

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И СИСТЕМ

Грицук Мария Владимировна

Магистерская диссертация

**Моделирование распространения эпидемии и
мутации вируса**

Направление 02.04.02

Фундаментальная информатика и информационные технологии
Магистерская программа «Автоматизация научных вычислений»

Научный руководитель:
кандидат физ.-мат. наук,
доцент
Лепихин Т. А.

Санкт-Петербург
2016

Оглавление

Введение.....	3
Постановка задачи.....	6
Обзор литературы.....	7
Глава 1. Применение методов теории игр в моделировании эпидемии.....	9
Глава 2. Классическая модель эпидемии и ее модификации.....	16
Глава 3. Численное моделирование.....	26
Заключение.....	29
Список использованной литературы.....	31

Введение

Грипп – одно из самых древних инфекционных заболеваний. Несмотря на это, эпидемии гриппа повторяются ежегодно, что представляет собой важную социальную и биологическую проблему, которая является актуальной и в наши дни. Из множества видов острых респираторных вирусных инфекций грипп выделен не случайно: это – самая часто встречающаяся ОРВИ. В связи с этим проблема заболеваемости гриппом в период эпидемии требует оперативного решения и активно исследуется, в том числе и с использованием математического аппарата.

С точки зрения математики, динамика эпидемического процесса может быть изложена с помощью системы дифференциальных уравнений, решения которых характеризуют динамику изменения численности в различных подгруппах популяции. При этом важно отметить, что возбудитель гриппа постоянно меняется, что влечет за собой необходимость частого изменения соответствующей вакцины. Генетическая структура вируса модифицируется с такой скоростью, что ко времени окончания разработки новой вакцины она уже может оказаться не актуальной.

Медико-социальная система – совокупность социальных групп, выделенных по медицинским показателям и определенным образом взаимодействующих. Одним из важнейших медицинских показателей является иммунитет – уровень сопротивляемости организма различным инфекциям. Социальные группы взаимодействуют посредством различных механизмов заражения. Управлением является повышение иммунитета всех представителей медико-социальной группы. Здесь главную роль играет профилактика, т.е. деятельность, направленная на повышение иммунитета или предотвращение передачи инфекции. Основные методы - это вакцинация и прием медикаментозных препаратов.

Упомянутые особенности вируса гриппа влияют на выбор стратегии защиты. Стратегию здесь можно определить как деятельность, основной целью которой является повышение иммунных сил организма. Одной из главных стратегий является массовая вакцинация, требующая значительных денежных затрат. Помимо этого, у данной стратегии есть существенный недостаток. Ежегодно повторяющиеся периоды увеличения заболеваемости ОРВИ не всегда принимают характер эпидемии. В связи с этим массовая вакцинация порой приносит убытки.

Другая стратегия учитывает особенности развития процесса распространения эпидемии. Основная ее суть состоит в разработке более гибких, двухрежимных схем вакцинирования, содержащих оптимальный момент переключения режимов. Для решения данной задачи наиболее часто используется принцип максимума Понтрягина.

Также интересен подход, учитывающий индивидуальные предпочтения, который дает каждому индивиду право выбора: ставить профилактическую прививку или отказаться от нее. Главными причинами отказа обычно являются возможное заражение вакцинированных и осложнения после введения вакцины. С течением времени у популяции вырабатывается стратегия поведения. Поиск этой стратегии – это задача профилактики с индивидуальным выбором. Оценить влияние этого выбора на население можно с помощью эволюционной теории игр.

Эволюционные игры – это одна из самых быстроразвивающихся областей теории игр, которая широко применяется при моделировании биологических процессов. Основой каждого такого процесса является попарное взаимодействие агентов социума. Результатом этого взаимодействия является либо сохранение поведения агента, либо изменение поведения на более выгодное для него. Поэтому постепенно в популяции выработается стратегия, наиболее эффективная для ее представителей.

Популяция в целом представляет собой медико-социальную систему, поэтому к ее математическому моделированию можно подойти и с позиции всего населения, и с позиции отдельного ее представителя.

Постановка задачи

В традиционной модели речь идет только об одном типе вируса, но нередко происходят вспышки эпидемий, когда происходит распространение двух вирусных типов с различной силой. Поэтому главная цель данной работы - анализ модели эпидемии гриппа, учитывающей мутации вируса.

Для выполнения цели были поставлены следующие задачи:

- Изучить теоретический материал, связанный с использованием методов теории игр в моделировании эпидемии гриппа;
- Изучить теоретический материал, посвященный различным модификациям классической модели эпидемии гриппа;
- Провести численный эксперимент: построить модель эпидемии с учетом вирусных мутаций.

Обзор литературы

Одной из наиболее ценных работ, посвященных моделированию эпидемии гриппа, является работа У. Кермака (W. O. Kermack) и А. Маккендрика (A. G. McKendrick) «A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics», написанная в 1927 г. Основные принципы моделирования эпидемии, изложенные в этой работе, продолжают успешно применяться и в наше время. Динамика эпидемического процесса в этой работе описана с помощью системы дифференциальных уравнений, решения которых характеризуют динамику изменения численности в различных подгруппах популяции.

