

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ

«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

Кафедра прикладної математики

Практична робота
за дисципліною «Прикладне моделювання»

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОШИРЕНOSTІ ГРИПУ

Виконали студенти КМ-41м:
Федченко Олександра
Вергун Костянтин
Темніков Андрій
Нікішов Олексій

Прийняв:
доцент кафедри прикладної математики,
кандидат біологічних наук
Соловйов С.О.

Київ — 2015

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА	4
МОДЕЛЮВАННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ГРИП ТА ГРВІ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ.....	5
1 Дані офіційної статистики (грип, ГРВІ)	5
2. Стационарна модель залежності між захворюваністю на грип та ГРВІ	5
2.1. Обґрунтування обраної моделі	5
2.2 Результати регресійного аналізу	6
2. Динамічна модель захворюваності на грип та ГРВІ	8
2.1 Опис динамічної моделі	9
2.2. Визначення параметрів динамічної моделі	11
3 Рівновага Неша.....	15
4 Обчислення оптимальної стратегії вакцинації.....	17
5 Аналіз чутливості оптимальної стратегії вакцинації	18
ВИСНОВКИ.....	20
ЛІТЕРАТУРА.....	21
Додаток А.....	23
Додаток Б.....	29

ВСТУП

За даними ВООЗ [1], щорічна смертність від гострих респіраторних вірусних інфекцій та їх ускладнень складає майже 4,5 млн. осіб в рік. В Україні грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) залишаються найбільш розповсюдженою інфекційною патологією. Так згідно даних Центру грипу та ГРВІ МОЗ України пік рівня захворюваності на грип в останні роки коливається від 17 до 45 на 100 тис. дорослого населення [2].

Не можна оминати і той факт, що смертність від грипу та його ускладнень займає перше місце серед всіх інфекційних захворювань, при цьому в структурі смертності на пацієнтів віком старших за 65 років припадає 80 - 90% [1, 3].

Ці дані дозволяють вважати грип стратегічно важливою медичною проблемою, яка потребує впровадження ефективних уніфікованих протиепідемічних заходів і їх чіткої координації для зменшення рівня захворюваності, соціальних та економічних втрат.

Аналіз статистичних даних з використанням методів математичного моделювання достатньо широко впроваджується в практику охорони здоров'я в світі [4, 5]. В Україні досить часто занижують кількісні показники випадів грипу, списуючи це до інших захворювань (найчастіше ГРВІ). Спотворюючи реальну картину, що може призвести до неефективних дій спрямованих на забезпечення населення грипозними вакцинами та лікарськими засобами.

Саме створення математичних моделей, з урахуванням хибно поставлених діагнозів, які мали бути виявлені як випадок грипу, дозволить повніше описати реальний стан захворюваності на грип і тоді прийняти відповідні дії для зниження показника захворюваності.

ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Для п.1-3 взяти за основу файл 1

1. Основні види математичних моделей, що описують динаміку розповсюдження інфекційних захворювань людини

2. Базове число репродукції R_0

+ Додати з файлу 1

Щоб визначити заразність інфекції в населенні, можна визначити **основний відтворювальне співвідношення** (R_0), яке являє собою середнє число вторинних інфекцій, які **одна** інфекційний індивідуум може виробляти в повністю сприйнятливому населенні [6, 8]. Значення R_0 у детермінованій постановці часто може бути виражено як

$$R_0 = \frac{N}{S}, \quad (1.4)$$

де N – розмір популяції, а S – стаціонарний стан сприйнятливого населення. Щоб визначити значення R_0 для SIRS-моделі ненульового стаціонарного стану сприйнятливого населення, S має бути визначено.

Ненульове стаціонарний стан сприйнятливого населення $S = N(\delta + \mu)\beta$; тому, основне репродуктивне ставлення для SIRS-моделі

$$R_0 = \frac{\beta}{\delta + \mu}, \quad (1.5)$$

Значення R_0 може визначити, чи призведе спалах захворювання до епідемії. Якщо $R_0 > 1$, то спалах призведе до епідемії; в іншому випадку, якщо $R_0 < 1$, спалах не буде продовжувати рости

3. Визначення рівноважних станів (стан ендемічної рівноваги, стан відсутності захворювання)

Взяти за основу матеріал з файлу 1 + матеріали, які я давав раніше

4.Рівновага Неша та визначення оптимального охоплення вакцинацією
файли Nash_1-Nash_4.

5. Оптимальна політика вакцинації та аналіз витрат для контролю епідемії в умовах обмежених ресурсів

За основу взяти відповідний файл (є його переклад)

МОДЕЛЮВАННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ГРИП ТА ГРВІ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

1 Дані офіційної статистики (грип, ГРВІ)

Вихідними даними для моделювання є дані офіційної статистики захворюваності на грип та ГРВІ по областях України за кожен з місяців за період від 2011 до 2013 року.

У даних відображена кількість зафіксованих випадків захворювання на грип та ГРВІ, виражена у кількості на 10000 населення.

Повні таблиці даних наведено у додатку А.

2. Стаціонарна модель залежності між захворюваністю на грип та ГРВІ

2.1. Обґрунтування обраної моделі

Метою побудови стаціонарної моделі є внесення корективів у дані офіційної статистики. Необхідність цього пов'язана з тим, що дані неадекватно відображають реальну епідеміологічну картину, оскільки заклади охорони здоров'я схильні занижувати частку хворих на грип та інтерпретувати їх як випадки ГРВІ.

Для виправлення даних скористаємось регресійною моделлю, яка базується на таких припущеннях:

1. для кожної області частка хворих на грип (I) лінійно залежить від частки хворих на ГРВІ (G)
2. частина хворих на грип виявляються неправильно класифікованими як хворі на ГРВІ (G).

В цілому стаціонарна модель описується співвідношенням:

$$I = a + bG + c \cdot \ln(G), \quad (1.1)$$

де a, b, c – невідомі коефіцієнти моделі, що будуть знайдені регресійним методом, I – частка хворих на грип, G – частка хворих на ГРВІ.

2.2 Результати регресійного аналізу

На основі даних захворюваності по областях України за 2011-2013 роки проведено регресійний аналіз на основі 36 точок у фазовому просторі (I, G) для кожної області.

