

УДК 519.6+614.44

DOI: 10.15827/2311-6749.16.3.3

## АЛГОРИТМ ОПТИМИЗАЦИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ С МЕДИЦИНСКИМ КРИТЕРИЕМ КАЧЕСТВА

И.Д. Колесин, д.ф.-м.н., профессор, [kolesin\\_id@mail.ru](mailto:kolesin_id@mail.ru); Д.С. Федорова, студентка;

М.С. Мишнев, студент

(Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетская наб., 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия)

**Аннотация.** Разработан алгоритм для определения оптимального момента начала противогриппозной вакцинации с учетом естественно протекающего бессимптомного инфицирования. Критерием оптимальности является минимум общего негативного эффекта вакцинации и бессимптомной иммунизации при заданном позитивном эффекте. Для оптимизации используется принцип максимума Понтрягина.

**Ключевые слова:** вакцинация, оптимизация, алгоритм.

Историю развития сети Интернет можно уложить в несколько этапов, обладающих собственными Ежегодно проводимая противогриппозная вакцинация населения требует значительных затрат. В связи с этим большинство алгоритмов по оптимизации режима вакцинации исходит из экономических соображений. Однако не менее важной является медицинская сторона. Особенность ее учета состоит в том, что противогриппозная вакцинация сопровождается бессимптомной иммунизацией, вносящей свой вклад в прирост коллективного иммунитета [1]. Той и другой свойственны как позитивный, так и негативный эффекты. Под позитивным эффектом понимается прирост числа лиц с нормальным уровнем иммунитета, а под негативным – прирост числа лиц с избыточным и недостаточным уровнем. Разные доли этих приростов (зависящие от скорости и длительности накопления лиц с разными уровнями иммунитета) приводят к необходимости найти такие параметры вакцинации, которые минимизируют негативные эффекты при заданном позитивном. Дело осложняется тем, что сезонная динамика возбудителя (от которой зависят эти эффекты) непостоянна, то есть в разные годы меняется по уровню и времени начала. Поэтому проведение вакцинации «плавает» в пределах трех осенних месяцев. Слишком раннее ее начало уменьшает долю естественного прироста коллективного иммунитета (за счет бессимптомных инфекций), а слишком позднее уменьшает возможность достижения его нужного уровня (и к тому же грозит ростом клинически выраженных форм). Поэтому отыскание оптимального момента начала вакцинации важно и в экономическом, и в медицинском смыслах. В данной статье, в отличие от экономической направленности [2], описывается алгоритм оптимизации в медицинском смысле, причем, в отличие от алгоритма с двойным режимом вакцинации и фиксированным моментом начала [3], строится алгоритм для однократной вакцинации с «плавающим» началом.

Система дифференциальных уравнений, описывающих изменение трех компонент коллективного иммунитета (нормальной, избыточной, недостаточной) при совместном действии вакцинной и естественной иммунизации имеет вид

$$\begin{aligned} dS/dt &= -u - a_s I_e, \quad dI_v/dt = u - \beta_v I_v, \quad dI_e/dt = a_s I_e - \beta_e I_e, \\ dR/dt &= k\beta_v I_v + \mu\beta_e I_e, \quad dR^+/dt = k^+\beta_v I_v + \mu^+\beta_e I_e, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $S$  – число лиц, восприимчивых к гриппу;  $I_e$  – число лиц, инфицированных естественно,  $I_v$  – искусственно (путем вакцинации);  $R$ ,  $R^+$  – соответственно прирост числа лиц с недостаточным уровнем антител, нормальным и избыточным;  $k$ ,  $k^+$  – доли приобретающих эти уровни искусственно,  $\mu^-$ ,  $\mu^+$  – естественно ( $\mu^+ = 0$ );  $u$  – интенсивность вакцинации (число вакцинируемых за день);  $a_s I_e$  – интенсивность естественной иммунизации (число естественно иммунизируемых за день);  $a_s$  – эмпирический коэффициент, определяемый числом восприимчивых и активностью возбудителя;  $\beta_v = 1/T_v$ ,  $\beta_e = 1/T_e$ ,  $T_v$  и  $T_e$  – характерные длительности поствакцинной и инаппарантной инфекции. Полагаем, что частота клинически выраженных форм инфекции крайне мала в этот период и ею можно пренебречь. Момент начала вакцинации ( $t = t^*$ ) будем отсчитывать от условно заданного начального момента времени ( $t = 0$ ); в качестве такого момента избираем 1 октября. Пусть вакцинация должна заканчиваться к моменту времени  $t = T$  [4].