Другой работой, которая сумела внести значительный вклад в развитие теории моделирования, является опубликованная в 2011 году статья Altman E., Khouzani M., Sarkar S. «Optimal control of epidemic evolution». Предложенная авторами модель основана на модели Кермака-Маккендрика, но при этом основной задачей является поиск оптимального управления, выполненный с помощью применения принципа максимума Понтрягина. Для защиты населения можно использовать различные методы, такие как введение карантина или вакцинирование населения. Принцип максимума Понтрягина помогает найти оптимальное управление в условиях минимизации имеющегося функционала затрат.

В отечественной литературе вопрос моделирования эпидемии гриппа практически не рассматривался. Основным источником литературы здесь является учебное пособие И.Д. Колесина, Е.А. Губар, Е.М. Житковой «Стратегии управления в медико-социальных системах». В данной книге рассмотрены несколько подходов к постановке и решению задачи поиска оптимальной профилактики гриппа. Профилактика используется как средство управления процессом эпидемии, однако в качестве основного средства

выбрана вакцинация. Различные стратегии вакцинации напрямую зависят от особенностей медико-социальных групп. Для поиска оптимального решения используется не только принцип максимума Понтрягина, но и некоторые подходы эволюционной теории игр.

Глава 1. Применение методов теории игр в моделировании эпидемии

Для моделирования эпидемии гриппа могут использоваться методы эволюционной теории игр, учитывающие индивидуальные предпочтения агентов. Поэтому особый интерес вызывает подход, при котором каждый из агентов имеет возможность самостоятельно принимать решение: вакцинироваться или отказаться от вакцинации. С течением времени в популяции вырабатывается определенная стратегия поведения. Поиск этой стратегии – это задача профилактики с индивидуальным выбором.

Для решения этой задачи могут использоваться методы эволюционной теории игр, с помощью которых можно описать поведение агентов, зависящие от состояния среды.

Основные предположения

Рассматривается конечная популяция, функционирующая в определенном пространстве. Представители этой популяции постоянно взаимодействуют, в результате чего изменяется ее состояние. В рамках данной теории существует несколько предположений:

- количество агентов достаточно велико;
- функция выигрыша каждого отдельного агента напрямую зависит от поведения других агентов и распределения их выборов стратегий;
- количество стратегий игроков конечно;
- каждый агент популяции является представителем одной из подгрупп популяции;
- представители каждой подгруппы используют одну и ту же стратегию.

Основная идея теории выбора состоит в том, что с течением времени в популяции будут сохраняться наиболее эффективные стратегии - стратегии, которые приносят наибольший выигрыш. Также здесь стоит отметить 2 ключевых момента, играющих решающую роль в процессе принятия решения: миопия и инерция.

- 1) Миопию можно трактовать следующим образом: каждый представитель популяции принимает решение об изменении своего состояния в зависимости от текущего состояния популяции и выигрышей. При этом при принятии решения он не имеет возможности использовать свои ожидания по поводу возможных будущих выигрышей и состояний.
- 2) Инерция в данном контексте означает, что каждый представитель популяции на постоянной основе не имеет возможности пересматривать уже совершенный им выбор стратегии, но при этом он может переоценивать его периодически.

Рассмотрим конечную популяцию, все представители которой используют одну и ту же чистую или смешанную стратегию $x \in \Delta$. Допустим, что в популяции появляется несколько так называемых “мутантов” – агентов, склонных использовать другую чистую или смешанную стратегию $y \in \Delta$. Как уже упоминалось ранее, эволюционная игра основана на попарном взаимодействии представителей популяции, которое можно описать в виде симметричных игр с конечным числом возможных вариантов поведения.

Выигрыш первого игрока при использовании им стратегии $x \in \Delta$ против второго игрока, использующего стратегию $y \in \Delta$, может быть представлен в следующем виде:

$$u(x, y) = x * Ay, \quad (1)$$

где A – это матрица выигрышей первого игрока.

После появления мутантов в популяции, каждый из ее представителей может случайным образом взаимодействовать и с рядовым агентом популяции, и с мутантом. Поэтому имеет место смешанная стратегия:

$$w = ey + (1 - e)x. \quad (2)$$

Данная стратегия означает, что взаимодействие с агентом-мутантом происходит с вероятностью e , а взаимодействие с рядовым агентом – с вероятностью $(1 - e)$.

Функция выигрыша каждого представителя популяции после вторжения в нее определенной доли мутантов имеет вид: $u(x, w)$.

С точки зрения биологии, эволюционный процесс приводит к тому, что каждый агент будет выбирать стратегию, дающую наибольший выигрыш против смешанной стратегии w . Другими словами, будет выполняться следующее условие:

$$u[x, ey + (1 - e)x \in \Delta] > u[y, ey + (1 - e)x \in \Delta]. \quad (3)$$

При выполнении данного условия стратегия $x \in \Delta$ является эволюционно устойчивой.