Таблиця 1 – Значення коефіцієнтів статичної моделі та похибок по областях

Область	коефіцієнти моделі a, b, c	похибка
АР Крим	339.4794 219.0394 -1.289384	23.65986 34.93084 0.5116103
Вінницька	459.9189 16.47297 -3.838106e-25	38.61894 2.979306 4.605971e-25
Волинська	1130.424 1744.407 -554.3684	268.1192 578.539 276.0024
Дніпропетровська	598.6329 18.24052 -5.642126e-46	38.82075 2.773576 1.977807e-46
Донецька	485.062 12.83944 -2.360666e-47	34.81839 2.572826 1.919057e-47
Житомирська	344.6054 7.467221 -3.276954e-58	32.12845 1.227602 2.229319e-58
Закарпатська	267.2133 313.0946 -5.228242	28.92834 55.11253 1.486444
Запорізька	538.7273 18.40297 -1.277504e-31	41.67922 3.75087 1.615477e-31
Ів.-Франківська	413.6886 89.02335 -0.0002544488	39.00802 15.1458 0.0002132894
Київська	808.3213 26.67415 -1.258136e-28	61.19842 4.495676 5.487081e-29
Кіровоградська	351.809 36.23826 -6.903688e-19	24.25991 5.281168 2.023363e-19
Луганська	496.3182 81.90525 -1.518393e-08	40.27226 14.31408 6.722503e-09
Львівська	551.2831 20.91603 -7.285814e-22	36.46873 3.48942 4.930567e-22
Миколаївська	351.5185 32.72626 -1.039896e-09	29.53084 6.110406 1.605732e-09

Одеська	402.9932 21.93292 -7.446153e-23	30.11527 3.51412 3.193498e-23
Полтавська	531.8342 42.06317 -1.005499e-14	49.28438 6.486736 8.454967e-15
Рівненська	387.3529 10.83909 -3.768909e-33	37.25261 1.730876 2.119304e-33
Сумська	407.8789 23.21115 -6.063707e-14	30.43564 3.507347 6.55689e-14
Тернопільська	350.6825 118.2088 -0.7781586	38.04863 35.36817 0.6545998
Харківська	206.7008 59.76891 -0.00406174	17.36693 11.48066 0.001471417
Херсонська	384.733 73.14803 -2.071337e-05	37.78877 18.85565 1.616937e-05
Хмельницька	299.4457 24.36922 -5.370505e-14	23.20179 3.178658 2.401046e-14
Черкаська	417.8743 26.29959 -2.490452e-14	37.2322 5.464547 2.250561e-14
Чернівецька	540.6158 60.81951 0.004686996	36.19902 56.25933 0.3556977
Чернігівська	543.6774 9.897029 -1.360931e-54	40.77857 1.658299 6.537474e-55
м.Київ	784.1545 53.25527 -1.172103e-10	51.10336 7.884733 6.854913e-11
м.Севастополь	468.5454 89.2522 -4.787429e-08	32.61957 14.70426 1.752696e-08

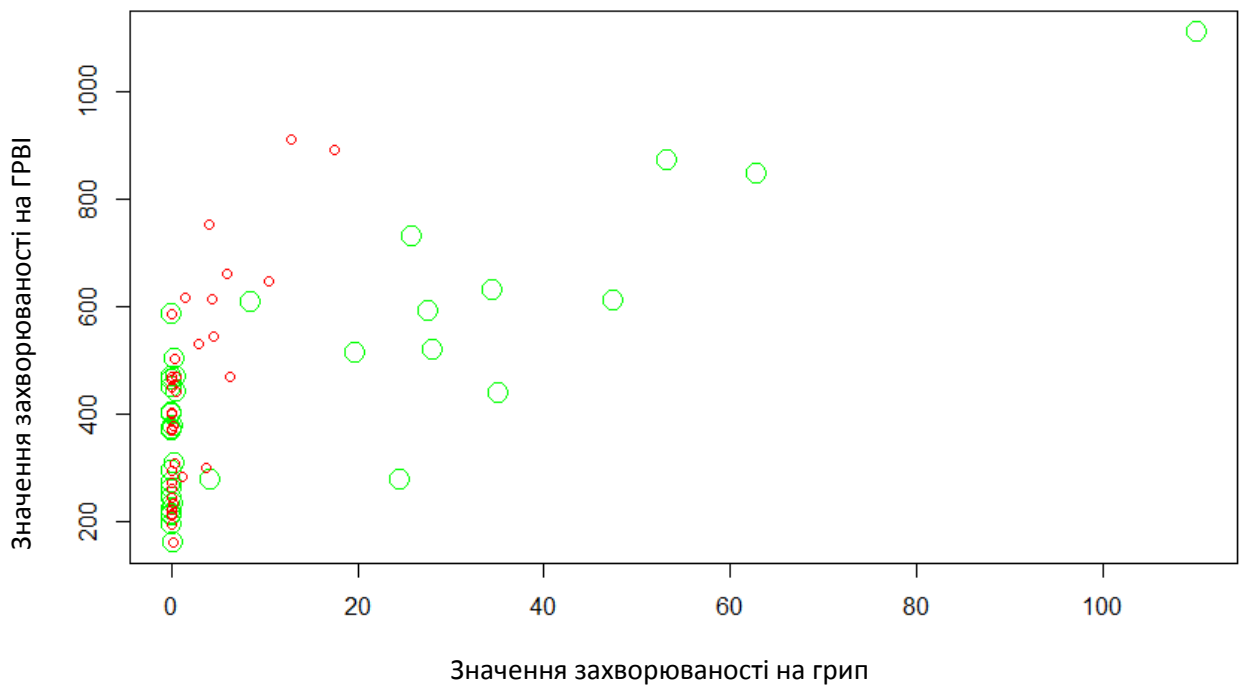


Рис.1. Графік захворюваності грипом від ГРВІ та відкориговані дані.

На рис.1 наведено приклад виправлення даних для країни в цілому. По осі абсцис відкладено частка хворих на грип, по осі ординат – частка хворих на ГРВІ. Червоними точками позначено оригінальні дані, зеленими – виправлені.

Висновки:

1. Залежність між скорегованими даними наближається до лінійної
2. Перерахунок даних є більш очевидним лише при великих частках захворюваності на грип (що відповідає попередньому припущенню про гіподіагностику цього захворювання).

