

видов, Ю.В. Нікольський // Штучний інтелект: Науково-технічний журнал / Державний університет інформатики і штучного інтелекту. – Донецьк, 2008. – № 1. – С. 131–138. 3. Давидов М.В. Аналіз методів розпізнавання у моделях жестової мови / М.В. Давидов, О.В. Пасічник, Ю.В. Нікольський // Східно-Європейський журнал передових технологій. – Х., 2008. – №4/2 (34). – С. 57–61. 4. Пасічник В.В. Освоєння інформаційних технологій людьми з вадами зору / В.В. Пасічник, О.А. Лоцицький, О.В. Пасічник // Проблеми освіти: Науковий збірник / Інститут інноваційних технологій і змісту освіти МОН України. – К., 2009. – Вип. 60 – С. 113–119.; 5. Режим доступу: <http://moodle.org/>; 6. Українська спільнота користувачів Moodle. – Режим доступу: <http://moodle.co.ua/>. 7. Частиков А.П. Разработка экспертных систем. Среда CLIPS / А.П. Частиков, Т.А. Гаврилова, Д.Л. Белов. – СПб.: БХВ-Петербург, 2003. – 608 с. 8. Досин Д.Г. Інтелектуальні системи, базовані на онтологіях: Монографія / Д.Г. Досин, В.В. Литвин, Ю.В. Нікольський, В.В. Пасічник. – Л.: Видавничий дім «Цивілізація», 2009. – 414 с.

УДК 004.9

І. Чорней, Н. Шаховська

Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра інформаційних систем та мереж

## МАТЕМАТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МОДЕЛЮВАННЯ ПАНДЕМІЇ ГРИПУ

© Чорней І., Шаховська Н., 2011

**Розглядається SLIAR математична модель грипу. Розроблено багато популяційну SLIAR модель пандемії грипу.**

**Ключові слова:** детерміновані моделі, модель грипу, SLIAR модель, багатопопуляційна модель.

**This paper concerns SLIAR mathematics influenza model. Multy city SLIAR mathematics model of influenza pandemic is developed.**

**Key words:** Determenictic model, influenza model, SLIAR model, disease model, multy city model.

### Вступ

Актуальною проблемою охорони здоров'я як у світі, так і в Україні є контроль та прогнозування захворювань на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) та грип. Значна поширеність, матеріальні збитки, соціальні та медичні наслідки переконливо підтверджують необхідність боротьби з ними. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ГРІ та грип становлять 60–70% від загальної захворюваності населення із тенденцією до розвитку ускладнень та хронізації процесу. Епідемії грипу завдають значних економічних збитків як кожному хворому, так і суспільству загалом. Це обумовлено не тільки вартістю медичної допомоги, й, значною мірою, збитками внаслідок непрацездатності. У зв'язку із надзвичайною мінливістю збудника грип й досі залишається некерованою інфекцією, що обумовлює необхідність подальшого дослідження грипу для вирішення цієї проблеми у глобальному масштабі. Внаслідок пандемій 1957 і 1968 рр. загинули від одного до двох мільйонів людей. Сьогодні ситуація є такою, що звичайний вірус сезонного грипу спричиняє до 500 тисяч смертей щороку, лише в Сполучених Штатах – приблизно 36 тис. смертей.

### Постановка задачі

Розглянуто детерміновану однопопуляційну математичну модель для моделювання захворювання на грип. На основі цієї моделі буде побудовано багатопопуляційний варіант моделі грипу і виведено базове репродуктивне число побудованої моделі.

Вперше побудовано багатопопуляційну SLIAR модель для моделювання пандемії грипу. Розроблена модель дає змогу комплексно моделювати пандемію грипу враховуючи транспортні зв'язки між населеними пунктами.

### Основний матеріал

Детерміновані математичні моделі [1, 2] також відомі як моделі з відсіками, дають спробу описати і пояснити, що загалом відбувається у популяції. Вони підходять і для населення з великою чисельністю населення. Ці моделі поділяють індивідууми у різні підгрупи (відсіки). Наприклад, стандартна модель SEIR (Susceptible – вразливий, Exposed – заражений, Infected – хворий та Recovered – видужалий), включає в себе чотири відсіки представлені як вразливі, заражені, хворі і здорові (ті, що перехворіли і мають вже імунітет до неї). Крім того, моделі містять швидкість переходу між відсіками, як вразливий може стати зараженим, заражений хворим, і так далі. Найважливішою швидкістю переходу є сила інфекції або швидкість атаки, яка вимірює швидкість, з якою вразливі особини стають хворими.