Рассмотрим применение данной теории к задаче моделирования эпидемии гриппа. Каждый агент популяции может находиться в одной из трех состояний:

- восприимчивый;
- инфицированный;
- иммунный.

Применимо к терминам теории игр, представителей популяции будем называть игроками, а состояния, в которых они находятся – стратегиями. Подмножества агентов, находящихся в одной и том же состоянии, образуют подгруппы. Считается, что взаимодействие игроков каждой из подгрупп

носит случайный характер и может быть описано симметричной игрой двух лиц.

Пусть $K=\{S,I,R\}$ – это множество чистых стратегий, где:

- S – чистая стратегия подверженных заболеванию лиц;
- I – чистая стратегия инфицированных;
- R – чистая стратегия иммунных.

Также введем следующие обозначения:

- n_i – число агентов популяции, использующих i -ую стратегию;
- N – число агентов популяции;
- $x_i = \frac{n_i}{N}, i=1,2,3$ – доля агентов популяции, использующих i -ую стратегию;
- $x = (x_s, x_i, x_r)$ – вектор состояния популяции;
- $\Delta = \{(x_1, \dots, x_n) : \sum_{i=1}^n x_i = 1, x_i \geq 0\}$ – множество состояний популяции.

Попарное взаимодействие агентов, вызывающее изменение их состояния, напрямую влияет на их доход. Допустим, что в подгруппе подверженных заболеванию проведена вакцинация, стоимость которой составила q . При этом доход каждого агента равен β .

При взаимодействии восприимчивого агента с представителем своей же подгруппы или с представителем подгруппы иммунных его доход уменьшится на затраты на вакцинацию. Как уже было описано в предположениях модели, взаимодействие агентов носит случайный характер, в результате которого каждый из агентов может либо сохранить свой доход на прежнем уровне, либо потерять часть дохода за счет издержек на лечение.

При взаимодействии восприимчивого агента с представителем подгруппы инфицированных с вероятностью θ вакцина не даст должного эффекта. В таком случае данный игрок перейдет в подгруппу инфицированных с интенсивностью δ , при этом он потеряет часть своего дохода вследствие

появления затрат на лечение. Представитель подгруппы инфицированных может перейти в подгруппу иммунных с вероятностью ϕ , при этом уровень его дохода может увеличиться на Υ единиц, поскольку он не будет нести затрат на лечение.

При взаимодействии двух представителей подгруппы инфицированных состояние каждого из них может стать хуже с вероятностью ψ . Также при взаимодействии представителя подгруппы иммунных с представителями любой другой подгруппы его состояние, a , следовательно, и доход останутся прежними.

В конечном итоге можно сформировать матрицу выигрышей, которая описывает все возможные варианты взаимодействий:

	S	I	R
S	$(\beta - q, \beta - q)$	$(\beta - q - c\theta\delta, a + \Upsilon)$	$(\beta - q, \beta)$
I	$(a + \Upsilon, \beta - q - c\theta\delta)$	$(a + \Upsilon - \sigma, a + \Upsilon - \sigma)$	$(a + \Upsilon, \beta)$
R	$(\beta, \beta - q)$	$(\beta, a + \Upsilon)$	(β, β)

В данной таблице присутствуют следующие обозначения:

- β – доход игрока;
- q – затраты на вакцинацию;
- c – затраты на лечение;
- θ – вероятность неэффективности вакцины;
- δ – интенсивность перехода из подгруппы восприимчивых в подгруппу инфицированных;
- $a = (\beta - c)$ – доход агента, сократившийся за счет затрат на лечение;
- $\Upsilon = c\phi$ – рост дохода при выздоровлении игрока;
- ϕ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных в подгруппу иммунных;
- $\sigma = c\psi$ – сокращение дохода при ухудшении состояния;
- ψ – вероятность подобного ухудшения при взаимодействии двух агентов из подгруппы инфицированных.

В результате попарных взаимодействий представителей разных подгрупп, каждый из них имеет определенный уровень дохода (затрат). Из матрицы выигрышей видно, что, например, при взаимодействии двух представителей подгруппы восприимчивых доход каждого агента составит $(\beta - q)$. Аналогично, можно вычислить доходы и затраты игроков для всех возможных вариантов их взаимодействия. Вследствие того, что эпидемический процесс развивается с течением времени, численность каждой из подгрупп также будет изменяться, поэтому важно понимать, сколько агентов будет в каждой подгруппе. Для решения этой задачи используется специальный итерационный алгоритм, учитывающий интересы игроков – алгоритм Гиллеспи.

В момент времени t для каждого игрока находятся скорости перехода $p_i(t), i \in N$ в подгруппы инфицированных и иммунных, где N – множество всех игроков. Здесь вводятся следующие понятия:

- 1) скорость перехода представителя подгруппы восприимчивых в подгруппу инфицированных: $p_i(t) = \delta l(t), l(t) \in (0, N_{eib}(t))$, где:
 - $N_{eib}(t) = [\eta N x_I(t - \Delta t)]$ – количество инфицированных соседей;
 - η – вероятность взаимодействия с инфицированным;
 - N – общее количество агентов популяции;
 - $x_I(t - \Delta t)$ – доля инфицированных игроков в популяции в момент $t - \Delta t$.