Дополним систему (1) медицинским критерием качества, требуя суммарное число избыточных и недостаточных исходов иммунизации минимальным:

$$R(T, u) + R^+(T, u) \rightarrow \min, \quad u \in U. \quad (2)$$

В качестве ограничения потребуем достижение к моменту  $T$  нужного числа нормальных исходов совместной иммунизации:

$$R(T, u) = R^*. \quad (3)$$

Решение задачи (1)–(3) будем искать, используя принцип максимума Понтрягина [5].

Составим гамильтониан:

$$H(u, I_e, I_v) = -(k^+ \beta_v I_v + k^- \beta_v I_v + \mu^- \beta_e I_e) + P_1(u - \beta_v I_v) + P_2(a_s I_e - \beta_e I_e),$$

и найдем его частные производные по  $I_e$  и  $I_v$ :

$$\partial H / \partial I_v = -\beta_v (k^+ + k^-) - \beta_v P_1; \quad \partial H / \partial I_e = -\mu^- \beta_e + P_2(a_s - \beta_e).$$

Введем сопряженную систему:

$$dP_1/dt = \beta_v P_1 + (k^+ + k^-) \beta_v,$$

$$dP_2/dt = -P_2(a_s - \beta_e) + \mu^- \beta_e.$$

Начальные значения  $P_1(0)$ ,  $P_2(0)$  отыскиваются исходя из условий трансверсальности  $P_i(0)P_i'(0) < 0$  ( $i = 1, 2$ ) и условия (3).

Представим нормальную компоненту коллективного иммунитета в виде суммы двух составляющих, из которых одна соответствует естественному (бессимптомному) вкладу, другая – вакцинному:

$$R(T) = R_e(T) + R_v(T).$$

Так как задаваемая величина  $R^*$  не должна превышать сумму этих двух компонент ( $R^* \leq R_e(T) + R_v(T)$ ), необходимо дать оценки величинам  $R_e(T)$ ,  $R_v(T)$ .

При реальном соотношении  $\beta_e = \beta_v = \beta$  имеем:

$$R_e(T) = I_e^0 (\beta / (a_s - \beta)) (\exp(a_s - \beta)T - 1), \quad a_s \neq \beta,$$

$$R_v(T) = ku[(T - t^*) + (\exp(-\beta(T - t^*)) - 1)/\beta], \quad 0 < t^* < T,$$

Для случая  $a_s - \beta < 0$  получим:

$$0 < R_e(T) < I_e^0 \beta / (a_s - \beta), \quad 0 < R_v(T) < kuT \quad (4)$$

$$R^* < I_e^0 \beta / (a_s - \beta) + kuT,$$

а для случая  $a_s - \beta > 0$ :

$$R^* < I_e^0 \beta (\exp((a_s - \beta)T) - 1) / (a_s - \beta) + kuT. \quad (5)$$

Настройка программы начинается с вычисления коэффициента  $a_s$ , определяемого числом восприимчивых и среднестатистической активностью возбудителя в начале сезона (сентябрь–октябрь). Так как рост активности протекает на спаде числа восприимчивых, то величина  $a_s$  в первом приближении может считаться постоянной. Ее находим из уравнения

$$\Delta I_e = (a_s I_e - \beta I_e) \Delta t,$$

где  $\Delta I_e$  – прирост числа естественно (бессимптомно) инфицированных за время  $\Delta t = 1$ . Этот прирост соизмеряется с приростом заболеваемости в соотношении 1:1 [6]. Ежедневное наблюдение за суточной заболеваемостью и использование соотношения 1:1 между клиническими и бессимптомными исходами позволяет выделить тренд, необходимый для определения  $\Delta I_e$ . В разные годы он может быть разным. Кроме того, и начальная величина  $I_e(0)$  может быть разной. Так как  $I_e(0)$  в значительной мере зависит от активности возбудителя [7], она определяется по результатам серологического мониторинга [1] с учетом особенностей данного места [8].

