * H.^2 + a(3) * I .* H + a(4) * I + a(5) * H + a(6);
    end

    function [a, value] = fit_parameters(P)
        f = @(a) norm(model(a) - P);
        if strcmp(type, 'HIP')
            start_point = [0 0 0 0];
            lb = [0 0 -Inf -Inf];
            ub = [1 1 Inf Inf];
        else
            start_point = [0 0 0 0 0 0 0];
            lb = [0 0 0 -Inf -Inf -Inf -Inf];
            ub = [1 1 1 Inf Inf Inf Inf];
        end
        options = optimset('MaxFunEvals', 10000, 'MaxIter', 10000);
        [a, value] = fmincon(f, start_point, [], [], [], [], lb, ub, [], options);
    end

    function P = p(B, cost, N, Ef)
        P = B ./ N * Ef / cost;
    end

    function [] = draw(P, I, H, color)
        S = 10;
        scatter3(I, H, P, S, color);
        xlabel('Influenza ,_I');
        ylabel('Bronchitis ,_H');
        zlabel('Pneumonia ,_P');
    end

    function [I, P, H, G] = readFile(filename, h)
        data = dlmread(filename);
        I = data(:, 1:h); I = I(:);
        P = data(:, h+1:2*h); P = P(:);
        H = data(:, 2*h+1:3*h); H = H(:);
        if ~strcmp(type, 'HIP')
            G = data(:, 3*h+1:4*h); G = G(:);
        else
            G = 0;
        end
    end
end

```

```

function P = modelVC(a, B, N, cost, Ef)
    gamma = p(B, cost, N, Ef);
    if strcmp(type, 'HIP')
        P = a(1) .* I .* (1-gamma) - a(3) .* sqrt(I .* H) * (1-sqrt(gamma));
    else
        P = (1 - gamma) * a(1) * I +...
            (sqrt(gamma) - 1) * (a(4) * sqrt(I.*H) + a(5) * sqrt(I.*G)) +...
            (1 - nthroot(gamma, 3)) * a(7) * nthroot(I.*H.*G, 3);
    end
end

% read data from file
[I, P, H, G] = readFile(filename, years);
% feat parameters
a = fit_parameters(P);
% compute error
P_exp = model(a);
eps = abs(P - P_exp);
% display results
display(['Model_parameters_a=' num2str(a)]);
display(['Maximum_error=' num2str(max(eps))]);
display(['Mean_error=' num2str(mean(eps))]);
mean(eps)/min(P)
mean(eps)/max(P)
mean(eps)/mean(P)
% vaccination
P_vc = modelVC(a, 1, 2, 1, 0.85);
z = P_vc ./ P;
display('People_saved:');
disp(z);
display(['Maximum_people_saved=' num2str(max(z))]);
display(['Mean_people_saved=' num2str(mean(z))]);
end

```