Следовательно, контактность для каждого игрока задается на основе максимально возможного числа представителей подгруппы инфицированных, с которыми рассматриваемый агент потенциально может взаимодействовать. Ее значение зависит от доли инфицированных в общем числе агентов популяции и от вероятности встречи с ними.

- 2) скорость перехода представителя подгруппы инфицированных в подгруппу иммунных: $p_i(t) = \varphi$.
- 3) общая скорость $\lambda(t) = \sum_{i=1}^n p_i(t)$.

Далее осуществляется выбор необходимого шага Δt . Следовательно, моментом следующей итерации будет являться момент $t' = t + \Delta t$.

В каждый момент времени для каждого k -го игрока проверяется условие перехода из одной подгруппы в другую:

$$\frac{\sum_{j=1}^{k-1} p_j(t)}{\lambda(t)} < z < \frac{\sum_{j=1}^k p_j(t)}{\lambda(t)}, \frac{\sum_{j=1}^0 p_j(t)}{\lambda(t)} = 0, \quad (4)$$

, где $z \in [0, 1)$ – заданное произвольным образом вещественное число.

Если данное условие выполнено, то агент переходит из одной подгруппы в другую, иначе – его состояние остается неизменным.

Этот процесс является итеративным и повторяется до тех пор, пока доля инфицированных агентов в общей сумме агентов популяции не станет равной нулю.

Глава 2. Классическая модель эпидемии и ее модификации

Модель SIR

Традиционной моделью, описывающей процесс развития эпидемии, является модель SIR (Susceptible-Infected-Recovered), предложенная У. Кермаком и А. Маккендриком в 1927 г. Авторы разделили всю популяцию на три подгруппы:

- $S(t)$ — восприимчивые к инфекции, количество неинфицированных к моменту времени t ;
- $I(t)$ — инфицированные;
- $R(t)$ — излечившиеся от болезни.

Модель эпидемии описывается с помощью следующих дифференциальных уравнений:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si; \quad (5)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \gamma i; \quad (6)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i; \quad (7)$$

где β — частота контактов между представителями, $1/\gamma$ — средняя продолжительность периода заболевания.

Данная модель основана на предположении, что скорости заражения инфекцией и излечения от нее значительно превосходят темпы рождаемости и смертности, вследствие чего упомянутые факторы в модели игнорируются.

Стоит отметить, что существует множество модификаций традиционной SIR-модели. Рассмотрим некоторые из них.

Модель *SIR* с учетом рождаемости и смертности

Для некоторых заболеваний особенно важно учитывать приток в популяцию новых индивидов, восприимчивых к вирусу. Поэтому необходимо принять во внимание темпы рождаемости и смертности. Сделаем предположение, что эти темпы одинаковы и их можно описать с помощью постоянного коэффициента μ . Уравнения модели *SIR* с учетом этих допущений будут выглядеть следующим образом:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta s i + \mu(n-s); \quad (8)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta s i - \gamma i - \mu i; \quad (9)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i - \mu r; \quad (10)$$

Модель *SIS* с учетом рождаемости/смертности

Модель *SIS* можно получить из модели *SIR* в предположении, что излечившиеся индивиды не приобретают иммунитет к заболеванию, т.е. снова могут перейти в группу восприимчивых. Это особенно актуально для ОРВИ, характеризующихся большим разнообразием типов вируса.

Убрав уравнение, описывающее прирост выздоровевшей части населения, получим систему:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta s i + \mu(n-s) + \gamma i; \quad (11)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta s i - \gamma i - \mu i; \quad (12)$$

Модель *SIRS*

Данная модель предполагает, что индивиды, которые уже приобрели иммунитет, утрачивают его через некоторое время и вновь переходят в группу восприимчивых. Дифференциальные уравнения имеют вид:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(n-s) + fr; \quad (13)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - Yi - \mu i; \quad (14)$$

$$\frac{dr}{dt} = Yi - \mu r - fr; \quad (15)$$

где f — средняя скорость потери иммунитета.

Модель *SEIS*

Отличие модели SEIS от модели SIS состоит в том, что в модели SEIS вводится новая медико-социальная группа: инфицированные, чья болезнь находится в латентном состоянии (exposed). Излечившиеся при этом вновь становятся восприимчивыми к вирусу.

Система дифференциальных уравнений принимает вид:

$$\frac{ds}{dt} = B - \beta si + \mu s + Yi; \quad (16)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta si - (\varepsilon + \mu)e; \quad (17)$$

$$\frac{di}{dt} = \varepsilon e - (Y + \mu)i; \quad (18)$$

где B – средний уровень рождаемости, $\frac{1}{\varepsilon}$ – инкубационный период.