2. Динамічна модель захворюваності на грип та ГРВІ

Динамічна модель на відміну від стаціонарної за своєю побудовою враховує хибного віднесення випадків захворювання на грип до ГРВІ, тому вона не потребує корегування даних.

2.1 Опис динамічної моделі

Динамічну модель захворюваності на грип та ГРВІ системи диференціальних рівнянь.

Визначимо наступні стани популяції населення:

S – сприйнятливі до грипу та ГРВІ особи;

I – особи хворі на грип;

G – особи хворі на ГРВІ;

IG – особи хворі на грип та ГРВІ одночасно;

R_I – особи, що мають імунітет від грипу;

R_G – особи, що мають імунітет від ГРВІ;

R_{IG} – особи, що мають імунітет від грипу та ГРВІ.

Динамічний процес захворювання зображений у вигляді графу, в якому інтенсивності переходів між станами позначено над відповідними дугами (рис.2).

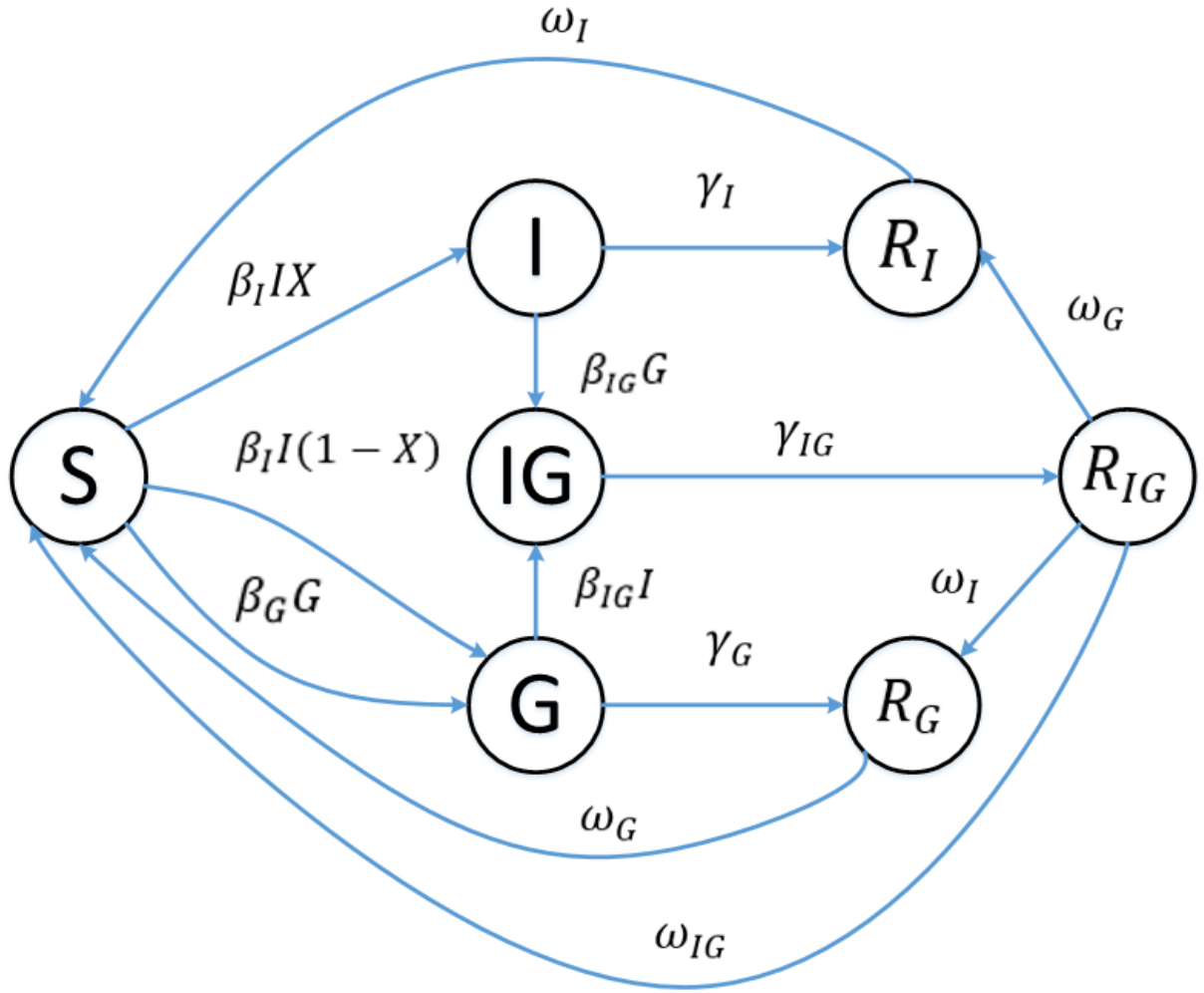


Рис. 2. Граф процесу захворюваності грипом та ГРВІ

Процес описується наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\frac{dS}{dt} = -(\beta_I IX + \beta_G G + \beta_I I(1 - X))S + \omega_I R_I + \omega_G R_G + \omega_{IG} R_{IG}$$

$$\frac{dI}{dt} = -(\gamma_I + \beta_G G)I + \beta_I IXS$$

$$\frac{dG}{dt} = -(\beta_I I + \gamma_G)G + (\beta_G G + \beta_I I(1 - X))S$$

$$\frac{d(IG)}{dt} = -(\gamma_{IG})IG + (\beta_G + \beta_I)GI$$

$$\frac{dR_I}{dt} = -\omega_I R_I + \gamma_I I + \omega_G R_{IG}$$

$$\frac{dR_G}{dt} = -\omega_G R_G + \gamma_G G + \omega_I R_{IG}$$

$$\frac{dR_{IG}}{dt} = -(\omega_G + \omega_I + \omega_{IG})R_{IG} + \gamma_{IG}IG$$

де

$\beta_I \in [0; 1]$ – інтенсивність інфікування грипом;

$\beta_G \in [0; 1]$ – інтенсивність інфікування ГРВІ;

$\gamma_I \in [0; 1]$ – інтенсивність одужання від грипу;

$\gamma_G \in [0; 1]$ – інтенсивність одужання від ГРВІ;

$\gamma_{IG} \in [0; 1]$ – інтенсивність одужання від грипу та ГРВІ разом;

$\omega_I \in [0; 1]$ – інтенсивність втрати імунітету від грипу;

$\omega_G \in [0; 1]$ – інтенсивність втрати імунітету від ГРВІ;

$\omega_{IG} \in [0; 1]$ – інтенсивність втрати імунітету від грипу і ГРВІ;

$X \in [0; 1]$ – частка хворих на грип, що були дійсно визначені як хворі на грип.

