

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УПРАВЛЕНИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

Мишнев Марк Сергеевич

Выпускная квалификационная работа бакалавра

**Оптимизация противогриппозной вакцинации
населения**

Направление 010400

Прикладная математика, фундаментальная информатика и
программирование

Научный руководитель,
доктор физ.-мат. наук,
профессор
Колесин И. Д.

Санкт-Петербург
2017

Содержание

Введение	3
Постановка задачи	4
Метод решения задачи	6
Численные эксперименты	7
Случай А	7
Случай Б	10
Заключение	13
Приложение	15

Введение

В представленной работе рассматривается проблема защиты населения от ежегодного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ (острыми респираторно-вирусными инфекциями), которые остаются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями в России [1]. Одним из подходов к решению этого вопроса является ежегодное проведение плановой противогриппозной вакцинопрофилактики.

Целью настоящей работы является исследовать влияние инapparантной формы заболевания гриппом, которую в своих работах [5] описывал А.А. Смородинцев. Инфекция в таком случае не проявляет симптомов, тогда как в крови у такого носителя можно обнаружить специфические антитела, титр которых значительно превосходит нормальный уровень для здорового человека. Длительность такой формы заболевания может достигать 40 дней, после чего инфицированный приобретает иммунитет. Иммунизированные таким образом не получают медотвод при проведении вакцинации, вследствие чего доля от общего числа вакцин теряет свою эффективность. Объектом исследования является разработанная управляемая модель развития эпидемического процесса среди населения, охватывающая группы граждан наиболее подверженных риску заболеваемости, в основе которой модель Кермака - Мак Кендрика [6]. Предложенный метод оптимизации проведения вакцинации позволяет наблюдать влияние доли скрытых носителей на стоимость проведения профилактических мер. Построение функционала основано на экономической составляющей, основными моментами которой являются стоимость проведения профилактических мер и стоимость лечения заболевающих манифестной формой. Эпидемическая составляющая выражена в необходимости использовать вакцину наиболее эффективно. Наиболее важным фактором является скорость развития эпидемического процесса. В представленной работе будет рассмотрено два случая: в случае медленно растущей заболеваемости вакцинация будет проходить в конце предэпидемического подъема, в случае быстро растущей заболеваемости вакцинация будет проходить, начиная с первых дней.

Постановка задачи

Основной задачей является минимизация общих затрат на проведение вакцинации и лечение больных при достижении требуемого числа иммунных рассматривая два случая: а) медленно растущий уровень заболеваемости; б) быстро растущий уровень заболеваемости. Воспользуемся описанной выше моделью Кермака-МакКендрика и построим систему дифференциальных уравнений [2], учитывая бессимптомных (инаппарантных) носителей инфекции:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -aS(I_m + I_c) - c_s u, \\ \frac{dI_m}{dt} = ak_1 S(I_m + I_c) - mI_m, \\ \frac{dI_c}{dt} = ak_2 S(I_m + I_c) - cI_c, \\ \frac{dR}{dt} = mI_m + cI_c + c_s u, \end{cases} \quad (1)$$

где S — число восприимчивых, I_m — число инфицированных с манифестной формой, I_c — число инфицированных с инаппарантной формой, R — число иммунных. Коэффициенты k_1, k_2 определяют доли в соотношении форм инфекции, $k_1 + k_2 = 1, 0 < k_1 < 1, 0 < k_2 < 1$; m и c — коэффициенты, обратнопропорциональные длительности носительства инфекции, определяющие скорость выздоровления для манифестной и скрытой форм соответственно, $0 < m < 1, 0 < c < 1$; c_s — эмпирический коэффициент определяющий долю вакцин, приходящихся на восприимчивых, $0 < c_s < 1$; a — эмпирический коэффициент заболеваемости, определяющий скорость распространения возбудителя, в случае А — a_a , для случая Б — $a_b, 0 < a_a < a_b < 1$.

$$\begin{aligned} S(0) > 0, I_m(0) > 0, I_c(0) > 0, R(0) \geq 0, \\ \dot{S} + \dot{I}_m + \dot{I}_c + \dot{R} &= 0, \\ S + I_m + I_c + R &= N = const, N > 0 \quad \forall t \in [0, T] \end{aligned} \quad (2)$$

Кусочно заданная функция управления $u = u(t)$ имеет вид в случае: А)

$$u(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < t^*, \\ \bar{u}, & t^* \leq t \leq T; \end{cases} \quad (3)$$

в случае Б)

$$u(t) = \begin{cases} \bar{u}, & 0 \leq t \leq t^*, \\ 0, & t^* < t \leq T; \end{cases} \quad (4)$$

и имеет ограничения:

$$0 < \bar{R} \leq \bar{u}T \leq V, \quad , \quad (5)$$

где V — имеющееся в наличии число доз вакцин, \bar{R} — требуемое число иммунных, такое что

$$\bar{R} = R(T). \quad (6)$$

Введем замену $I = I_m + I_c$, $m = c$, тогда система примет следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -aSI - c_s u \\ \frac{dI}{dt} = aSI - cI \\ \frac{dR}{dt} = mI + c_s u. \end{cases} \quad (7)$$

$$S(0) > 0, I(0) > 0, R(0) \geq 0 \quad (8)$$

$$\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0, \quad (9)$$

$$S + I + R = N = const, N > 0 \quad \forall t \in [0, T]$$

Построим целевую функцию, определяющую суммарные затраты на проведение вакцинации, и затраты на лечение инфицированных с манифестной формой заболевания.

$$M(u) = \int_0^T (c_v u(t) + c_h \lambda_m(t)) dt \rightarrow \min_u, \quad (10)$$

где c_v — удельная стоимость вакцины, c_h — удельная стоимость лечения больных манифестной формой, $\lambda_m(t) = ak_1 S(t)I(t)$, $t \in [0, T]$ — заболеваемость манифестной формой. Дополним (11) требованием (7).