Начальные значения прочих переменных задаются следующим образом. Так как величины  $R$ ,  $R$ ,  $R^+$  – приросты трех компонент коллективного иммунитета за время  $T$ , то их начальные значения берутся нулевыми:

$$R(0) = 0, \quad R(0) = 0, \quad R^+(0) = 0.$$

$$\text{Также и } I_v(0) = 0.$$

Коэффициенты распределения искусственно иммунизируемых лиц по трем уровням иммунитета ( $k$ ,  $k$ ,  $k^+$ ) определяются путем усреднения накопленных данных по различным исходам прививки, а коэффициенты распределения естественно иммунизируемых лиц ( $\mu^-$ ,  $\mu$ ,  $\mu^+$ ) – по результатам серологического мониторинга с помощью соотношения  $R^- : R : R^+ = \mu^- : \mu : \mu^+$  и условия  $\mu^- + \mu + \mu^+ = 1$ .

В информационную систему входят, помимо фазовых переменных, сопряженные переменные  $P_1(t)$ ,  $P_2(t)$ . Область задания начального приближения к  $P_1(0)P_2(0)$  определяется положением точки равновесия сопряженной системы:

$$P_1^* = -(k^+ + k^-), \quad P_2^* = \mu^- \beta / (a_s - \beta).$$

Независимо от знака разности  $(a_s - \beta)$  начальное приближение задается в области

$$P_1^* < P_1 < 0; \quad P_2 < 0.$$

(что обусловлено неустойчивостью точки  $P^*$ ). Так как траектории из этой области, направляясь в первый квадрант, обязательно пересекают линию переключения  $P_1=0$ , то найдется такая начальная точка  $P(0)$ , которая при выполнении условий (4) и (5) обеспечит существование оптимального момента начала вакцинации  $t^*$ .

**Пример.** Найдем оптимальный момент начала вакцинации для города с миллионным населением ( $N=1000$  тыс. чел.) и среднестатистической осенней заболеваемостью 0,5 (тыс. чел./день). Пусть вакцинация должна заканчиваться 15 ноября, тогда  $T = 31 + 15 = 46$  дней. Примем интенсивность вакцинации равной 5 тыс. чел./день,  $\beta = 0,1$ . Предположим, что серологический мониторинг дал  $I_e(0) = 150$  тыс. чел.,  $k = 0,4$ ,  $k^+ = 0,2$ ,  $k^- = 0,4$ ,  $\mu = 0,7$ ,  $\mu^+ = 0$ ,  $\mu^- = 0,3$ . Величина  $a_s$  находится из уравнения  $0,5 = (a_s - 0,1) \cdot 150$ , откуда  $a_s = 0,103$ . Пусть к моменту окончания вакцинопрофилактики ( $t = T$ ) требуется получить прирост числа нормально иммунизированных равным 0,2 млн. чел. (200 тыс.) при минимальном негативном эф-

фекте. Это означает, что при  $t = T$  должно выполняться  $R^* = 200$ ,  $R^+(T) + R^-(T) = \min$  по всем  $t$  из интервала  $[0, T]$ . Результат вычислений показывает, что при заданных начальных условиях и требуемом  $R^*$  оптимальным моментом начала вакцинации должен быть выбран 33-й день от 1 октября.

Предложенный алгоритм оптимизации направлен на снижение негативных последствий вакцинации, которые часто вызывают отказ от прививки. В этом отношении всякое предложение, уменьшающее число негативных последствий, имеет гуманный характер. Этой же целью руководствовались и авторы статьи [1]. Идеи этой статьи частично воплощены в предложенном алгоритме, входящем в информационную систему управления коллективным иммунитетом.

### Литература

1. Медуницын Н.В., Яковлева Т.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 3. С. 70–78.
2. Hansen E. and Day T. Optimal control of epidemics with limited resources. J. Math. Biol., 2011, vol. 62, pp. 423–451.
3. Колесин И.Д., Житкова Е.М. Оптимизация противоэпидемической профилактики школьников // Автоматика и телемеханика. 2008. № 7. С. 129–135.
4. Колесин И.Д., Воробьева А.А., Циберная А.Ю. Модельный анализ эффективности ранней иммунизации населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. № 5. С. 21–26.
5. Моисеев Н.Н. Математические задачи системного анализа. М.: Наука, 1981. 488 с.
6. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. Л.: Медицина, 1984. 384 с.
7. Грипп: руководство для врачей; [под ред. Г.И. Карпухина]. СПб: Гиппократ, 2001. 356 с.
8. Kribs-Zaleta C.M. and Velasco-Hernandez J.X. A simple vaccination model with multiple endemic states, Math. Biosci. 2000, vol. 164, pp. 183–201.