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 ЗАХВОРЮВАНОСТІ 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
Соловйов С. О.

Оцінка на захисті _____________

Київ — 2015

Зміст

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 A є найбільш тяжким захворюванням, та взагалі спричиняє пандемію. Вірус цього типу має великий вплив на населення, зростає смертність, багато коштів витрачається лікарнями 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.

Існує нагальна потреба побудови математичної моделі, що якісно та кількісно описує залежності між групою хворих на грип, групою хворих на вторинні бактеріальні захворювання, групою вакцинованих та смертністю. Така модель, наприклад, дозволить прогнозувати та контролювати кількість летальних випадків в результаті таких вторинних захворювань завдяки стримуванню епідемії грипу.

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 практичні роботі розглянемо дещо простішу, але все ж адекватну математичну модель [1]. Якісний аналіз за допомогою моделі дозволить знайти максимальну кількість індивідуумів 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 ЗАХВОРЮВАНОСТІ 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:

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

де

P — рівень захворюваності на пневмонію;

I — рівень захворюваності на грип;

H — рівень захворюваності на хронічні бронхіти;

$a_1, \ldots, a_4$ — 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:

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

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

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

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

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

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

2 ДИНАМІЧНІ МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ 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 із 5-ма станами асоційованими із класами популяції (рис. 2.1):

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

I_1 — клас інфікованих штамом вірусу грипу із наявними зовнішніми симптомами;

T — клас тих, хто одужав після грипу і є тимчасово сприйнятливим до вторинного інфікування бактеріальною пневмонією;

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

I_2 — клас тих, хто підчепив вторинну бактеріальну інфекцію.

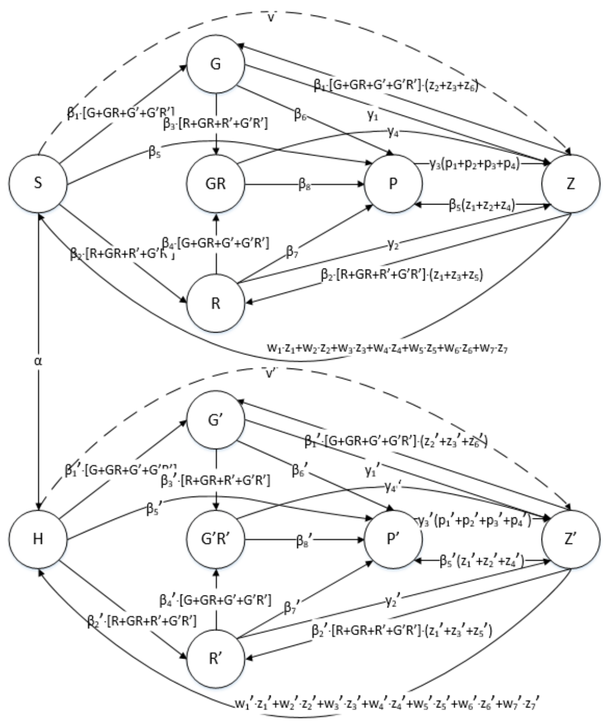

Рисунок 2.1 – Динамічна модель захворюваності на грип та його ускладнень

Запропонована динамічна модель поширення грипу та його ускладнень виражається системою диференціальних рівнянь:

$$
\begin{cases}
\dfrac{dS}{dt} = -\beta_1 I_1 S, \\
\dfrac{dI_1}{dt} = \beta_1 I_1 S - \gamma_1 I_1, \\
\dfrac{dT}{dt} = \gamma_1 I_1 - (\sigma + \beta_2 I_2) T, \\
\dfrac{dI_2}{dt} = \beta_2 I_2 T - (\gamma_2 + d_2) I_2, \\
\dfrac{dR}{dt} = \gamma_2 I_2 + \sigma T,
\end{cases}
\tag{2.1}
$$

де β_1 — частота передачі грипу; γ_1 — частота видужування від грипу; σ — частота, з якою індивідуум втрачає сприйнятливість до вторинних бактеріальних захворювань; β_2 — частота передачі бактеріальної інфекції; γ_2 —

частота видужування від вторинної бактеріальної хвороби; d_2 — частота смертних випадків через бактеріальну хворобу.

2.2 Математична модель з вакцинацією

Для моделювання поширення захворюваності на грип та його ускладнень при умові попередньої вакцинації частини популяції також користуються системою диференціальних рівнянь 2.1. Вакцинація ж впливає лише на початкові умови задачі, а саме:

$$S_0' = S_0 - \Delta S,$$
$$R_0' = R_0 + \Delta R,$$

де S_0' — частина сприйнятливих до зараження вірусом грипу в початковий момент часу після проведення вакцинації; S_0 — частина сприйнятливих до зараження вірусом грипу в початковий момент часу до проведення вакцинації; R_0' — частина здорових і не сприйнятливих до зараження вірусом грипу в початковий момент часу після проведення вакцинації; R_0 — частина здорових і не сприйнятливих до зараження вірусом грипу в початковий момент часу до проведення вакцинації; $\Delta S = \Delta R$ — частина тих, хто зазнав вакцинації і перестав бути сприйнятливим до зараження вірусом грипу.