У якості початкового стану системи взято стан, у якому $S = 0.95$ – тобто 95% населення є здоровим, а також $I = 0.025$ та $R_I = 0.025$ – тобто по 2.5% населення є хворими та ГРВІ та мають імунітет до ГРВІ. Такий розподіл наближено відповідає інтервалу часу з мінімальною кількістю хворих.

Система вважається замкнутою, тому завжди виконується рівність:

$$S + I + G + IG + R_I + R_G + R_{IG} = 1.$$

2.2. Визначення параметрів динамічної моделі

Використовуючи метод Нелдера-Міда було визначено параметри моделі шляхом мінімізації цільової функції, представленої різницею фактичних та змодельованих даних (код програми наведено у Додатку Б).

При цьому з даними з таблиці порівнюються інтегральні показники приростів захворювань на грип та ГРВІ за місяць, що у моделі відповідає кількості осіб, що перейшли у відповідний стан за 30 днів і виражаються такими формулами:

$$I_i^+ = \int_{\Delta t \cdot i}^{\Delta t \cdot (i+1)} \frac{dI}{dt} dt,$$

$$G_i^+ = \int_{\Delta t \cdot i}^{\Delta t \cdot (i+1)} \frac{dG}{dt} dt.$$

Було використано такі початкові умови:

$$S = 0.95$$

$$I = 0.025$$

$$G = 0$$

$$IG = 0$$

$$R_I = 0.025$$

$$R_G = 0$$

$$R_{IG} = 0$$

$$\beta_I = 0.15$$

$$\beta_G = 0.15$$

$$\gamma_I = 0.2$$

$$\gamma_G = 0.2$$

$$\gamma_{IG} = 0.2$$

$$\omega_I = 0.0027$$

$$\omega_G = 0.0027$$

$$\omega_{IG} = 0.0027$$

$$X = 0.8$$

Крок по часу $\Delta t = 1$ день

Проміжок часу $T = 3 * 360$ днів

Були отримані такі параметри моделі:

$$\beta_I = 0.001$$

$$\beta_G = 0.1725$$

$$\gamma_I = 0.5554$$

$$\gamma_G = 0.1299$$

$$\gamma_{IG} = 0.2$$

$$\omega_I = 0.025$$

$$\omega_G = 0.0116$$

$$\omega_{IG} = 0.0027$$

$$X = 0.7763$$

$$Err = 0.2093$$

Значення Err є абсолютною похибкою відхилення інтегральних значень приростів захворюваності на грип та ГРВІ та обчислюється як

середньоквадратичне відхилення офіційних даних від результатів моделювання по кожному місяці. При цьому значення порядку 0.2 означає досить велику похибку, що можна бачити у таблиці нижче, де подана залежність реальних даних від результатів моделювання.

Таблиця 3 – Співвідношення даних офіційної статистики і результатів моделювання

дані офіційної статистики		Інтегральні значення приростів	
Грип	ГРВІ	Грип	ГРВІ
25,8	1161,4	5,9	767,3
32,9	1189,8	1,1	810,0
44,8	1216,6	0,8	823,0
4,2	549,3	0,7	811,4
0,4	350,6	0,5	788,5
0,3	281,0	0,2	753,4
0,2	246,7	0,2	749,5
0,2	284,3	0,2	752,9
0,2	427,4	0,2	760,0
0,2	605,0	0,15	767,1
0,6	722,6	0,06	771,1
1,5	580,0	0,05	773,2
0,9	633,8	0,05	772,7
2,2	800,5	0,06	769,0
13,5	883,2	5,2	767,1
5,3	688,3	2,0	765,8

0,2	373,5	0,02	765,2
0,0	283,6	0,01	765,6
0,0	247,9	0,0	765,6
0,0	276,4	0,0	765,1
0,1	455,0	0,0	766,6
0,1	624,6	0,0	767,2
0,3	668,9	0,0	767,1
0,4	567,9	0,0	767,6
0,9	778,4	0,1	768,6
2,2	914,3	0,12	767,2
13,5	1023,1	0,25	767,1
5,3	808,0	0,1	766,2
0,2	346,5	0,0	765,6
0,0	262,9	0,0	765,2
0,0	247,3	0,0	765,7
0,0	261,3	0,0	766,2
0,0	436,4	0,0	766,5
0,1	455,6	0,0	766,2
0,1	568,4	0,0	766,5
0,3	531,8	0,0	766,4

Проведено стабілізацію динамічної моделі, тобто була здійснена симуляція процесу на тривалий період, у результаті якої ми отримали стабілізований стан, який у подальшому використали як початковий. Проаналізувавши цей процес, можна сказати, що стабілізація еквівалентна

правильному підбору початкового вектора стану. Були отримані наступні параметри моделі:

$$\beta_I = 0.0012$$

$$\beta_G = 0.1723$$

$$\gamma_I = 0.5132$$

$$\gamma_G = 0.126$$

$$\gamma_{IG} = 0.2$$

$$\omega_I = 0.025$$

$$\omega_G = 0.0129$$

$$\omega_{IG} = 0.0027$$

$$X = 0.7841$$

$$Err = 0.2085$$

При цьому результати моделювання дуже несуттєво відрізняються від результатів моделювання без стабілізації.

3 Рівновага Неша

Уведемо в побудовану динамічну модель вакцинацію населення проти грипу. Процес вакцинації та її вплив характеризується такими показниками:

$\kappa \in [0; 1]$ – охоплення вакцинації. Показує, яка частка населення піддається вакцинації.

E - ефективність вакцинації. Показує ймовірність того, що вакцинація призведе до виникнення імунітету у вакцинованої особи.

Таким чином, інтенсивність переходу зі стану S у стан R_I становить $E \cdot \kappa$.
 Граф модифікованої моделі поданий на рисунку.