Необходимо найти решение задачи (7,8,5,10).

Метод решения задачи

Для отыскания задачи (7,8,5,10) воспользуемся принципом максимума Понтрягина[3]. Составим Гамильтониан:

$$H(u) = -(c_v u + k_1 a S I c_h) + p_1(-a S I - c_s u) + p_2(a S I - m I). \quad (11)$$

Подинтегральное выражение из (8) входит со знаком минус в силу сформулированной задачи минимизации. Продифференцировав (11) по фазовым переменным $S(t)$ и $I(t)$ получим:

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dS} &= -k_1 a I c_h - p_1 a I + p_2 a I, \\ \frac{dH}{dI} &= -k_1 a S c_h - p_1 a S + p_2(a S - m), \end{aligned} \quad (12)$$

Приравнивая правые части полученных выражений к производным \dot{p}_1, \dot{p}_2 по времени с отрицательным знаком получим сопряженную систему:

$$\begin{aligned} \dot{p}_1 &= (k_1 c_h + p_1 - p_2) a I, \\ \dot{p}_2 &= (k_1 c_h + p_1 - p_2) a S + m p_2, \end{aligned} \quad (13)$$

Дифференцируя (11) по $u = u(t)$:

$$\frac{dH}{du} = -c_v - p_1 c_s \quad (14)$$

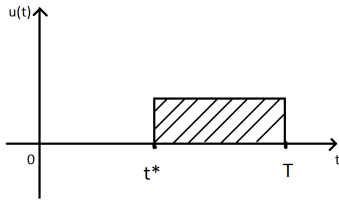
и приравнивая полученное выражение к нулю получаем:

$$p_1 = -\frac{c_v}{c_s}. \quad (15)$$

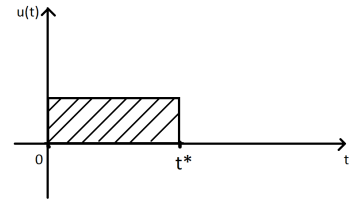
Производная Гаммильтониана по $u = u(t)$ меняет свой знак на противоположный [4], когда вектор-функция $p = (p_1, p_2)$, пересекает (12).

$$\begin{aligned} H(u) < 0, \quad p_1(t) > -\frac{c_v}{c_s}, \\ H(u) > 0, \quad p_1(t) < -\frac{c_v}{c_s}. \end{aligned} \quad (16)$$

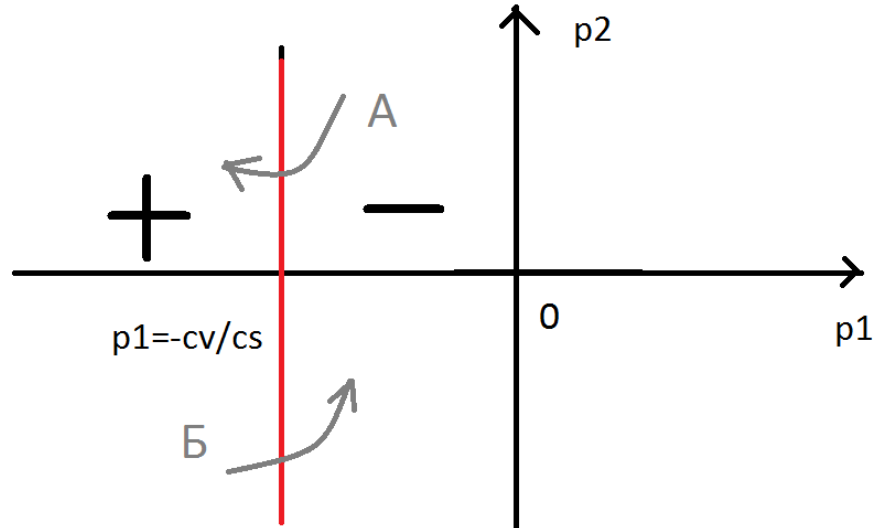
Решением задачи (7,8,5,10) в виде необходимо найти такие траектории $p = (p_1, p_2)$, что



Случай А.



Случай Б.



Численные эксперименты

Численное решение задачи (7,8,5,10) реализованно в прикладном пакете MATLAB. В каждом из последующих экспериментов некоторые, приведенные ниже начальные данные остаются неизменными: $S(0) = 990$, $I(0) = 10$, $R(0) = 0$; $c = \frac{1}{15}$, $k_1 = 0.5$, $c_v = 500$, $c_h = 4000$

Случай А

Рассмотрим несколько фазовых траекторий вблизи (14) для выбора области начальных значений вектор-функции $p(t) = (p_1, p_2)$. Варьируя начальные данные, получим необходимое значение времени t^* , определяющее момент начала вакцинации. Коэффициент заболеваемости примем $a_a = 0.000099$.