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):

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

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 $\Sigma\bar{P} \longrightarrow max$ при перерозподілені бюджетів b_i між регіонами, при умові $\Sigma b_i = B \equiv const$. 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 — загальний бюджет.

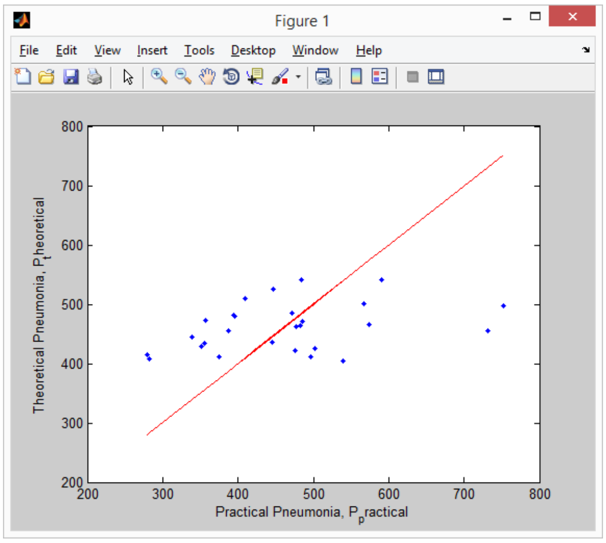

Рисунок 3.1 – Адекватність моделі (1.1)

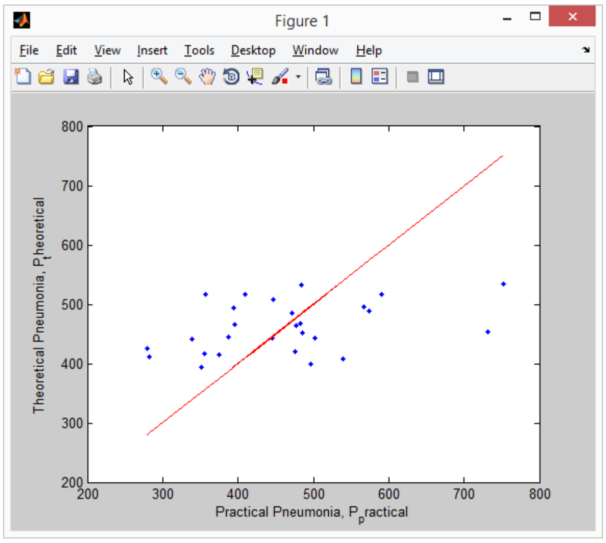

Рисунок 3.2 – Адекватність моделі (1.2)

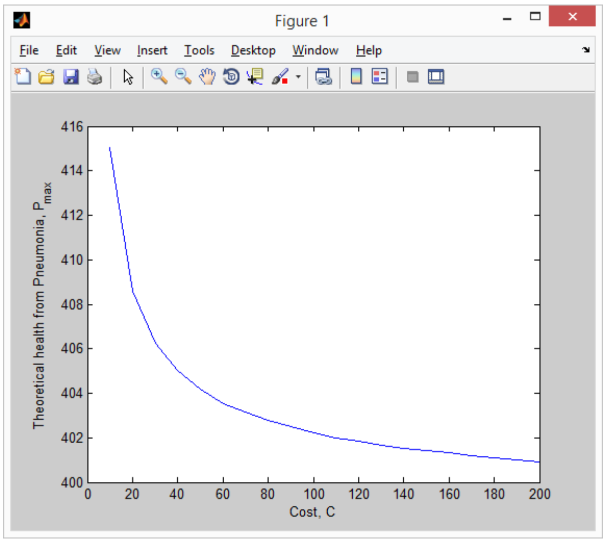

Рисунок 3.3 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини для моделі (1.1)