### Однопопуляційна SLIAR модель

SLIAR модель для грипу [3,4] заснована на стандартній SIER моделі. SLIAR модель відрізняється від SEIR моделі наявністю додаткового відсіку (рис. 1).

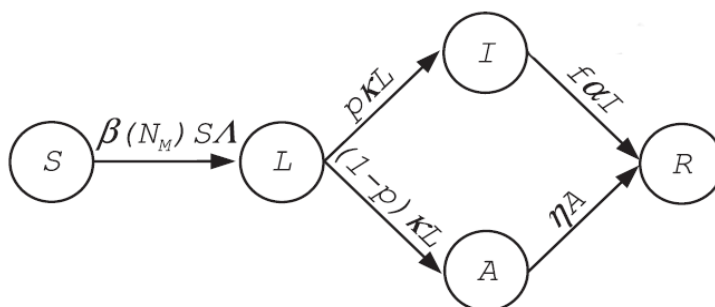


Рис. 1. SLIAR модель

Це відсік для осіб без симптомів захворювання. Вважається, що вразливі (S) особи потрапляють спочатку в латентний відсік (L), в якому вони можуть мати низький рівень інфекційності. Крім того, ця модель містить дві додаткові властивості. По-перше, в деяких захворілих, симптоми грипу не розвиваються. Тому вони відразу переходять з латентного відсіку (L) у безсимптомний відсік (A) та далі в відсік видужалих (R). По-друге, захворілі після набуття симптомів захворювання втрачають контакт з іншими особами (напр., лікування в лікарнях). Тому захворілі потрапляють у відсік хворих (I) і далі у відсік видужалих (R).

SLIAR модель має такий вигляд [3,4]:

$$\frac{d}{dt}S = -b(N)SA$$

$$\frac{d}{dt}L = b(N)SA - kL$$

$$\frac{d}{dt}I = pKL - aI$$

$$\frac{d}{dt}A = (1-p)kL - hA$$

$$\frac{d}{dt}R = fAI + hA$$

де  $\Lambda = eL + (1-q)I + dA$  та з початковими умовами:

$$S(0) = S_0, L(0) = 0, I(0) = I_0,$$

$$A(0) = 0, R(0) = 0, N(0) = N_0 = S_0 + I_0$$

$S, L, I, A$  та  $R$  є кількість вразливих осіб у латентному стані, хворих, без симптомів та видужалих особ, відповідно. Дріб  $p$  латентних осіб ( $L$ ) означає перехід до відсіку хворих ( $I$ ) зі швидкістю  $k$ . Водночас решта особ потрапляють до відсіку без симптомних хворих ( $A$ ), також зі швидкістю  $k$ . Кількість латентних осіб під впливом інфекції зменшується фактором  $e$ ,  $0 \leq e \leq 1$ . Хворі особи переходять в відсік видужалих зі швидкістю  $a$ . Особи без симптомів мають хворобливість, яка зменшується фактором  $d$  з  $0 \leq d \leq 1$  і переходять у відсік видужалих зі швидкістю  $h$ . В середньому хворі індивідууми зменшують свою швидкість контактів зі швидкістю  $q$ . SLIAR модель перетворюється на звичайну SEIR модель, якщо покласти  $e = 0, p = 1, q = 0$ .

Базове репродуктивне число [5], позначається  $R_0$ , є середня кількість хворих, які виникли в результаті поміщення хворого в повністю вразливу популяцію. Якщо у будь-який час  $R_0$  стає менше, ніж 1, хвороба нарешті зникне з популяції, тому що кожен інфікований не може передати інфекційного агента до одного вразливого. Це призводить до нової хвилі інфекцій, які мають меншу амплітуду, ніж у попередні періоди, хвороба зникає. З іншого боку, якщо  $R_0$  дорівнює 1, то хвороба залишається ендемічною, оскільки в середньому один хворий передає інфекційного агента до одного вразливого. І останнє: якщо  $R_0$  стає більшим за 1, то епідемія зростає. Ця теорема була встановлена Kermack і McKendric [6] і пояснює, чому введення інфекційних індивідів до вразливого суспільства автоматично не призводить до епідемічного спалаху.

