

УДК 617.092

## КОМПАРТМЕНТНІ МОДЕЛІ РОЗВИТКУ ЕПІДЕМІЙ ГРИПУ З УРАХУВАННЯМ ДОЕПІДЕМІЧНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ ТА ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

**В.П. Марценюк, Н.В. Цяпа, О.М. Кучвара, І.Є. Андрущак**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

В роботі представлено компартментні моделі грипу з врахуванням доепідемічної вакцинації та противірусного лікування.

**Ключові слова:** епідемія грипу, компартментна модель.

## КОМПАРТМЕНТНЫЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЙ ГРИППА С УЧЕТОМ ДОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**В.П. Марценюк, Н.В. Цяпа, О.М. Кучвара, И.Е. Андрущак**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского*

В работе представлены компартментные модели гриппа с учетом доэпидемической ситуации и противовирусного лечения.

**Ключевые слова:** эпидемия гриппа, компартментные модели.

## THE COMPARTMENTAL MODELS OF DEVELOPMENT OF INFLUENZA EPIDEMIC TAKING INTO CONSIDERATION PRE-EPIDEMIC VACCINATION AND ANTIVIRAL TREATMENT

**V.P. Martseniuk, N.V. Tsiapa, O.M. Kuchvara, I.Ye. Andrushchak**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

In the work the compartmental models of influenza taking into consideration pre-epidemic vaccination and antiviral treatment have been presented.

**Key words:** influenza epidemic, compartmental models.

**Вступ.** Грип спричиняє більше смертельних наслідків, ніж усі інші гострі респіраторні захворювання, разом узяті. Щорічні сезонні епідемії забирають близько 500 тисяч життів кожного року. Впродовж двадцятого століття було три пандемії грипу. За оцінками ВООЗ, внаслідок пандемії 1918 року померло 40-50 млн осіб, в 1957 році - 2 млн осіб, в 1968 - 1 млн осіб [1]. На сьогодні ми є свідками поширення нового небезпечного штаму вірусу А(Н1N1). Усе це спричиняє жвавий інтерес до моделювання поширення грипу і порівняння результатів можливих стратегій керування епідеміями [1, 2].

Вакцини розроблено для щорічних сезонних епідемій. Проте штами грипу швидко мутують і щороку доводиться аналізувати, який із штамів найімовірніше повинен поширитися [1]. Вакцини розробляються для захисту від трьох штамів, які вважаються найбільш небезпечними. Однак, якщо з'являється штам, який суттєво відрізняється від вже відомих, то вакцина забезпечить дуже малий або взагалі не

© В.П. Марценюк, Н.В. Цяпа, О.М. Кучвара, І.Є. Андрущак

надасть жодного захисту. В такому випадку виникає загроза пандемії. Оскільки потрібно принаймні 6 місяців для розробки вакцини для захисту від нового штаму, то неможливо мати готову вакцину на початковому етапі розвитку пандемії. Розроблені противірусні лікарські препарати для лікування пандемічного грипу, і вони можуть мати певне профілактичне призначення також, однак така дія матиме ефект лише при постійному противірусному лікуванні.

Для опису спалахів грипу можуть використовуватися різні види моделей. Багато рішень з питань боротьби з можливими пандеміями грипу ґрунтуються на побудові контактної мережі популяції і аналізі поширення захворювання на основі такої мережі. Такий аналіз складається з величезної кількості стохастичних моделей, що вимагає серйозних обчислювальних можливостей.

Наш підхід полягає в тому, що на початкових етапах більш прийнятними є простіші моделі - доти, поки не

буде отримано достатньо даних для покращення оцінок параметрів. Складніші моделі вимагають більше параметрів, і ми вважаємо, що складність моделі повинна залежати від кількості та надійності даних. Отже, наш підхід полягає у виборі простої моделі спочатку та додаванні до неї згодом більшої кількості нових структур.

Метою даної роботи є запропонувати основні компартментні моделі опису епідемії грипу з врахуванням вакцинації та противірусного лікування.

Спочатку буде запропоновано просту компартментну модель поширення грипу, до якої потім буде додано доепідемічну вакцинацію та лікування під час епідемії. При цьому буде розроблено компартментні моделі з більшою кількістю структур і буде порівняно їх прогнози з прогнозами спрощеної моделі.

### Основна модель грипу

Оскільки епідемія грипу переважно виникає і поширюється протягом кількох місяців, то ми не включаємо в нашу модель демографічні явища (народжуваність і природна смертність). Вихідною є SIR-епідемічна модель, описана в роботі [2]. Два аспекти грипу, які легко додати до моделі, будуть наступними:

- інкубаційний період між інфікуванням і проявом симптомів;
- в значній частці людей, які були інфіковані, ніколи не проявляться симптоми, але впродовж асимптоматичного періоду вони матимуть певну інфікованість і згодом одужають, перейшовши до компартменту тих, що одужали [11].