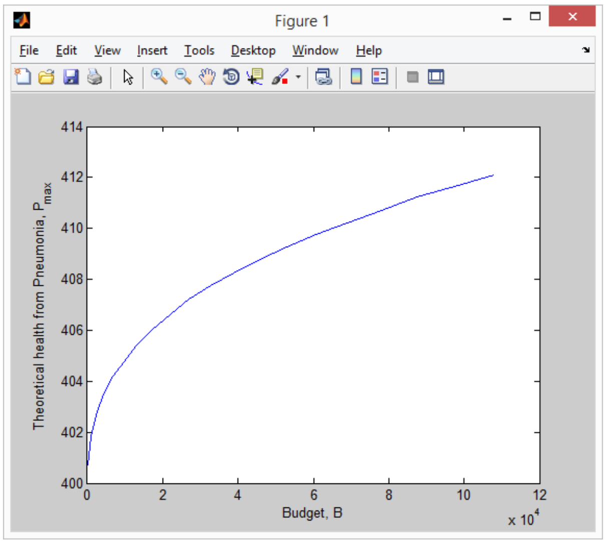

Рисунок 3.4 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

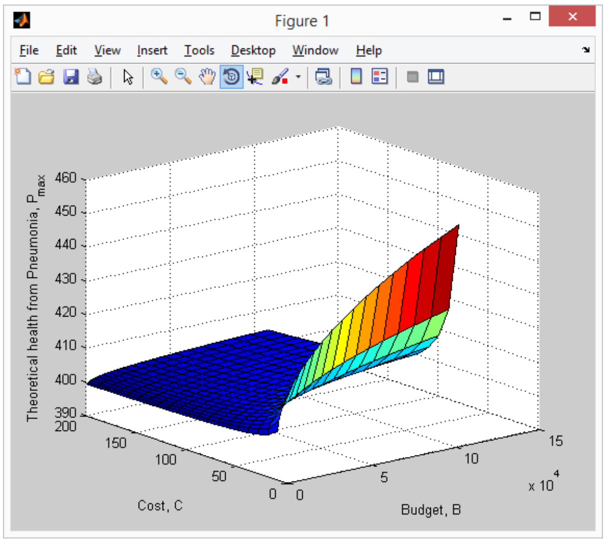

Рисунок 3.5 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини та обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

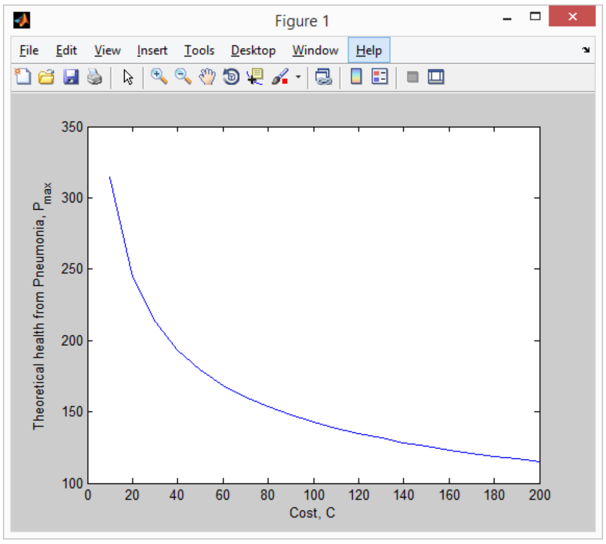

Рисунок 3.6 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини для моделі (1.1)

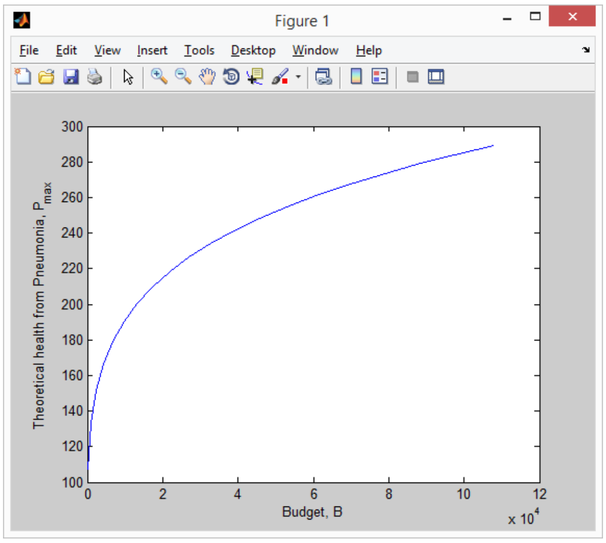

Рисунок 3.7 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

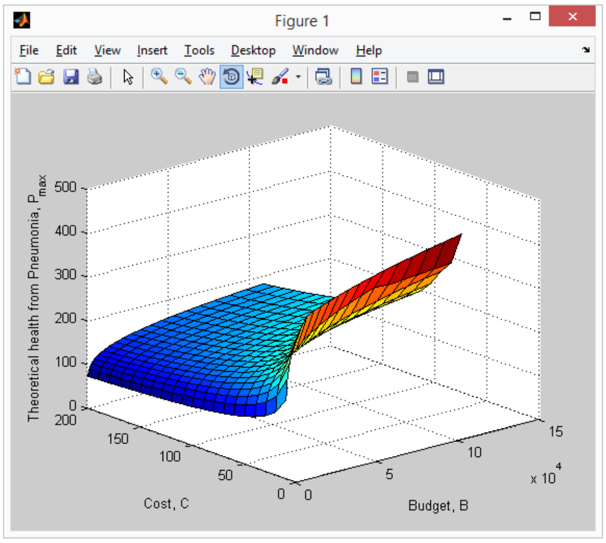

Рисунок 3.8 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини та обсягу виділеного загального бюджету для моделі (1.1)

г) Результати:

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

- Кореляція побудованих графіків $P_t h$ та $P_p r$ обох моделей близька до одиниці ($r \approx 0$).

- ...

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

Отримані результати дали змогу оцінити вплив вакцинації проти грипу на рівень захворюваності на пневмонію. Для тестових розрахунків було взяти параметр вакцинації $\gamma = 0.5$.

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.

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
        %P = 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 0];
            lb = [0 0 0 -Inf -Inf -Inf -Inf -Inf];
            ub = [1 1 1 Inf 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
```

```
    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
```