Далее приведены графики, отображающие изменения в группах восприимчивости.

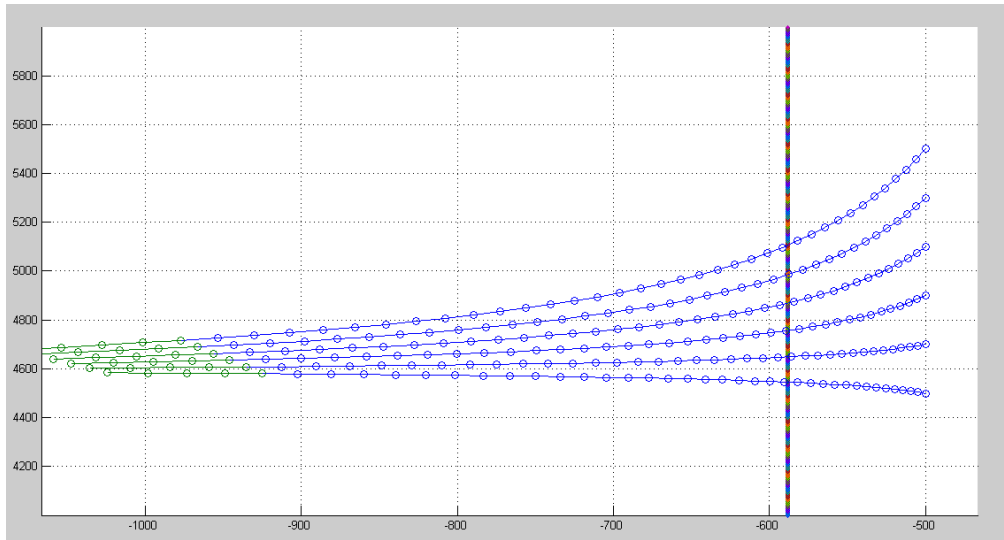


Рис. 1. Фазовый портрет для случая А.

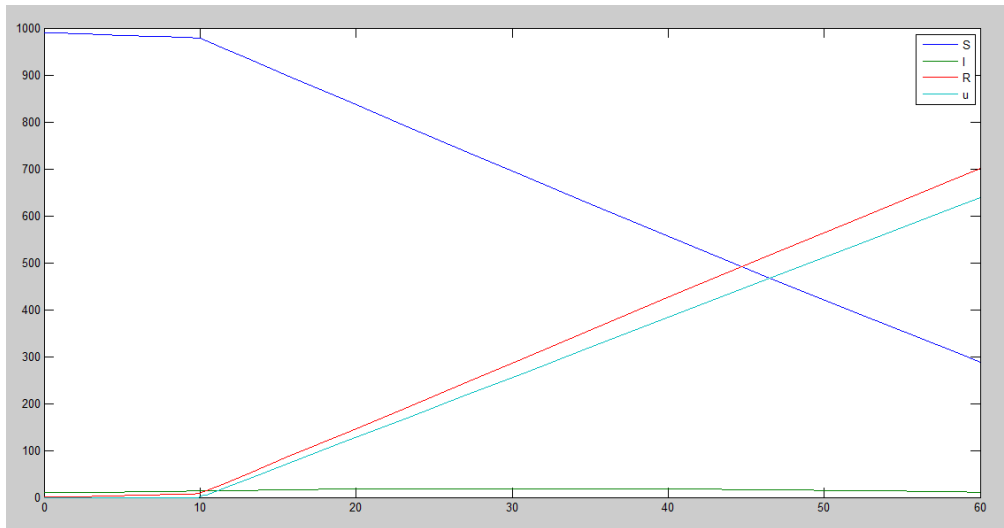


Рис. 2. Случай А: $c_s = 85\%$, $u = 15$.

$c_s, \%$	$m(u)$, тыс. р.	Момент переключения t^*	$R(T)$, тыс. ч.
0.95	384620	15.6533	700.5933
0.90	383200	12.9645	700.6901
0.85	381460	9.9386	700.5989

Случай А: $u = 15$.

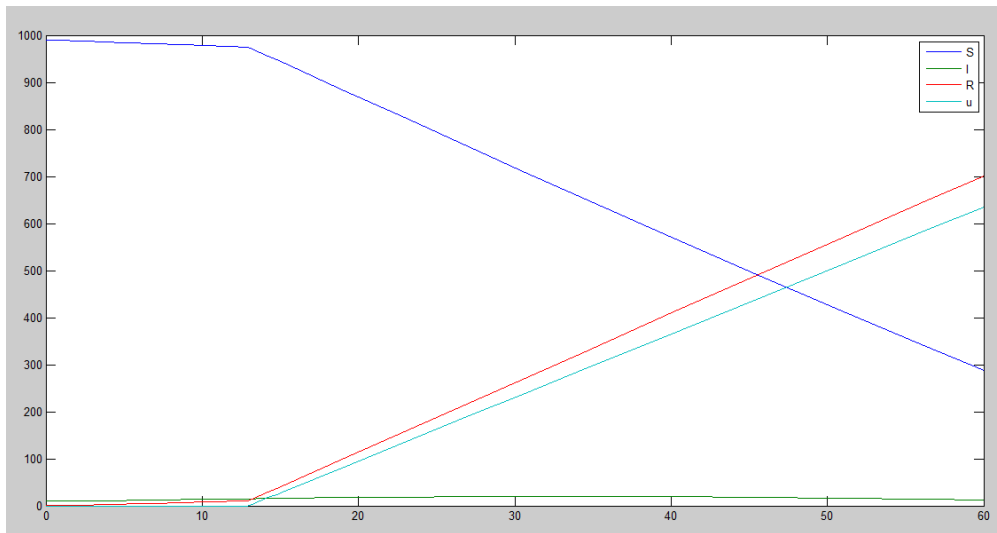


Рис. 3. Случай А: $c_s = 90\%$, $u = 15$.