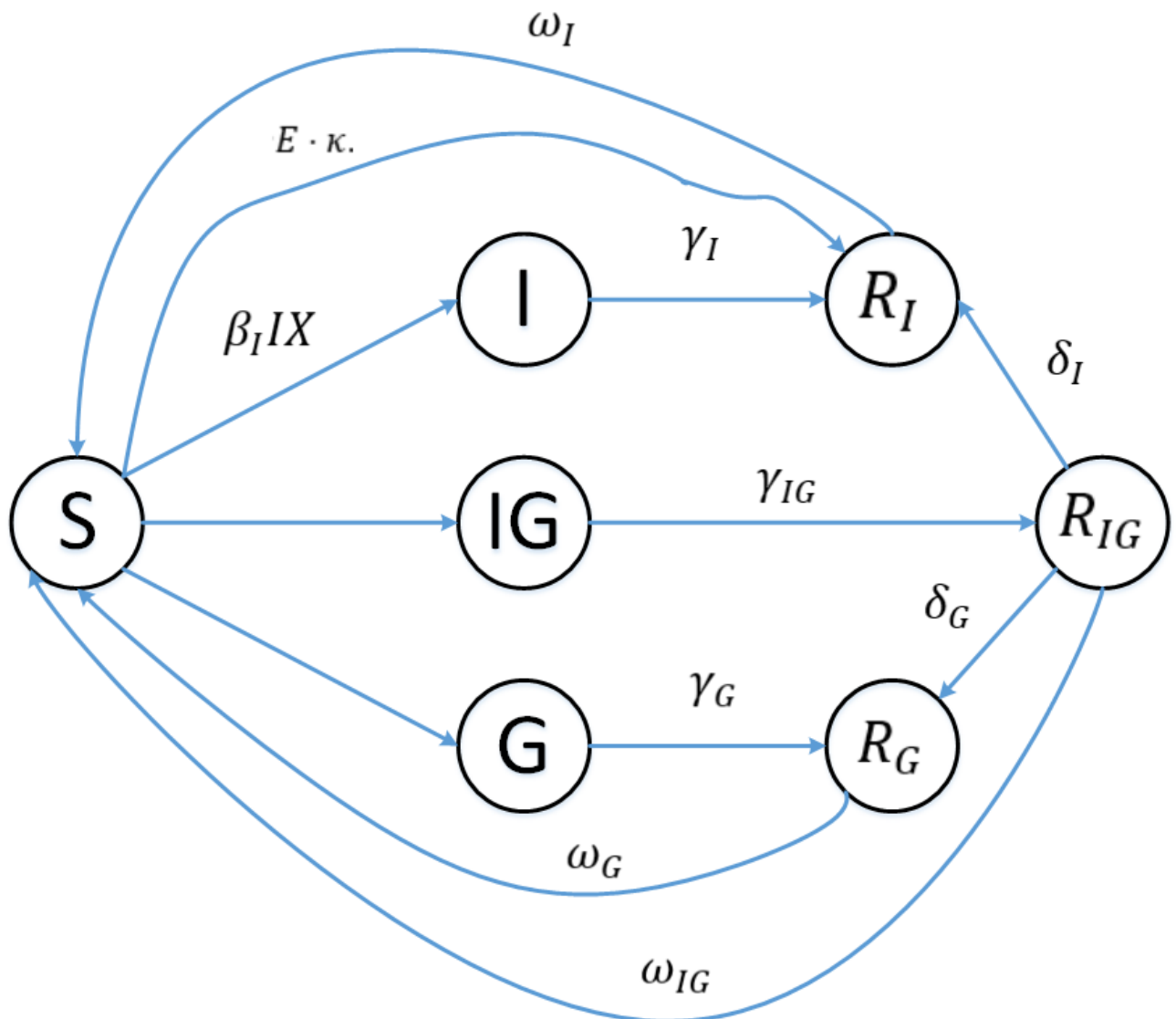


Рисунок 3. Граф процесу поширення захворюваності з вакцинацією

Далі потрібно побудувати економічну частину моделі вакцинації – визначити механізм розрахунку вартості вакцинації, а також виразити «вартість» хвороби. При цьому поняття «вартості» хвороби має умовний характер та вводиться для того, щоб негативний ефект від поширення хвороби виражався у тих самих величинах, що і видатки на вакцинацію. Пошук станів, рівноважних за Нешем дає можливість визначити оптимальні (в деякому розумінні) стратегії вакцинації згідно балансу цих факторів – вартості вакцинації та збитків від хвороб людей.

Введемо функцію $C = C(\kappa)$ – вартість вакцинації. Для обчислень будемо використовувати конкретні вирази для цієї функції, однак на практиці вона може мати довільний вигляд.

Для того, щоб обчислити «вартість» хвороби застосуємо поняття ризику. Ризиком $R(\kappa)$ хвороби будемо називати величину, рівну ймовірності бути інфікованим грипом протягом календарного року. Значення цієї величини можна обчислити як інтегральне значення приросту стану I в моделі за період одного року. Також будемо використовувати коефіцієнт L , що має зміст «вартості» хвороби однієї особи. Таким чином, сумарна вартість хвороби за рік становитиме $R(\kappa) \cdot L$.

Загальна вартість, відповідно, виражається таким чином:

$$cost(\kappa) = C(\kappa) + R(\kappa) \cdot L$$

Згідно означення рівноваги Неша та [Nash_4.pdf], стратегія вакцинації є рівноважною за Нешем, якщо задовольняє умові:

$$cost(\kappa) < cost(\kappa + \epsilon) \text{ \& } cost(\kappa) < cost(\kappa - \epsilon)$$

Таким чином, для знаходження рівноваги за Нешем еквівалентно пошуку локальних мінімумів для функції $cost(\kappa)$. Отже, будемо шукати такі охоплення вакцинацією, які є розв'язком задачі оптимізації:

$$\kappa^* = \arg \min_{\kappa} cost(\kappa)$$

4 Обчислення оптимальної стратегії вакцинації

Для обчислень будемо використовувати такі параметри:

$$E = 0.85$$

$$C(\kappa) = \kappa$$

$$L = 1000$$

Ці значення якісно відображають факт «лікування хворого обходиться в 1000 разів дорожче, ніж вакцинація хворого». При цьому загальна вартість вакцинації лінійно залежить від охоплення.

У якості параметрів моделі будемо використовувати обчислені у розділі 2 значення.

У результаті обчислень отримано, що оптимальною за Нешем стратегією вакцинації є охоплення вакцинації 0,45.

Далі наведено графік функцій $cost(\kappa)$ для описаного вище випадку.