Отже, модель повинна включати компартменти:  $S$  (сприйнятливі),  $L$  (латентні),  $I$  (інфіковані),  $A$  (асимптоматичні),  $R$  (одужалі).

Пропонуючи наступну модель ми робимо такі припущення.

1. Існує мала кількість  $I_0$  початково інфікованих в популяції із сумарним обсягом  $K$ .
2. Число контактів в одиницю часу на одну особу є

сталого  $\beta$  в межах загальної популяції обсягом  $N$ .

3. Латентні особи ( $L$ ) не є інфікованими.

4. Частка латентних осіб переходить до компартменту інфікованих із швидкістю  $\kappa$ , тоді як усі решта переходять безпосередньо до компартменту асимптоматично інфікованих ( $A$ ) також із швидкістю  $\kappa$ .

5. Інфіковані ( $I$ ) залишають компартмент інфікованих із швидкістю  $a$ . При цьому частка з них одужує і переходить в компартмент тих, що одужали ( $R$ ), а решта помирають від інфекції.

6. Асимптоматики мають інфікованість, яка зменшується з множником 5. Вони переходять до компартменту тих, що одужали, з швидкістю

На основі таких припущень отримуємо модель

$$\begin{aligned} S' &= -S\beta(I + \delta A), \\ L' &= S\beta(I + \delta A) - \kappa L, \\ I' &= \kappa L - \alpha I, \\ A' &= (1 - p)\kappa L - \eta A, \\ R' &= f\alpha I + \eta A, \\ N' &= -(1 - f)\alpha I, \end{aligned} \quad (1)$$

з початковими умовами

$$S(0) = S_0, L(0) = 0, I(0) = I_0, A(0) = 0, R(0) = 0, N(0) = S_0 + I_0 = K.$$

В даній моделі можна видалити одну змінну, оскільки  $N = S + L + I + A + R$ . Переважно видаляють змінну  $N$ . Можна показати, що модель є коректною в сенсі, що всі змінні залишаються невід'ємними при  $0 \leq t < \infty$ . Блок-схему моделі (1) показано на рисунку 1. Модель (1) - це найпростіший можливий опис грипу при умові, що існує асимптоматичне інфікування. Виникає питання, чи достатньо точним є такий опис, щоб співпадати з реальними прогнозами в практичному застосуванні, відповідь на яке буде дана в подальших експериментальних дослідженнях.

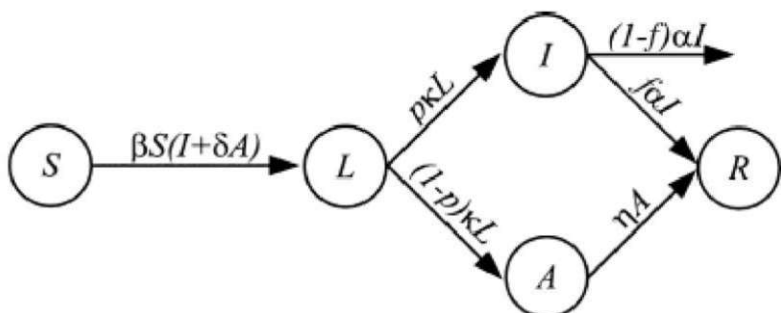


Рис. 1. Блок-схема моделі грипу.

Модель (1) може бути адаптована для опису управлінських стратегій у випадку як щорічних сезонних епідемій, так і пандемій.

### Модель вакцинації

Для подолання щорічних сезонних епідемій грипу існує програма вакцинації перед початком «сезону грипу». Кожного року вакцина виготовляється з метою захисту від трьох штамів грипу, які вважаються

найбільш небезпечними в наступному сезоні. Ми сформулюємо модель, додаючи вакцинацію до моделі (1), припускаючи, що вакцинація зменшує сприйнятливість (ймовірність інфікування, якщо був контакт з інфікованим членом популяції). До того ж, ми припускаємо, що провакциновані особи, які отримали інфекцію, менш імовірно її переносять, більш імовірно не проявляють симптомів, ймовірно, що одужують набагато швидше, ніж непровакциновані.

Такі припущення вимагають від нас ввести додаткові компартменти в модель, для того, щоб простежити за провакцинованими особами через усі стадії інфікування. Ми використовуємо класи  $S, L, I, A, R$ , як і раніше, та вводимо класи  $S_T$  - клас провакцинованих сприйнятливих,  $L_T$  - клас провакцинованих латентних осіб,  $I_T$  - клас провакцинованих інфікованих та  $A_T$  - клас провакцинованих асимптоматиків. Додатково до припущень, зроблених в моделі (1), ми також припускаємо наступне.