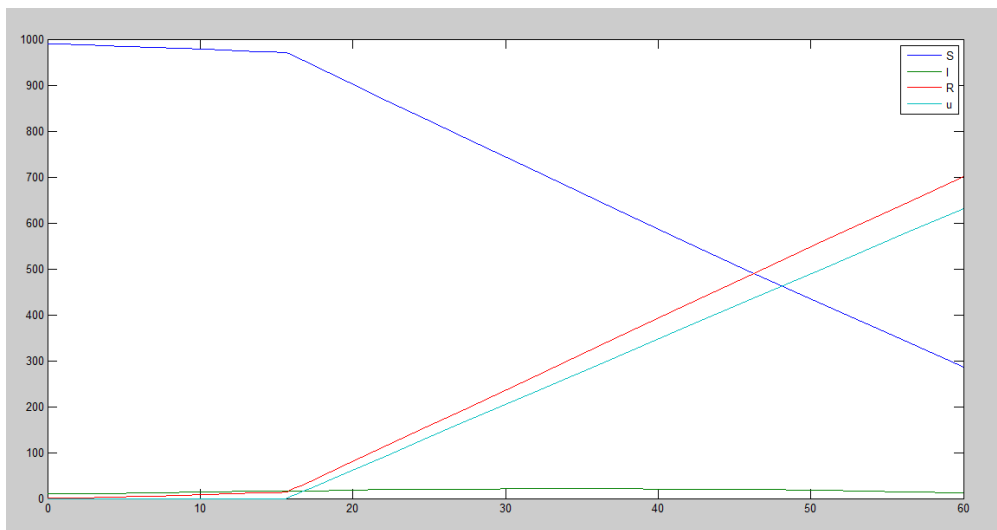


Рис. 4. Случай А: $c_s = 95\%$, $u = 15$.

$c_s, \%$	$m(u)$, тыс. р.	Момент переключения t^*	$R(T)$, тыс. ч.
0.95	399690	47.3253	700.7112
0.90	399420	46.6129	700.6264
0.85	399230	45.8092	700.7847

Случай А: $u = 50$

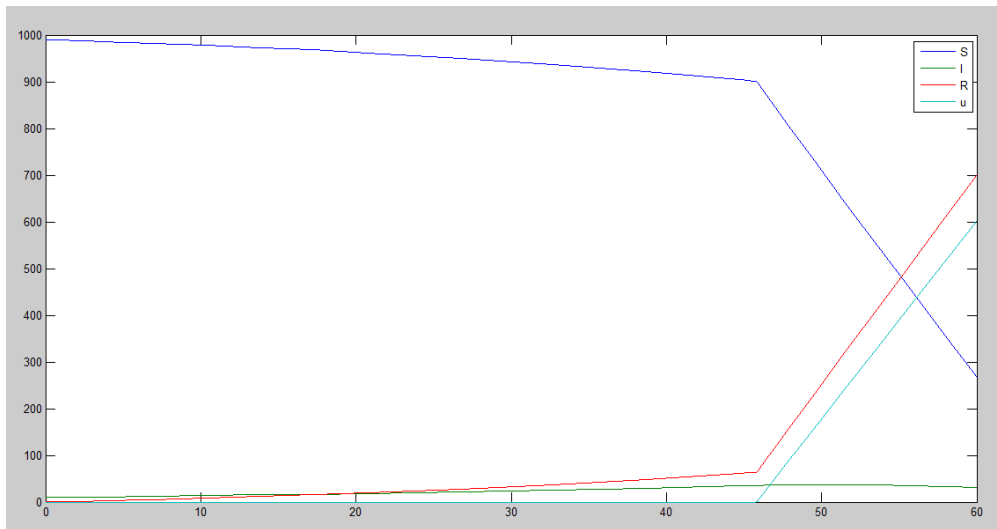


Рис. 5. Случай А: $c_s = 85\%$, $u = 50$.