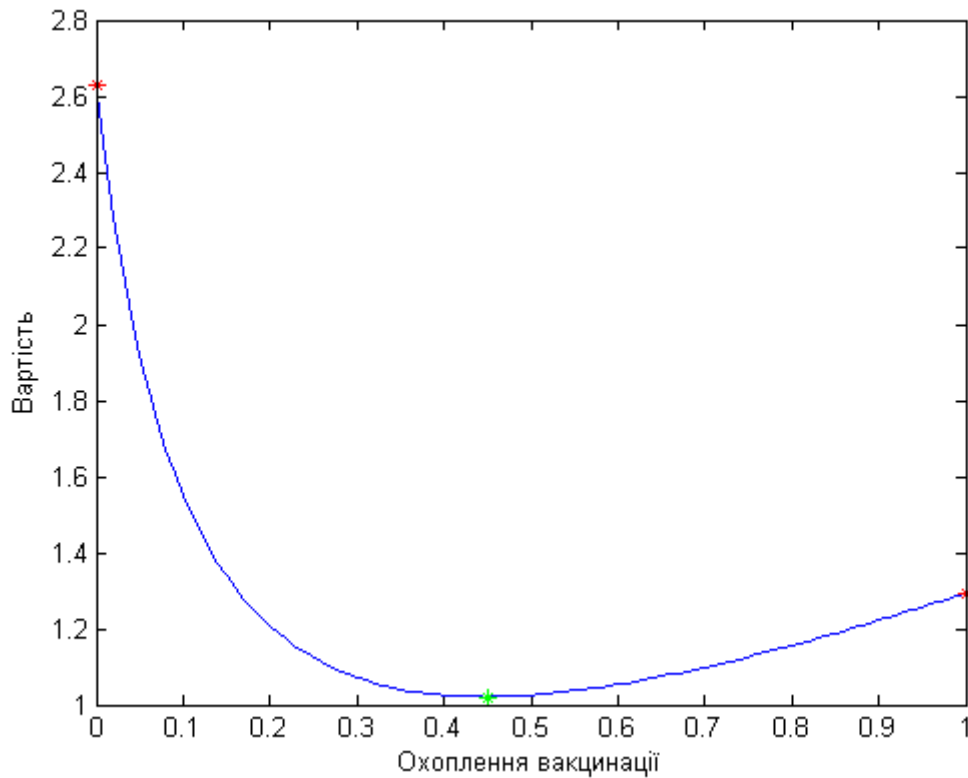


Рисунок 4 – Залежність вартості від охоплення вакцинації

5 Аналіз чутливості оптимальної стратегії вакцинації

Проаналізуємо чутливість оптимального значення до зміни таких параметрів, як ефективність вакцинації, вартість вакцинації та вартість лікування хворого. Для цього проведемо обчислення оптимальної стратегії при зміні кожного параметра.

Результати обчислень занесено в таблицю 4.

Таблиця 4 – оптимальні стратегії вакцинації при змінних параметрах

E	$C(\kappa)$	L	$cost^*$	κ^*
0.75	κ	1000	1.021	0.45
0.75	$2 \cdot \kappa$	1000	1.366	0.28
0.75	$0.5 \cdot \kappa$	1000	0.68	0.75
0.95	κ	1000	0.92	0.41
0.55	κ	1000	1.17	0.5
0.75	κ	500	0.68	0.28
0.75	κ	2000	1.49	0.68

Як видно з таблиці 4, найбільш сильно на оптимальну стратегію вакцинації (і, як наслідок, на витрати на вакцинацію) впливає вартість лікування хворого (L). При високій вартості вакцини оптимальним виявляється менше охоплення, однак це тягне за собою збільшення ризику захворювання серед населення.

ВИСНОВКИ

Грип є важливою медичною проблемою, яка потребує застосування дієвих протиепідемічних заходів та особливого медикаментозного лікування для зменшення рівня захворюваності, соціальних та економічних втрат. Моделювання поширеності грипу є одним з найбільших кроків до вирішення цієї проблеми.

У зв'язку з невірним діагностуванням випадків грипу до ГРВІ в Україні, були проведені дослідження щодо коригування даних. Побудована статична модель, що дає змогу виявити приховані випадки грипу, подані в статистиці як ГРВІ на основі даних спостережень. Дана модель використовує в основі попередню обробку вхідних даних. Побудована динамічна модель основана на ідентифікації параметрів моделі. Також проведено стабілізацію моделі.

Результати моделювання лише частково відображають реальну картину, оскільки співвідношення кількості невідомих параметрів моделі до кількості точок виміру є занадто малим (1:3) і тому модель не відображає циклічності та інших характерних ознак реального процесу поширення захворюваності. Також може мати сенс внести в модель природне поширення інфекції на додачу до поширення інфікованими особами.

Отримана динамічна модель була розширена шляхом введення до розгляду вакцинації. На основі цього була побудована економічна модель вартості вакцинації та розроблено інструмент пошуку оптимальної за Нешем стратегії вакцинації.

У подальшому, можна розширити моделі, ввівши новий стан – не госпітальні пневмонії, що дозволить повніше описати процес захворюваності грипом та його ускладнень серед населення України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А. Грипп: диагностика и лечение/ А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал.— 2008.—№16(22).— с.1494–1496.
2. Інформаційні бюлетні що ситуації грипу та ГРВІ в Україні. Доступ з сайту: <http://www.cses.gov.ua/aktualni-pitannya/>
3. Диагностика, лікування та профілактика грипу / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко, Н. О. Виноград. – К. : Медкнига, 2011. – 190 с.
4. Matrajt L. (2013) Optimal Vaccine Allocation for the Early Mitigation of Pandemic Influenza / L Matrajt, ME Halloran, IM Jr Longini // PLoS Comput Biol.-2013.-9(3).-e1002964.
5. Aaby K. Embracing computer modeling to address pandemic influenza in the 21st century / K. Aaby, R. Abbey, J. Herrmann [et al] // J. Public Health Manag. Pract.-2006.-12(4).-365–372.
6. M.J. Keeling and P. Rohani. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. Princeton Press, 2008.
7. M. Begon, M. Bennett, R.G. Bowers, N.P. French, S.M. Hazel, and J. Turner. A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. Epidemiol Infect, 129(1):147,153, 2002.
8. H.W. Hethcote. Mathematical understanding of infectious disease dynamics. Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, National University of Singapore, 16:1, 61, 2008.
9. J. Dusho, J.B. Plotkin, S.A. Levin, and D.J.D. Earn. Dynamical resonance can account for seasonality of inuenza epidemics. PNAS, 101(48):16915, 16916, 2004.
10. J. Dusho, J.B. Plotkin, C. Viboud, L. Simonsen, M. Miller, M. Loeb, and D.J. D. Earn. Vaccinating to protect a vulnerable subpopulation. PLoS Medicine, 4(5):0921, 0927, 2007.