Базове репродуктивне число складається з двох компонент. Це загальна сила інфекції (позн.  $F$ ) та потоки вхідних та вихідних відсіків (позн.  $V$ ), що описують хворих осіб. Для інтерпретації значень  $FV^{-1}$  та значення  $R_0$ , розглянемо частку хворих, які представлені в відсіках  $L, I$  та  $A$ . Значення  $(j, k)$  матриці  $V^{-1}$  – це середній час, який ці особи проводять у відсіку  $j$  протягом їхнього життя. Значення  $(i, j)$  матриці  $F$  – це швидкість, з якою хворі особи відділу  $j$  продукують нові інфекції у відсіку  $i$ . Отже, значення  $(i, k)$  матриці  $FV^{-1}$  – очікуване число нових інфекцій у відсіку, які спричинені хворими особами, які спочатку введені у відсік  $k$ . Згідно з Diekmann et al. [5], матриця  $FV^{-1}$  є матрицею наступного покоління осіб для моделі. Базове репродуктивне число має такий вигляд:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}),$$

де  $\rho(A)$  – спектральний радіус матриці  $A$ .

Компоненти базового репродуктивного числа  $R_0$  для SLIAR моделі мають такий вигляд:

$$V = \begin{pmatrix} k & 0 & 0 \\ -pk & a & 0 \\ -(1-p)k & 0 & h \end{pmatrix}, F = \begin{pmatrix} ebS_0 & bS_0 & dbS_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} V^{-1} = \begin{pmatrix} 1/k & 0 & 0 \\ p/a & 1/a & 0 \\ (1-p)/h & 0 & 1/h \end{pmatrix}$$

А саме базове репродуктивне число має вигляд:

$$R_0 = bS_0 \left( \frac{e}{k} + \frac{p}{a} + \frac{d(1-p)}{h} \right)$$

Базове репродуктивне число є сумою швидкості інфекції  $ebS_0, bS_0, dbS_0$  та термінів тимчасового перебування  $1/k, p/a$  та  $(1-p)/h$ . Дріб  $p$  та  $(1-p)$  виникає, оскільки вони є дробом хворих осіб, які прямують до відсіків із симптомами(хворих) та без симптомів відповідно. Отже, хворі особи перебувають в відсіку хворих ( $I$ )  $p/a$  часу, оскільки дріб  $p$  переводить в середньому  $1/a$  разів осіб у відсік  $I$ .

Далі буде розглянуто багатопопуляційні математичні моделі з врахуванням транспортних зв'язків між популяціями.

### Багатопопуляційна SLIAR модель

Розглянемо багатопопуляційну модель та базове репродуктивне число розробленої моделі. Ця модель дає змогу моделювати пандемію грипу, тобто моделювати епідемію грипу в різних населених пунктах, які з'єднані між собою транспортними зв'язками, одночасно.

У межах міста умови вважають однорідними. Загальна кількість осіб у популяції  $p = 1, \dots, \bar{p}$   $N_p(t) = S_p(t) + L_p(t) + I_p(t) + A_p(t) + R_p(t)$ . Швидкість пересування осіб між містами залежить від стану захворювання, який в осіб не змінюється під час пересування. Позначимо  $m_{pq}^S, m_{pq}^L, m_{pq}^I, m_{pq}^A, m_{pq}^R$  швидкість переміщення з міста  $q$  в місто  $p$  вразливих (S), латентних (L), хворих (I), безсимптомних (A) та здорових (R) осіб відповідно, де  $m_{pp}^S = m_{pp}^L = m_{pp}^I = m_{pp}^A = m_{pp}^R = 0$ . Це дає ненульові матриці  $M^S = [m_{pq}^S], M^L = [m_{pq}^L], M^I = [m_{pq}^I], M^A = [m_{pq}^A]$  та  $M^R = [m_{pq}^R]$ . Матриці переміщення одержують з цих матриць встановленням, для  $X \in \{S, L, I, A, R\}$ ,  $M^X = M^X - \text{diag}(1^T M^X)$ .