1. Частина популяції вакцинується перед спалахом захворювання, і провакциновані особи мають сприйнятливості до захворювання, зменшену на множник  $\sigma_S$ .

2. Існує зменшення  $\sigma_I$  та  $\sigma_A$  відповідно в інфікованості серед класів  $I_T$  та  $A_T$ . Природно припустити,  $\sigma_I < 1, \sigma_A < 1$ .

3. Швидкості вибування з  $L_T, I_T, A_T \in \kappa_T, \alpha_T, \eta_T$  відповідно. Природно припустити, що  $\kappa \leq \kappa_T, \alpha \leq \alpha_T, \eta \leq \eta_T$ .

4. Частиці осіб, що одужують після захворювання, коли вони покидають класи  $I$  та  $I_T$ , становлять  $f$  та  $f_T$  відповідно. Природно припускаємо, що  $f < f_T$ .

5. Вакцинація зменшує частку латентних осіб, які набувають симптомів з множником  $\tau$ , де  $0 \leq \tau \leq 1$ .

Для зручності ми вводимо позначення:

$$Q = I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta \sigma_A A_T.$$

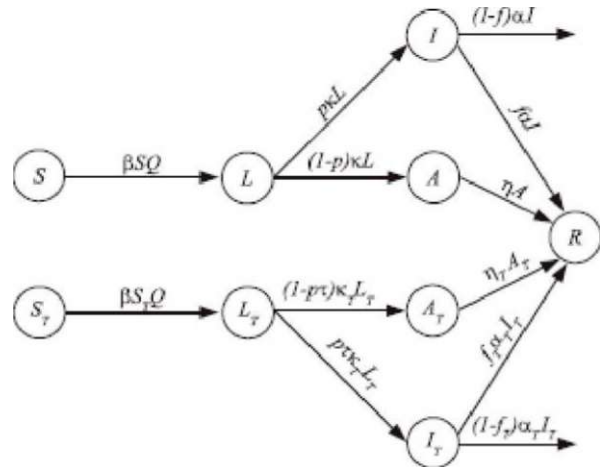
Остаточна модель має вигляд

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S Q, \\ S_T' &= -\beta \sigma_S S_T Q, \\ L' &= \beta S Q - \kappa L, \\ L_T' &= \beta \sigma_S S_T Q - \kappa_T L_T, \\ I' &= p \kappa L - \alpha I, \\ I_T' &= \tau p \kappa_T L_T - \alpha_T I_T, \\ A' &= (1-p) \kappa L - \eta A, \\ A_T' &= (1-p\tau) \kappa_T L_T - \eta_T A_T, \\ R' &= f \alpha I + f_T \alpha_T I_T + \eta A + \eta_T A_T \\ N' &= -(1-f) \alpha I - (1-f_T) \alpha_T I_T \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} S(0) &= (1-\gamma) S_0, S_T(0) = \gamma S_0, I(0) = I_0, N(0) = S_0 + I_0, \\ L(0) &= L_T(0) = I_T(0) = A(0) = A_T(0) = 0 \end{aligned}$$

відповідають доепідемічній вакцинації частки  $\gamma$  популяції.

Знову ж, в моделі для зручності використовуватиметься змінна  $N$ , а не  $R$ , тому що  $R = N - S - L - I - A - S_T - L_T - I_T - A_T$ . На рисунку 2 наведено блок-схему моделі (2).



ме 2. Блок-схема моделі вакцинації.

### Модель противірусного лікування

Якщо ж для даного штаму грипу немає жодної вакцини, то можливо спробувати застосувати противірусне лікування. Однак противірусне лікування дійсно створить захист тільки доти, поки воно триватиме. До того ж, противірусні препарати в недостатній кількості та дорогі, а лікування популяції, достатньої для контролю епідемії, може виявитися нездійсненним. Стратегія лікування, націлена переважно на людей, які вже інфіковані і які вже контактували з інфікованими в момент спалаху епідемії, може бути найприйнятнішим підходом. Це вимагає моделі з швидкостями лікування для латентних, інфікованих та асимптоматично інфікованих осіб популяції. Таку модель ми побудуємо на структурі, використаній для вакцинації (2).

Противірусні препарати мають дію, подібну до вакцин, що полягає в зменшенні сприйнятливості до інфекції та зменшенні інфікованості. Однак вони є менш ефективними, ніж добре підібрана вакцина.

Лікування може надаватися інфікованим пацієнтам із встановленим діагнозом. До того ж, можна лікувати осіб, які контактували з інфікованими, і вважається, що вже самі є інфікованими. Це моделюється лікуванням латентних осіб. На практиці, деякі з тих осіб, що контактували з інфікованими і пролікувалися, насправді залишилися сприйнятливими, але в даній

моделі ми цим нехтуємо. Хоча ми припускаємо лікування асимптоматиків в цій моделі, це практично неймовірно здійснити, і ми описуватимемо модель, припускаючи, що  $\phi_A = \theta_A = 0$ . Однак, для загального випадку ми залишаємо можливість протівірусного лікування для асимптоматиків в цій моделі.