11.M.A. Efendiev and H.J. Eberl. On positivity of solutions of semi-linear convection-diffusion-reaction systems, with applications in ecology and environmental engineering. RIMS Kyoto Kokyuroko, 1542:92-101, 2007.

Додаток А

Дані офіційної статистики захворюваності на грип та ГРВІ

Найменування області	Місяці											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Україна	25,8	32,9	44,8	4,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,6	1,5
АР Крим	1,6	1,3	6,2	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Вінницька	61,6	37,5	49,6	6,5	0,4	0,1	0,0	0,4	0,0	0,1	0,4	0,4
Волинська	0,3	0,0	1,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Дніпропетровська	51,8	60,8	111,1	4,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	12,4
Донецька	23,3	113,4	75,1	4,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2
Житомирська	71,2	27,3	54,1	17,9	1,4	0,4	0,9	0,2	0,4	0,6	2,8	1,8
Закарпатська	0,6	2,7	5,4	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Запорізька	6,2	63,9	76,8	3,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,5	0,0	0,0	0,1
Ів.-Франківська	4,2	3,4	7,5	1,5	0,0	0,4	0,1	0,1	0,1	0,0	1,1	0,3
Київська	37,9	18,0	71,2	1,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Кіровоградська	17,5	12,9	48,7	6,2	3,7	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	1,6	0,5
Луганська	1,7	23,7	25,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Львівська	40,3	36,2	54,6	4,4	1,6	1,9	1,5	1,3	1,1	1,1	2,4	1,5
Миколаївська	20,0	9,4	25,6	3,8	0,3	1,1	0,0	0,7	0,1	0,1	0,3	0,3
Одеська	17,6	40,4	57,3	3,5	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1
Полтавська	17,6	22,2	38,2	9,9	2,0	1,8	0,3	0,6	1,9	1,7	1,8	1,8
Рівненська	53,4	31,6	68,3	7,6	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,7	3,6	5,1
Сумська	29,9	34,0	35,7	2,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,0
Тернопільська	6,1	1,8	5,7	3,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Харківська	4,4	7,4	11,6	1,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Херсонська	10,7	4,8	17,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Хмельницька	20,1	14,0	36,4	3,2	0,4	0,5	0,8	0,0	0,0	0,4	1,8	1,0
Черкаська	22,8	6,8	37,0	15,3	2,1	0,3	0,9	0,8	0,6	0,3	0,9	0,0
Чернівецька	0,0	0,3	7,1	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Чернігівська	130,4	52,3	67,3	13,7	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,1
м.Київ	29,2	10,4	23,9	2,5	0,2	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8
м.Севастополь	0,9	23,8	12,9	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0
	707,2	693,3	1075,5	124,4	14,4	8,2	5,0	4,3	5,0	5,4	19,0	30,6
												2692,4

Таблиця А1. Дані захворюваності на грип по Україні за 2011 р.

Найменування області	Місяці											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Україна	0,9	2,2	13,5	5,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,4
АР Крим	0,0	0,2	1,2	0,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Вінницька	1,2	2,0	28,2	8,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,8	0,6
Волинська	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0
Дніпропетровська	0,9	2,7	10,7	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2
Донецька	0,1	0,4	12,1	6,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
Житомирська	3,1	7,0	85,5	30,2	0,5	0,2	0,0	0,2	0,1	0,5	1,4	1,2
Закарпатська	0,0	0,0	0,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Запорізька	0,3	1,3	2,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ів.-Франківська	0,0	0,1	0,3	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	1,7
Київська	0,3	2,1	28,0	4,8	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,6
Кіровоградська	0,0	0,1	6,0	4,5	1,2	0,0	0,2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,1
Луганська	0,0	0,3	0,7	4,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Львівська	4,2	5,5	16,5	14,3	1,1	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
Миколаївська	0,5	0,6	2,0	2,9	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3
Одеська	1,5	3,3	3,7	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Полтавська	1,3	1,7	12,8	4,8	0,4	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	0,6	1,2
Рівненська	3,9	7,2	59,6	20,8	0,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,5	1,0
Сумська	1,4	1,8	4,5	5,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	1,6
Тернопільська	0,0	0,1	0,0	1,5	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2
Харківська	0,0	0,1	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Херсонська	0,1	0,0	0,8	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Хмельницька	0,4	0,8	2,3	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	0,6	2,8
Черкаська	0,4	0,6	5,4	4,0	0,6	0,0	0,5	0,1	0,3	0,3	0,3	0,0
Чернівецька	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Чернігівська	1,3	15,8	69,3	17,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,5
м.Київ	1,4	6,3	28,7	3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2
м.Севастополь	0,0	0,6	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
	23,2	62,7	397,5	150,5	5,6	0,9	0,8	0,5	1,9	3,8	11,9	13,8
												673,2

Таблиця А2. Дані захворюваності на грип по Україні за 2012 р.