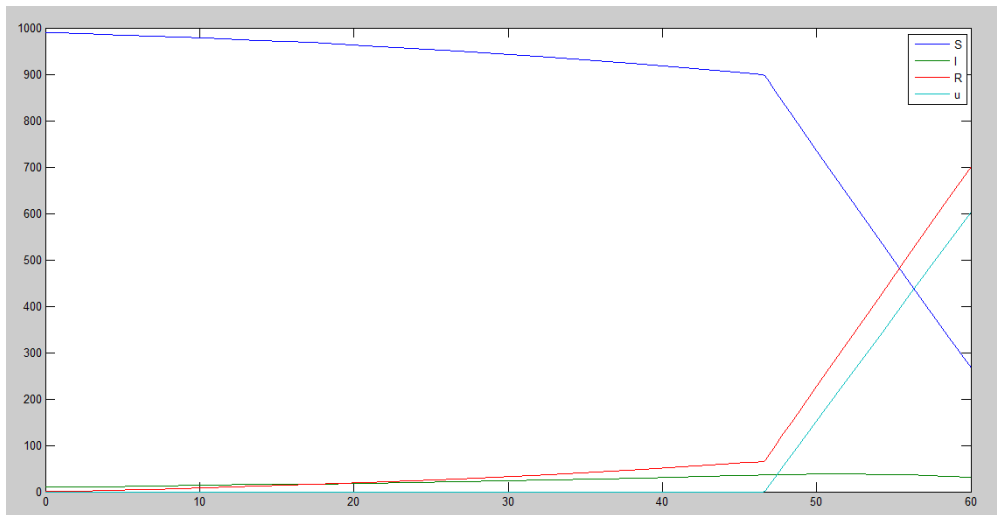


Рис. 6. Случай А: $c_s = 90\%$, $u = 50$.

Случай Б

Рассмотрим несколько фазовых траекторий вблизи (14) для выбора области начальных значений вектор-функции $p(t) = (p_1, p_2)$. Варьируя начальные данные, получим необходимое значение времени t^* , определяющее момент начала вакцинации. Коэффициент заболеваемости примем $a_a = 0.00012$.

Далее приведены графики, отображающие изменения в группах восприимчивости.

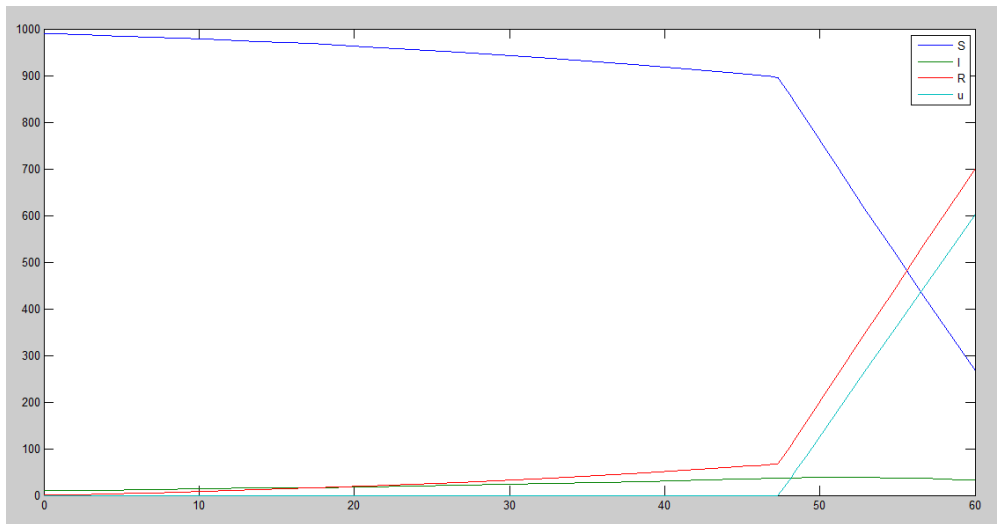


Рис. 7. Случай А: $c_s = 95\%$, $u = 50$.

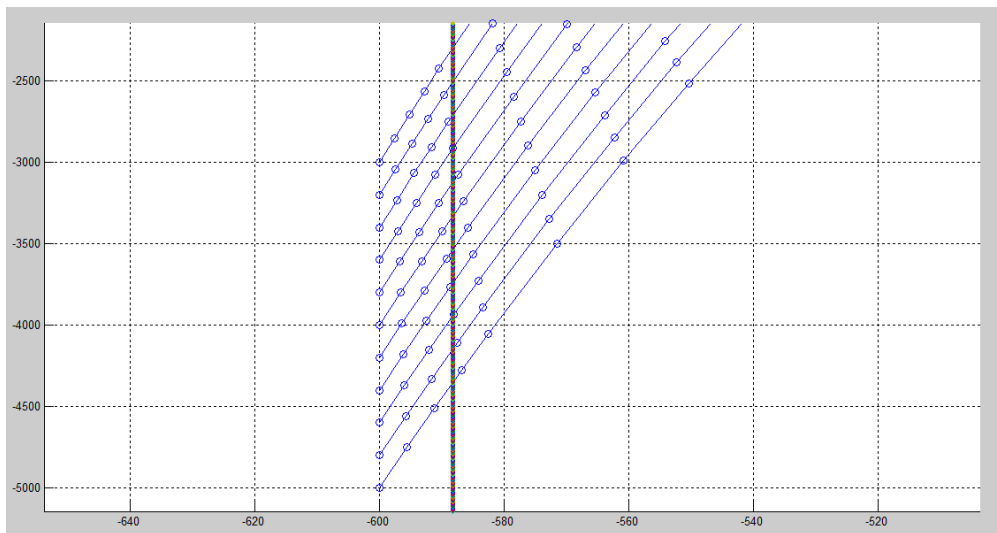


Рис. 8. Фазовый портрет для случая Б.

$c_s, \%$	$m(u)$, тыс. р.	Момент переключения t^*	$R(T)$, тыс. ч.
0.95	383660	44.8854с	702.6317
0.90	385020	47.1471	702.5429
0.85	385380	49.5566	700.1450

Случай Б: $u = 15$.