Враховуючи наведене вище припущення, отримуємо систему із  $5\bar{p}$  звичайних диференціальних рівнянь, що описують поширення хвороби. Для  $p = 1, \dots, \bar{p}$  ці рівняння виглядають так.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} S_p &= -b_p(N_p)S_p\Lambda_p + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{pq}^S S_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{qp}^S S_p \\ \frac{d}{dt} L_p &= b_p(N_p)S_p\Lambda_p - k_p L_p + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{pq}^L L_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{qp}^L L_p \\ \frac{d}{dt} I_p &= p_p k_p L_p - a_p I_p + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{pq}^I I_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{qp}^I I_p \\ \frac{d}{dt} A_p &= (1 - p_p)k_p L_p - h_p A_p + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{pq}^A A_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{qp}^A A_p \\ \frac{d}{dt} R_p &= f_p a_p I_p + h_p A_p + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{pq}^R R_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{qp}^R R_p \end{aligned}$$

де  $\Lambda_p = e_p L_p + (1 - q_p) I_p + d_p A_p$  для  $p = 1, \dots, \bar{p}$ . Та з початковими умовами умовами  $S_p(0) > 0$  та  $L_p(0), I_p(0), A_p(0), R_p(0) \geq 0$  такі, що  $\sum_{p=1}^{\bar{p}} \{L_p(0) + I_p(0) + A_p(0)\} > 0$ . Отже, на початку моделювання є хворі особи.

Отже, розроблена багатопопуляційна модель відрізняється від попередньої моделі наявністю оператора, що описує рух осіб між населеними пунктами. Зауважимо, вважають, що особи не змінюють свого стану під час руху між населеними пунктами.

### Основне репродуктивне число багатопопуляційної SLIAR моделі

Для побудови базового репродуктивного числа потрібно вивести 2 компоненти: загальну силу інфекції та потоки вхідних та вихідних відсіків, що описують хворих осіб.

Згідно з джерелом [7], появу нових хворих у відсіках L, I, A можна подати так.

$$F = \begin{pmatrix} e_1 b_1 S_1 & (1 - q_1) b_1 S_1 & d_1 b_1 S_1 \\ \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} \\ e_{\bar{p}} b_{\bar{p}} S_{\bar{p}} & (1 - q_{\bar{p}}) b_{\bar{p}} S_{\bar{p}} & d_{\bar{p}} b_{\bar{p}} S_{\bar{p}} \\ 0 & 0 & 0 \\ \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

А вхідні і вихідні потоки відсіків, які представляють хворих осіб, мають такий вигляд:

$$V = - \begin{pmatrix} k_1 L_1 + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{1q}^L L_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{1p}^L L_1 \\ \mathbf{M} \\ k_{\bar{p}} L_{\bar{p}} + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{\bar{p}q}^L L_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{\bar{p}p}^L L_1 \\ -a_1 I_1 + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{1q}^I I_1 - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{q1}^I I_1 \\ \mathbf{M} \\ -a_{\bar{p}} I_{\bar{p}} + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{\bar{p}q}^I I_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{q\bar{p}}^I I_{\bar{p}} \\ -h_1 A_1 + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{1q}^A A_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{q1}^A A_p \\ \mathbf{M} \\ -h_{\bar{p}} A_{\bar{p}} + \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{\bar{p}q}^A A_q - \sum_{q=1}^{\bar{p}} m_{q\bar{p}}^A A_p \end{pmatrix}$$

Зауважимо, що матриця  $V$  є зі знаком мінус. Матриця нових інфекцій  $F$  та матриця переміщень осіб між відсіками  $V$  є яacobіановими матрицями, які отримуються в результаті диференціювання  $F$  та  $V$  за інфекційними змінними. Зауважимо, що диференціал сили інфекції за  $L$ , та  $A$  дорівнює нулю.

Матриці  $F$ ,  $V$  мають таку будову:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & F_{12} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad V = \begin{bmatrix} V_{11} & 0 & 0 \\ -V_{21} & -V_{22} & 0 \\ -V_{31} & 0 & -V_{33} \end{bmatrix},$$

де

$$F_{12} = \text{diag} \left( \frac{d}{dI} (1 - q_p) I_p b_p S_p \Big|_{DFE} \right)$$

$$V_{11} = \text{diag}(k) - M^L, \quad V_{21} = -\text{diag}(pk), \quad V_{22} = \text{diag}(a) - M^I, \quad V_{31} = -\text{diag}((1-p)k), \quad V_{33} = \text{diag}(h) - M^A.$$