Якщо лікування надається лише інфікованим, то компартменти  $L_T A_T$  є порожніми і можуть бути опущеними в моделі.

Ми додаємо до моделі (2) протівірусне лікування латентних, інфікованих і асимптоматично інфікованих осіб популяції, але ми не розглядаємо клас попередньо вакцинованих. Додатково до попередньо зроблених припущень ми припускаємо наступне.

1. Існує швидкість лікування  $\phi_L$  в класі  $L$  і швидкість  $\theta_L$  повернення з  $L_T$  до  $L$ , швидкість лікування  $\phi_I$  в класі  $I$  і швидкість  $\theta_I$  повернення з  $I_T$  до  $I$ , швидкість лікування  $\phi_A$  в класі  $A$  і швидкість  $\theta_A$  повернення з  $A_T$  до  $A$ .

Остаточна модель має вигляд:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SQ, \\ L' &= \beta SQ - \kappa L - \phi_L L + \theta_L L_T, \\ L_T' &= -\kappa_T L_T + \phi_L L - \theta_L L_T, \\ I' &= p\kappa L - \alpha I - \phi_I I + \theta_I I_T, \\ I_T' &= p\tau\kappa_T L_T - \alpha_T I_T + \phi_I I - \theta_I I_T, \\ A' &= (1-p)\kappa L - \eta A - \phi_A A + \theta_A A_T, \\ A_T' &= (1-p\tau)\kappa_T L_T - \eta_T A_T + \phi_A A - \theta_A A_T, \\ N' &= -(1-f)\alpha I - (1-f_T)\alpha_T I_T \end{aligned}$$

з позначенням  $Q$  таким самим, як в моделі (2). Початковими умовами є

$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, L(0) = L_T(0) = I_T(0) = A(0) = A_T(0) = 0, N(0) = S_0 + I_0$$

Блок-схема моделі (3) показана на рисунку 3.

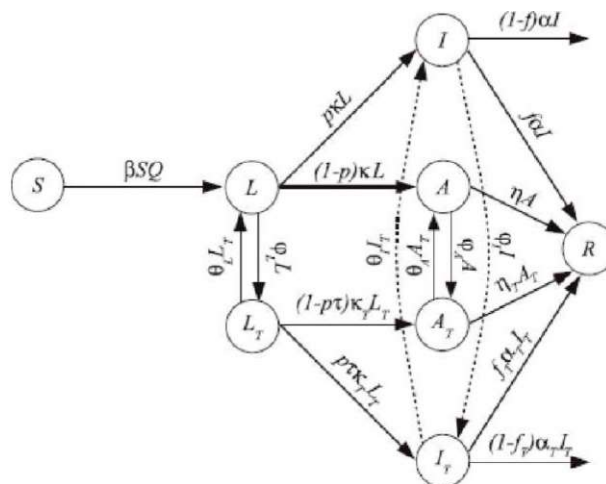


Рис. 3. Блок-схема моделі лікування.

**Висновки.** 1. В роботі запропоновано підхід до побудови моделей епідемії грипу на основі компартментного підходу. Використання даного підходу виправдане на початкових етапах прогнозування розвитку епідемії при недостатній кількості недостатньо надійних даних, тобто в умовах невизначеності.

2. Компартментні моделі, запропоновані в даній роботі, можуть бути використані для прогнозування ефективності доепідемічної вакцинації та протівірусного лікування.

3. В даній роботі робилося припущення, що швидкості переходу між класами є пропорційними до розміру компартментів. Це еквівалентно до припущення про від'ємний експоненціальний розподіл по часу в компартментах. Припущення про більш реалістичні розподіли призводять до складніших моделей, які формулюються через інтегральні та інтегро-диференціальні рівняння. Важливим для подальших досліджень залишається питання, чи такі моделі, які є складнішими для аналізу, дадуть більш точну інформацію.

## Література

1. Андрейчин М. А. Проблемы грипу А/Н1N1: минуле і сучасність // М. А. Андрейчин, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. - №4. - 2009. - С. 5-19.  
2. Марценюк В.П. Інформаційно-статистичний підхід до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання на прикладі епідемії ГРЗ в період жовтень-листопад 2009

року в Тернопільській області [Марценюк В.П., Цяпа Н.В., Кашуба М.О., Кучвара О.М.] // Інфекційні хвороби. - №4, -2009. - С. 50-59.

3. I.M. Longini, M.E. Halloran, A. Nizam & Y Yang, Containing pandemic influenza with antiviral agents, Am. J. Epidem. 159, 623-633 (2004)