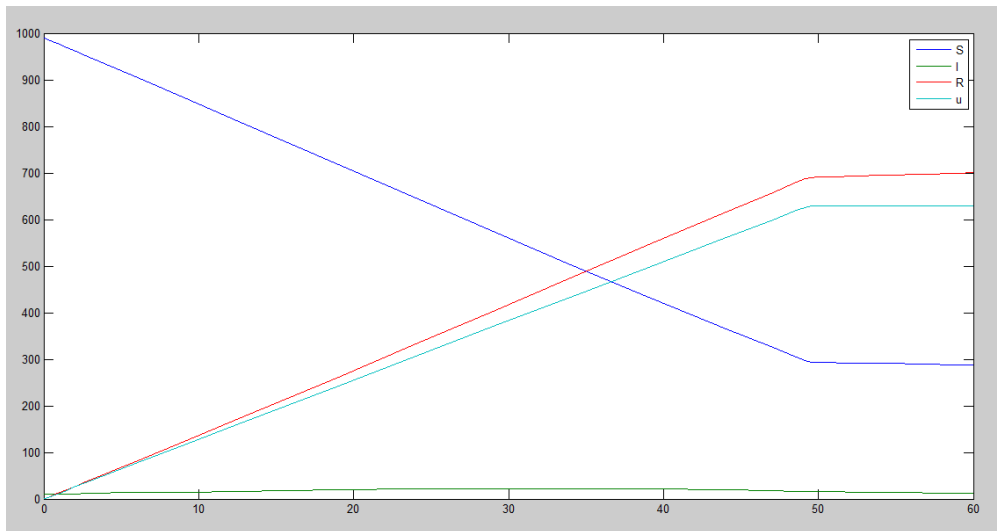


Рис. 9. Случай Б: $c_s = 85\%$, $u = 15$.

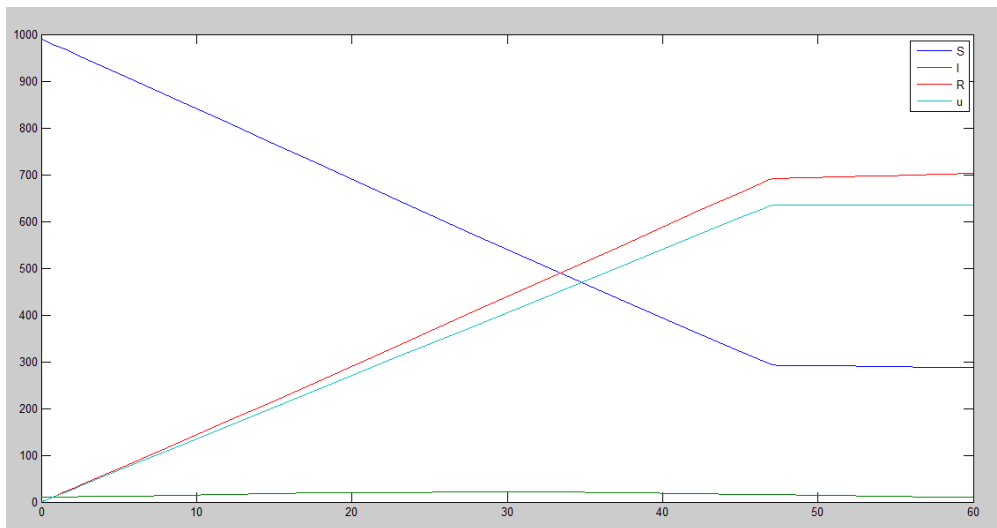


Рис. 10. Случай Б: $c_s = 90\%$, $u = 15$.

$c_s, \%$	$m(u)$, тыс. р.	Момент переключения t^*	$R(T)$, тыс. ч.
0.95	365300	14.1461	700.0297
0.90	366140	14.9247	701.0149
0.85	366560	15.7894	701.0317

Случай Б: $u = 50$.

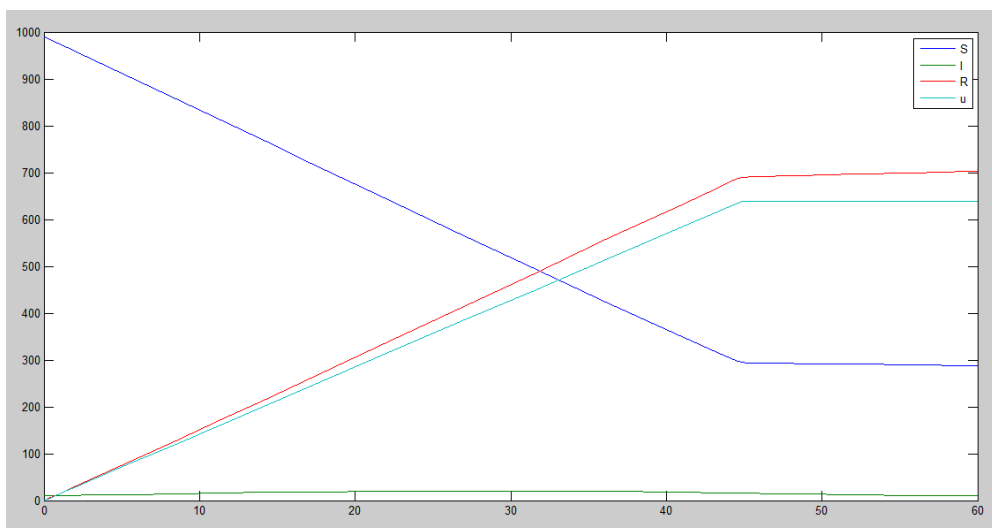


Рис. 11. Случай Б: $c_s = 95\%$, $u = 15$.