Наступна матриця

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} F_{12} V_{21}^{-1} V_{11}^{-1} V_{22}^{-1} V_{33}^{-1} & F_{12} V_{22}^{-1} V_{33}^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

має спектральний радіус, позн.  $\rho$ , і має вигляд.

$$\rho(FV^{-1}) = \rho(F_{12} V_{21}^{-1} V_{11}^{-1} V_{22}^{-1} V_{33}^{-1})$$

Як показано в [7], яacobіанові матриці інфекційних відсіків, які задані матрицями  $FV^{-1}$ , мають всі власні значення з від'ємними дійсними частинами за умови, якщо  $\rho(FV^{-1}) < 1$ . Зауважимо, що умови теореми 2 у [7] задовольняються. Згідно з теоремою 3.8 в [8] шукане базове репродуктивне число має такий вигляд:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \rho(F_{12} V_{21}^{-1} V_{11}^{-1} V_{22}^{-1} V_{33}^{-1})$$

і задовольняє такі умови. Система диференціальних рівнянь асимптотично стійка, якщо  $R_0 < 1$ , та не стійка, якщо  $R_0 > 1$ .

## Висновок

Розглянуто та побудовано математичну модель для моделювання захворювання на грип. Для моделювання було обрано детерміновану модель. Перевагою детермінованих моделей порівняно із стохастичними є те, що стохастичні моделі можуть бути дуже трудомісткі і потребують багато симуляцій для того, щоб отримати корисні прогнози. Стохастичні моделі є математично дуже складні і не пояснюють поширення хвороби. Водночас детерміновані моделі описують і пояснюють, що загалом відбувається у популяції. Також детерміновані моделі підходять для країн з великою чисельністю населення.

Створено багатопопуляційну SLIAR модель на основі простої SLIAR моделі грипу. Також побудовано базове репродуктивне число розробленої моделі. Базове репродуктивне число дає змогу робити прогнози, чи епідемія виникне, зникне або буде ендемічною. Перевага побудованої моделі є комплексне моделювання пандемії грипу, в якому враховано переміщення осіб між населеними пунктами. Зауважимо, вважають, що особи не змінюють свого стану під час руху між населеними пунктами.

1. Teri Johnson Morris. *Mathematical Modeling of Diseases: Susceptible-Infected-Recovered (SIR) Model* / [Електронний ресурс] / Teri Johnson Morris University of Minnesota – Spring, 2009. – Режим доступу: <http://www.morris.umn.edu/academic/math/Ma4901/Sp09/Final/Teri-Johnson-Final.pdf>
2. Herbert W. *The Mathematics of Infectious Diseases*. Society for Industrial and Applied Mathematics / [Електронний ресурс] / Herbert W. Department of Mathematics, University of Iowa, Iowa City, – 2000 – Режим доступу: <http://www.math.uiowa.edu/~hethcote/PDFs/2000SiamRev.pdf>
3. Julien Arino, Fred Brauer, P. van den Driessche, James Watmough, Jianhong Wu. *A model for influenza with vaccination and antiviral treatment* / [Електронний ресурс] / Julien Arino, Fred Brauer, P. van den Driessche, James Watmough, Jianhong Wu – 2008 – Режим доступу: <http://www.cdm.yorku.ca/JTB08.pdf>
4. James Watmough. *Computation of the basic reproduction number* / [Електронний ресурс] / James Watmough, University of Alberta, – May, 2008 – Режим доступу: [http://www.math.ualberta.ca/~irl/summer\\_school/lecture\\_notes/R0\\_notes.pdf](http://www.math.ualberta.ca/~irl/summer_school/lecture_notes/R0_notes.pdf)
5. O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. J. Metz. *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, *J. Math. Biol.*
6. Kermack WO and McKendrick AG: *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics* / *Proceedings of the Royal Society*; A115: – 1997. – 700-721 p.
7. P. van den Driessche and J. Watmough. *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. *Math. Biosci.*, 180:29–48, 2002.
8. Julien Arino. *Diseases in metapopulations*. Department of Mathematics / [Електронний ресурс] / Julien Arino, P. van den Driessche. University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba. Department of Mathematics and Statistics, University of Victoria, B.C., Canada. – 2000. – Режим доступу: [http://server.math.umanitoba.ca/~jarino/papers/ArinoVdD\\_FIC.pdf](http://server.math.umanitoba.ca/~jarino/papers/ArinoVdD_FIC.pdf)