Модель *SEIR*

Продолжением вышеописанной модели является модель, где помимо инфицированных, чья болезнь находится в латентном состоянии, рассматривается группа лиц, приобретших иммунитет к инфекции $r(t)$. В этом случае уравнения имеют вид:

$$\frac{ds}{dt} = B - \beta si + \mu s; \quad (19)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta si - (\varepsilon + \mu) e; \quad (20)$$

$$\frac{di}{dt} = \varepsilon e - (Y + \mu) i; \quad (21)$$

$$\frac{dr}{dt} = Y i - \mu r. \quad (22)$$

Модель SIR с учетом вирусных мутаций

В оригинальной модели присутствует лишь один тип вируса, однако мы будем рассматривать два типа, поскольку вирус-возбудитель постоянно меняется.

Популяцию $N(t)$ в данной модели можно разделить на несколько групп:

- $S = S(t)$ – восприимчивые, количество неинфицированных к моменту времени t ;
- $I = I_1(t)$ – количество инфицированных вирусом V_1 ;
- $I = I_2(t)$ – количество инфицированных вирусом V_2 ;
- $R = R(t)$ – количество излечившихся от болезни.

При этом в каждый момент времени $N(t) = S(t) + I_1(t) + I_2(t) + R(t)$.

В течение некоторого рассматриваемого периода индивиды меняют свой статус, перемещаясь из одной группы в другую. Это динамический процесс, сопровождающийся переходом индивида из класса “уязвимых” (восприимчивых) в класс инфицированных, а позже – в класс излечившихся. Эпидемия гриппа – это стремительно развивающийся процесс, поэтому

важным вопросом здесь является поиск методов защиты населения во время ежегодно повторяющейся эпидемии. К ним, например, относится введение карантина, а также фармакологические методы (профилактические прививки или противовирусные препараты).

В модели существует ряд предположений:

1. Во внимание не принимаются демографические изменения: рождение и смерть, миграции и т.д. Таким образом, размер популяции считается постоянным на временном отрезке моделирования:

$$S(t) + I_1(t) + I_2(t) + R(t) = N(t) = \text{const.}$$

2. Эпидемия начнется, если в начальный момент времени имеются индивиды, которые уже заражены, то есть:

$$I_1(0) + I_2(0) > 0.$$

3. Все индивиды популяции имеют одинаковую вероятность заражения:
 - δ_1 – интенсивность заражения при контакте с инфицированными вирусом V_1 , $0 \leq \delta_1 \leq 1$;
 - δ_2 – интенсивность заражения при контакте с инфицированными вирусом V_2 , $0 \leq \delta_2 \leq 1$.
4. Болезнь передаётся только при общении с инфицированным.
5. Контакт с заболевшим вызывает заражение, если контактирующий не имеет приобретенного иммунитета к болезни.
6. Врождённый иммунитет отсутствует.
7. Инкубационный период заболевания пренебрежимо мал, т.е. заболевание в данной модели происходит мгновенно.
8. Доля выздоровевших постоянна:
 - σ_1 – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_1 в подгруппу излечившихся, $0 \leq \sigma_1 \leq 1$;
 - σ_2 – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_2 в подгруппу излечившихся, $0 \leq \sigma_2 \leq 1$.
9. В результате болезни всегда приобретается иммунитет.
10. Заболевание никогда не приводит к смерти.

Для упрощения вычислений мы будем рассматривать доли восприимчивых, зараженных и излечившихся. Обозначим:

- $s(t) = \frac{S}{N}$ – доля восприимчивых (неинфицированных),
- $i_1(t) = \frac{I_1}{N}$ – доля зараженных вирусом типа 1,
- $i_2(t) = \frac{I_2}{N}$ – доля зараженных вирусом типа 2,
- $r(t) = \frac{R}{N} = 1 - s(t) - i_1(t) - i_2(t)$ – доля излечившихся.

Для защиты населения можно использовать различные методы, такие как введение карантина или вакцинирование населения. Определим $u = (u_1, u_2)$ как параметр управления, который является вероятностью перехода индивидов, зараженных вирусами V_1 и V_2 в соответствующую подгруппу выздоровевших. Будем считать, что $0 \leq u_1 \leq 1$, $0 \leq u_2 \leq 1$ на всем временном отрезке моделирования $[0, T]$. Схема перехода представлена на рисунке 1.