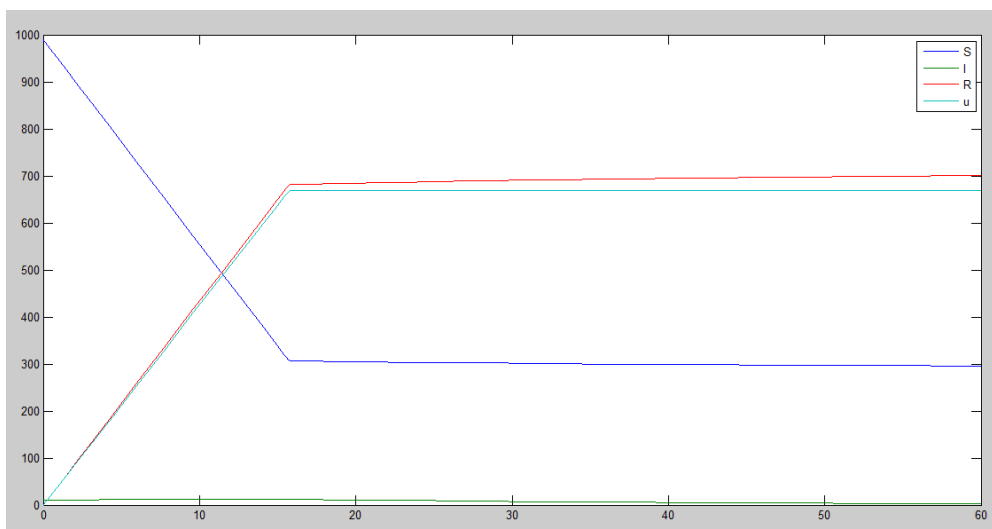


Рис. 12. Случай Б: $c_s = 85\%$, $u = 50$.

Заключение

В представленной работе было выполнено:

- 1) Построение модели развития эпидемического процесса среди населения с учетом бессимптомных носителей инфекции.
- 2) Предложен подход к реализации сформулированной задачи оптимизации.
- 3) Отражено влияние инapparантной формы заболевания гриппом на стоимость проведения профилактических мероприятий.

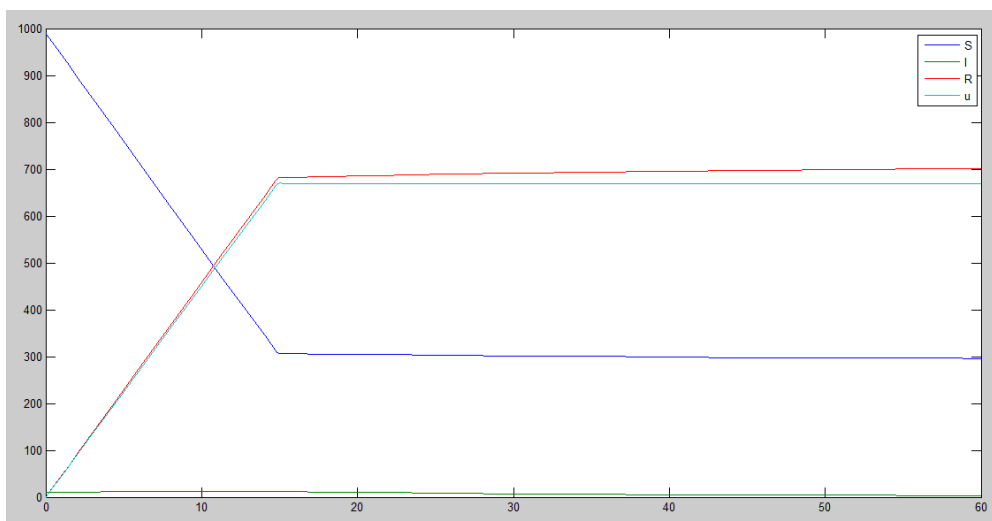


Рис. 13. Случай Б: $c_s = 90\%$, $u = 50$.

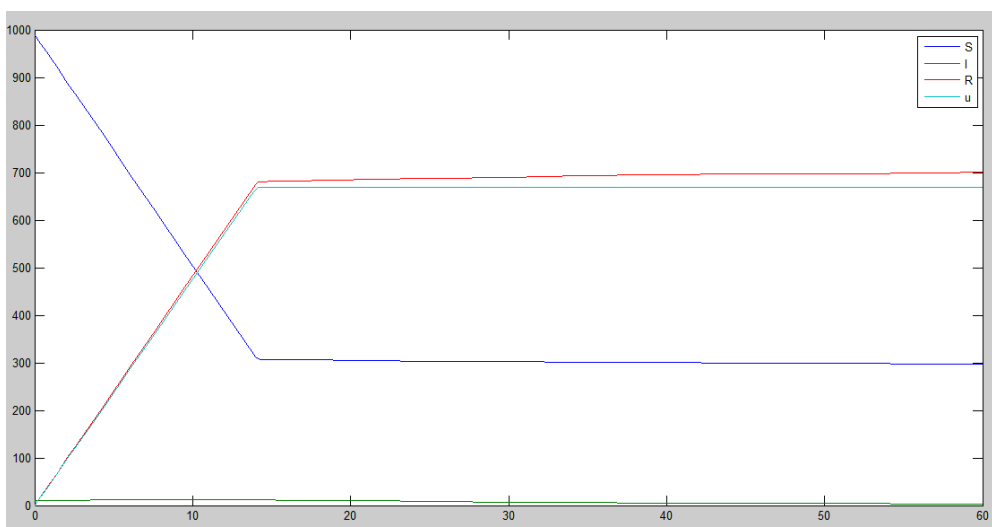


Рис. 14. Случай Б: $c_s = 95\%$, $u = 50$.

Список литературы

- [1] Житкова Е. М. Задачи оптимизации противоэпидемической профилактики с учетом особенностей сезонных подъемов заболеваемости ОРВИ: дис. канд. физ.-мат. наук: 05.13.18. СПб., 2009. 94 с.
- [2] Колесин И. Д., Губар Е. А., Житкова Е. М. Стратегии управления в медико-социальных системах: учеб. пособие. СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2014. 128 с.
- [3] Ногин В. Д. Введение в оптимальное управление. СПб.: «ЮТАС», 2008. 92 с.

- [4] Понтрягин Л. С. Принцип максимума в оптимальном управлении. 2-е изд. М.: Едиториал УРСС, 2004. 64 с.
- [5] Смородинцев А. А. Грипп и его профилактика. Л.: Медицина, 1984. 384 с.
- [6] Rnaldi F. Global stability results for epidemic models with latent period // IMA J. Math. Appl. Med. And Biol. 1990. V 7. № 2. P. 69-75.

Приложение

main.m

```

clear
global a;
global cs; global cv;
global key;
global ch;
global u; u=50;
ch=2000;
a=0.00012; T=[0 60];
t_win=-1;
cv=500;
cs=0.85;
key =-cv./cs;
R=700; q=1;
f=0;
for p1=-600:0.3:500
if f==1
break;
end;
q=q+1;
[1,Z]=ode15s('model',T, [990 10 p1 4700 0 0 0]);
disp(q);
if Z(length(Z),5)>=R
for i=1:1:length(Z)
disp(i);
if Z(i,3)<=key
t_win=l(i);

```

```

f=1;
break;
end;

end;
end;
end;
disp(Z(length(Z),5));
cost=Z(length(Z),6).*500+Z(length(Z),7).*2000;
disp(cost);
plot(1,Z(:,[1,2,5,6]));
legend('S','I','R','u');
disp(t_win);

```

phase.m

```

function xdot = phase (t,x)
global a;
xdot = [-a.*x(1).*x(2);
a.*x(1).*x(2) - 1/15.*x(2);
];
end

```

virul.m

```

global a_t;
function vir = virul (s0,i0, s1)
vir_temp=0;
T=[0,60];
for i=0.00001:0.000001:0.0001
a_t=i;
[n,Y]=ode45('model3',T, [s0 i0]);
if Y(length(Y),1)<s1
vir_temp=Y(n,1);
end;
end;
vir=vir_temp;
end

```

basic model


```

function xdot = basic_model (t,x)
global a_t;
xdot = [-a_t.*x(1).*x(2);
a_t.*x(1).*x(2) - 1/15.*x(2);
]
end

```

phase syst.m

```

function xdot = phase_syst (t,x)
global a;
global ch;
xdot = [-a.*x(1).*x(2);
a.*x(1).*x(2) - 1/15.*x(2);
a.*x(2).*(ch + x(3)-x(4));
a.*x(1).*(ch + x(3)-x(4)) + x(4).*1/15;
];
end

```

main vir.m

```

global a_t;
for i=0.000001:0.000001:0.001
Y=[];
n=[];
a_t=i;
T=[0 60];
[n,Y]=ode45('basic_model',T,[990 10 ]);
if Y(length(Y),1)<700
a=i; break;
end;
end;
plot(n,Y);
disp (a);

```

main phase.m

```

clear;
global a;
global cv;
global cs;

```

```

global ch;
global key;
ch=2000; cv=500; cs=0.95;
a=0.00012;
T=[0 60];
grid on
hold on
opt=odeset('OutputSel',[3 4], 'OutputFcn', 'odephas2');
for p1=-5000:200:-3000
[n,Y]=ode45('phase_syst',T, [1000 10 -600 p1 ],opt);
end;
y=-7000:2:000;
x=key;
plot(x,y,'LineWidth',10,'Marker','.');

```

model.m

```

function xdot2 = model (t, x)
global a;
global cv;
global cs;
global ch; global key;
global u;
if x(3)<=key
xdot2 = [-a.*x(1).*x(2);
a.*x(1).*x(2) - 1/15.*x(2);
a.*x(2).*(ch + x(3)-x(4));
a.*x(1).*(ch + x(3)-x(4)) + x(4).*1/15;
1/15.*x(2);
0;
0.5.*x(2).*1/15;
];
else
xdot2 = [-a.*x(1).*x(2) - u.*cs;
a.*x(1).*x(2) - 1/15.*x(2);
a.*x(2).*(ch + x(3)-x(4));
a.*x(1).*(ch + x(3)-x(4)) + x(4).*1/15;
1/15.*x(2) + u.*cs;
u.*cs;
0.5.*x(2).*1/15;
];

```

```
end;  
end
```