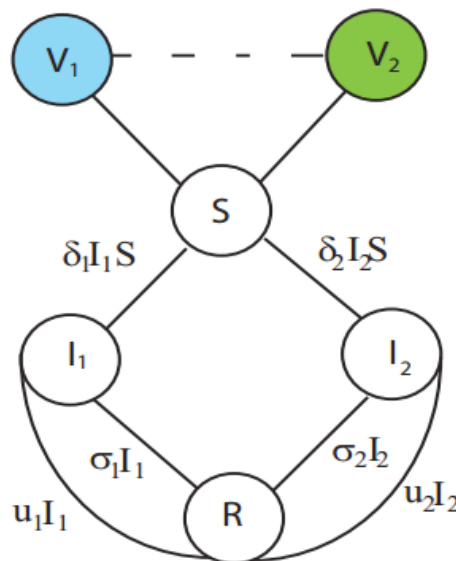


Рисунок 1. Схема модели

Во время эпидемии состояние системы изменяется с течением времени, что можно описать следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{ds}{dt} = -\delta_1 s i_1 - \delta_2 s i_2; \quad (23)$$

$$\begin{aligned} & (\dot{i} \dot{i} 1 s - \sigma_1 - u_1) * i_1; \\ & \frac{d i_1}{dt} = \dot{i} \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} & (\dot{i} \dot{i} 2 s - \sigma_2 - u_2) * i_2; \\ & \frac{d i_2}{dt} = \dot{i} \end{aligned} \quad (25)$$

$$\frac{dr}{dt} = (\sigma_1 + u_1) * i_1 + (\sigma_2 + u_2) * i_2; \quad (26)$$

При этом в начале процесса мы имеем начальные состояния $s(0) = s_0$,
 $i_1(0) = i_{10}$, $i_2(0) = i_{20}$, $r(0) = r_0 = 1 - s(0) - i_1(0) - i_2(0)$.

Применение принципа максимума Понтрягина

Рассмотрим описанную выше модель эпидемии с учетом вирусных мутаций. В любой момент времени t в системе имеются следующие затраты:

- $f_1(i_1(t))$, $f_2(i_2(t))$ – это расходы на лечение. Данные функции не убывающие и дифференцируемые, при этом $f_i(0)=0$, $f_i(I_i)>0$ для $I_i>0$;
- $h_1(u_1(t))$, $h_2(u_2(t))$ – это расходы на профилактические меры. Данные функции дважды дифференцируемые, возрастающие по $u_i(t)$, также $h_i(0) = 0$ и $h_i(u_i)> 0$ при $u_i> 0$.

Суммарные затраты системы выглядят следующим образом:

$$J = \int_0^T (\dot{c}(i_1(t)) + f_1(i_1(t)) + f_2(i_2(t)) + h_1(u_1(t)) + h_2(u_2(t))) dt. \quad (27)$$

Основная задача – минимизировать сумму затрат системы на промежутке времени $[0, T]$:

$$\min_{u_1, u_2} J. \quad (28)$$

Для решения данной задачи можно применить принцип максимума Понтрягина. Пусть $u=(u_1, u_2)$ – это искомое оптимальное управление. Рассмотрим Гамильтониан системы дифференциальных уравнений, обозначив его H :

$$H = \dot{c}(i_1 - \lambda_s) \delta_2 s i_2 + (\lambda_r - \lambda_{i_1}) \sigma_1 i_1 + (\lambda_r - \lambda_{i_2}) \sigma_2 i_2 - (\lambda_{i_1} - \lambda_r) i_1 u_1 - (\lambda_{i_2} - \lambda_r) i_2 u_2 + \dot{c}(i_1 - \lambda_s) \delta_1 s i_1 + \dot{c}(i_2 - \lambda_s) \delta_2 s i_2 + f_1(i_1(t)) + f_2(i_2(t)) + h_1(u_1(t)) + h_2(u_2(t)) + \dot{c} \quad (29)$$

Далее необходимо построить систему сопряженных уравнений. Она выглядит следующим образом:

$$\dot{\lambda}_{i_1} = \frac{-dH}{di_1} = -f'_1(i_1) + \lambda_s \delta_1 s - \lambda_{i_1} (\delta_1 s - \sigma_1) - \lambda_r \sigma_1; \quad (30)$$

$$\dot{\lambda}_{i_2} = \frac{-dH}{di_2} = -f'_2(i_2) + \lambda_s \delta_2 s - \lambda_{i_2} (\delta_2 s - \sigma_2) - \lambda_r \sigma_1; \quad (31)$$

$$\dot{\lambda}_s = \frac{-dH}{ds} = -\lambda_s (-\delta_1 i_1 - \delta_2 i_2) - \lambda_{i_1} \delta_1 i_1; \quad (32)$$

$$\dot{\lambda}_r = \frac{-dH}{dr} = g'(r) \quad (33)$$

При этом обязательно выполняются условия:

- 1) $r(t) = 1 - s(t) - i_1(t) - i_2(t)$;
- 2) $\lambda_{i_1}(T)=0, \lambda_{i_2}(T)=0, \lambda_s(T)=0, \lambda_r(T)=0$. (условия трансверсальности)

Пусть $\lambda_0=1$. По принципу максимума Понтрягина, существует непрерывная и кусочно-непрерывная дифференцируемая функция $\lambda(t)$, представляющая собой вектор:

$$\lambda_0, \lambda_s(t), \lambda_{i_1}(t), \lambda_{i_2}(t), \lambda_r(t).$$

$$\lambda(t) = \dot{\lambda}$$

Эта функция удовлетворяет условию:

$$H(\lambda, (\dot{\lambda}, I_2, R), (u_1, u_2)). \quad (34)$$

$$(u_1, u_2) \in \arg \max_{u_1, u_2} \dot{\lambda}$$

Оптимальное управление имеет следующий вид:

- если h_i – выпуклая функция,

$$u(t) = (\dot{\lambda} \dot{\lambda} 1(t), u_2(t)) = \begin{cases} (0, 0), & \text{если } t_1 < t < T, \\ (1, 1), & \text{если } 0 < t < t_1 \end{cases}. \quad (35)$$

$$\dot{\lambda}$$

- если h_i – строго вогнутая функция, тогда существуют такие t_0, t_1 , что при $0 < t_0 < t_1 < T$ выполняются следующие условия:

$$u_i(t) = \begin{cases} 0, \text{если } \mu_i \leq \frac{dh_i(0)}{du_i}, i=1,2; \\ \frac{dh_i^{-1}(\mu_i)}{du_i}, \text{если } \frac{dh_i(0)}{du_i} < \mu_i \leq \frac{dh_i(1)}{du_i}, i=1,2; \\ 1, \text{если } \mu_i > \frac{dh_i(1)}{du_i}, i=1,2. \end{cases} \quad (36)$$

Глава 3. Численное моделирование

В данной главе рассматривается численное моделирование эпидемии с учетом вирусных мутаций. Рассмотрим несколько примеров для различных начальных данных и различных значений параметров.

Случай 1

Используем следующие параметры модели:

- $\delta_1 = 0,2$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_1 в подгруппу излечившихся;
- $\delta_2 = 0,2$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_2 в подгруппу излечившихся;
- $\sigma_1 = 0,06$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_1 в подгруппу излечившихся;
- $\sigma_2 = 0,15$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_2 в подгруппу излечившихся;
- Начальные условия: $s(0) = 0,6$; $i_1(0) = 0,2$; $i_2(0) = 0,2$; $r(0)=0$; $T=50$.

Рисунок 2 иллюстрирует полученные результаты.

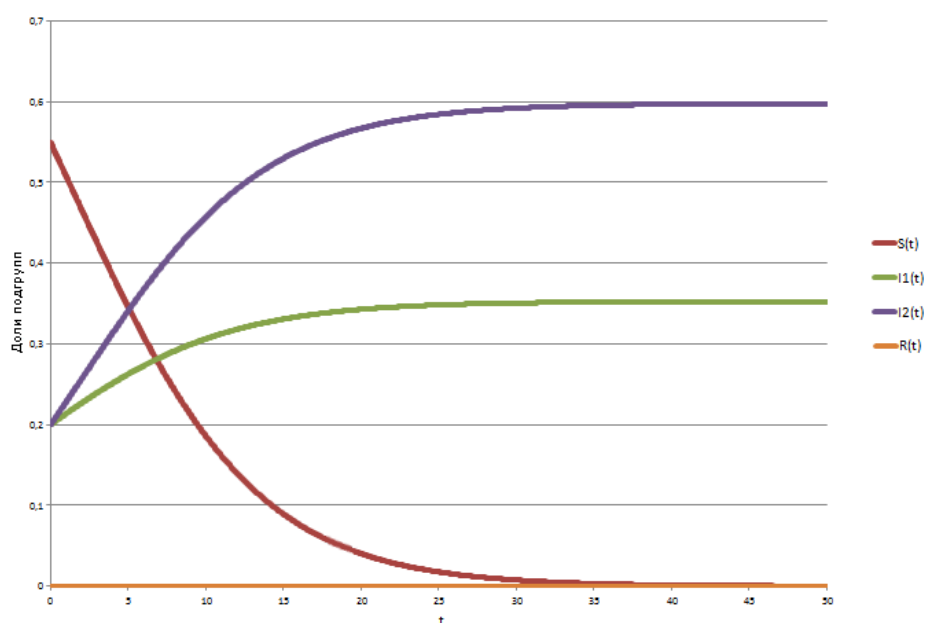


Рисунок 2. Модель эпидемии гриппа с параметрами (1)

Случай 2

Теперь увеличим параметры интенсивности заражения при контакте с инфицированными.

- $\delta_1 = 0,9$ – вероятность заражения при контакте с инфицированными вирусом V_1 ;
- $\delta_2 = 0,1$ – вероятность заражения при контакте с инфицированными вирусом V_2 ;

Остальные параметры модели при этом оставим неизменными:

- $\sigma_1 = 0,06$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_1 в подгруппу излечившихся;
- $\sigma_2 = 0,15$ – интенсивность перехода из подгруппы инфицированных вирусом V_2 в подгруппу излечившихся;
- Начальные условия: $s(0) = 0,6$; $i_1(0) = 0,2$; $i_2(0) = 0,2$; $r(0)=0$; $T=50$.

Результаты представлены на рисунке 3.

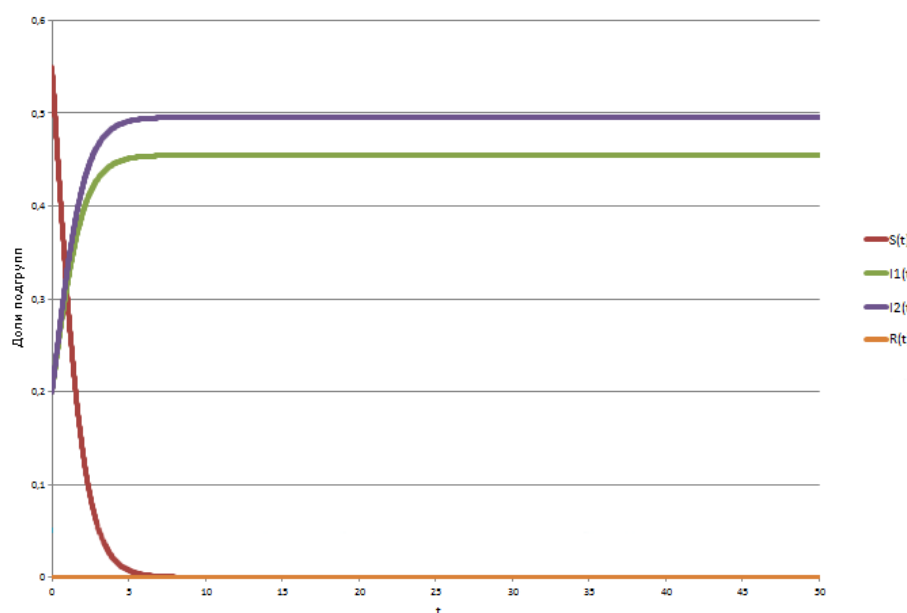


Рисунок 3. Модель эпидемии гриппа с параметрами (2)

Из полученных графиков можно сделать вывод, что во втором случае процесс заражения протекал гораздо быстрее. Сравнивая два варианта,

можно сделать вывод, что большая часть зараженных в случае 1 наблюдалась к моменту времени $t=30$, а при резком увеличении значений параметров интенсивности заражения t уже становится равным 8.

Заключение

В данной работе был проведен анализ различных подходов к моделированию эпидемии гриппа – наиболее часто встречающейся ОРВИ.

В первой главе рассмотрены методы эволюционной теории игр, применяемые в моделировании эпидемии гриппа. Данный подход учитывает индивидуальные предпочтения: каждому индивиду дается право выбора: вакцинироваться либо отказаться от вакцины. Главными причинами отказа обычно являются возможное заражение вакцинированных и осложнения после введения вакцины. С течением времени у популяции вырабатывается стратегия поведения. Поиск этой стратегии – это задача профилактики с индивидуальным выбором. Оценить влияние этого выбора на население можно с помощью эволюционной теории игр – одной из самых быстроразвивающихся областей теории игр, которая широко применяется при моделировании биологических процессов. Основой каждого такого процесса является попарное взаимодействие агентов социума. Результатом этого взаимодействия является либо сохранение поведения агента, либо изменение поведения на более выгодное для него. Поэтому постепенно в популяции выработается стратегия, наиболее эффективная для ее представителей.

Во второй главе динамика эпидемического процесса описывается с помощью системы дифференциальных уравнений, решения которых характеризуют изменение численности в различных подгруппах популяции. Данный подход основан на положениях классической SIR-модели, построенной У. Кермаком и А. Маккендриком еще в 1927 году. При этом важно отметить, что возбудитель гриппа постоянно меняется, что влечет за собой необходимость частого изменения соответствующей вакцины. Генетическая структура вируса модифицируется с такой скоростью, что ко

времени окончания разработки новой вакцины она уже может оказаться не актуальной. В традиционной модели речь идет только об одном типе вируса, но нередко происходят вспышки эпидемий, когда происходит распространение двух вирусных типов с различной силой. Поэтому была построена модель, учитывающая вирусные мутации. Также во второй главе изложены основы принципа максимума Понтрягина.

В третьей главе описано численное моделирование процесса эпидемии для различных значений начальных параметров модели.

Список использованной литературы

1. Hastings, A. (1997) Population Biology: Concepts and Models. Springer-Verlag, New York.
2. Altman E., Khouzani M., Sarkar S. Optimal control of epidemic evolution. Proceedings of INFOCOM 2011.
3. Beutel A., Faloutsos C., Prakash B., Rosenfeld R. Interacting Viruses in Networks: Can Both Survive?
4. Brauer F., C, Castillo-Chavez, Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Springer, 2001.
5. Diekmann O. and Heesterbeek J., Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis, and interpretation. Wiley, 2000.
6. Gubar E., Zhu Q. Optimal Control of Influenza Epidemic Model with Virus Mutations.
7. Kermack WO, McKendrick AG (August 1, 1927). "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics".
8. Wickwire K, A Note on the Optimal Control of Carrier-Borne Epidemics. Journal of Applied Probability, Vol. 12, No. 3. 2013.
9. И.Д. Колесин, Е.А. Губар, Е.М. Житкова. “Стратегии управления в медико-социальных системах”, 2014.