Найменування області	Місяці											
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень
Україна	1,9	6,3	17,8	12,1	0,7	0,2	0,0	0,1	0,2	0,3	0,2	0,3
АР Крим	0,3	0,9	2,9	1,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Вінницька	2,3	8,5	23,9	20,6	3,9	0,6	0,6	0,0	1,1	0,3	0,2	0,4
Волинська	0,0	1,5	0,5	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Дніпропетровська	0,9	4,1	8,1	8,8	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Донецька	0,4	0,8	3,2	3,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Житомирська	5,7	20,0	138,2	78,4	4,4	0,0	0,0	4,6	0,9	1,9	1,5	2,1
Закарпатська	0,4	1,9	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Запорізька	0,7	2,6	12,6	4,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ів.-Франківська	3,9	14,1	10,5	1,9	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,0
Київська	5,7	10,7	53,6	30,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2
Кіровоградська	2,9	4,3	4,0	10,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1
Луганська	0,1	0,2	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Львівська	3,6	14,3	9,1	4,3	1,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Миколаївська	0,9	4,1	9,6	13,9	0,6	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	0,1	0,1
Одеська	0,7	0,3	22,0	10,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
Полтавська	5,4	11,1	23,0	14,6	1,0	0,1	0,0	0,2	1,7	1,7	1,5	1,5
Рівненська	4,5	13,9	57,7	80,7	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,5
Сумська	3,3	10,3	25,2	12,8	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
Тернопільська	0,1	3,0	3,8	2,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0
Харківська	0,0	0,6	2,3	0,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Херсонська	0,0	0,3	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Хмельницька	5,5	19,8	27,1	7,8	1,3	1,4	0,3	0,0	2,7	1,0	0,0	0,5
Черкаська	2,9	6,7	22,0	14,5	1,0	1,2	0,3	0,3	1,1	0,9	1,7	3,4
Чернівецька	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	0,3
Чернігівська	4,8	26,5	67,5	55,3	2,8	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
м.Київ	2,0	8,5	19,6	10,9	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,1
м.Севастополь	0,0	0,3	0,3	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	59,0	195,6	567,0	400,7	21,9	5,4	1,2	5,3	7,9	8,9	9,6	9,8
												1292,3

Таблиця А3. Дані захворюваності на грип по Україні за 2013 р.

Найменування області	Місяці												
	січень	лютий	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень	жовтень	листопад	грудень	всього
Україна	778,4	914,3	1023,1	808,0	346,5	262,9	247,3	261,3	436,4	455,6	568,4	531,8	6633,7
АР Крим	558,0	651,0	733,1	558,5	266,0	194,4	217,1	224,4	321,3	346,7	368,2	384,5	4823,2
Вінницька	843,7	900,6	996,6	873,7	217,1	351,9	203,0	165,9	328,6	620,3	604,1	559,9	6665,5
Волинська	873,4	1286,2	1378,4	1022,6	553,5	363,8	352,3	217,8	544,0	569,8	624,4	710,1	8496,2
Дніпропетровська	837,4	939,6	1158,5	1024,3	433,2	344,7	318,6	395,2	625,4	542,7	620,0	543,1	7782,6
Донецька	663,4	589,5	701,3	637,5	324,3	255,4	275,3	312,1	441,1	380,2	440,2	383,1	5403,5
Житомирська	693,5	801,3	1038,2	735,8	262,5	154,6	153,0	168,0	306,6	294,5	471,6	498,2	5577,7
Закарпатська	571,1	893,1	749,9	519,9	165,0	127,2	110,9	106,3	165,5	326,6	282,5	305,3	4322,2
Запорізька	707,8	857,8	1145,6	900,4	415,1	262,8	241,3	322,2	454,7	519,5	596,6	489,9	6913,6
Ів.-Франківська	990,9	1338,7	954,3	535,2	293,0	206,5	196,8	188,9	391,1	297,5	643,2	496,1	6532,3
Київська	1559,3	1714,7	1871,2	1586,2	608,5	417,8	395,8	426,1	713,5	1148,9	1105,0	1150,4	12697,3
Кіровоградська	531,4	615,2	753,2	648,9	271,5	210,7	195,0	214,8	369,2	233,1	399,3	373,2	4815,6
Луганська	791,3	793,0	1045,5	866,8	331,1	213,8	211,0	294,0	430,9	222,9	536,2	340,0	6076,6
Львівська	832,2	1146,5	1039,8	876,1	575,8	440,5	342,4	309,3	452,1	389,3	676,7	656,7	7737,5
Миколаївська	581,4	641,5	871,7	624,2	195,0	149,8	185,3	197,9	306,1	475,2	426,6	449,6	5104,3
Одеська	639,3	846,6	1021,0	660,6	304,4	210,3	209,9	239,3	350,1	411,5	476,6	470,5	5840,0
Полтавська	893,6	1013,7	1219,9	951,3	338,6	275,4	239,6	258,5	516,8	497,5	627,4	592,6	7425,0
Рівненська	767,3	867,6	1001,8	846,3	265,2	200,7	149,3	161,5	318,5	814,8	540,0	488,0	6421,2
Сумська	578,3	801,2	935,1	820,2	379,6	276,2	201,8	217,4	360,9	426,8	765,7	490,5	6253,8
Тернопільська	622,9	850,6	857,5	647,8	253,1	220,8	190,0	161,1	380,6	242,6	452,2	530,2	5409,3
Харківська	341,2	461,1	490,3	315,7	121,4	91,1	99,2	91,4	206,1	125,3	234,5	231,7	2809,1
Херсонська	559,0	888,9	1104,2	655,9	245,5	163,8	122,5	174,9	274,9	487,0	482,2	447,9	5606,7
Хмельницька	658,3	908,2	933,5	636,8	284,9	194,2	179,7	179,9	332,2	489,8	394,4	434,4	5626,4
Черкаська	714,2	854,8	981,2	754,2	317,9	203,9	206,3	172,4	403,2	319,7	594,0	467,9	5989,9
Чернівецька	762,2	770,6	809,4	716,8	403,8	335,2	335,6	326,0	494,2	714,2	711,2	693,3	7090,4
Чернігівська	838,1	1066,8	1180,9	1126,9	419,1	296,5	301,1	300,0	511,4	418,4	739,6	825,7	8024,6
м.Київ	1505,3	1603,3	1756,5	1334,2	543,6	441,5	471,1	445,9	828,4	717,6	1016,1	1014,7	11678,3
м.Севастополь	581,1	712,9	763,1	599,3	213,4	155,9	217,4	278,9	410,4	682,4	380,6	426,4	5421,7
	21273,7	25729,0	28514,6	22284,1	9349,0	7040,6	6568,7	6811,3	11674,3	13170,6	15777,5	14985,7	183179,1

Таблиця А6. Дані захворюваності на ГРВІ по Україні за 2013 р.

Додаток Б

ЛІСТИНГ

```
% state:
% (1) - S
% (2) - I
% (3) - G
% (4) - IG
% (5) - R_I
% (6) - R_G
% (7) - R_IG
% params:
% (1) - beta_I
% (2) - beta_G
% (3) - beta_IG
% (4) - gamma_I
% (5) - gamma_G
% (6) - gamma_IG
% (7) - omega_I
% (8) - omega_G
% (9) - omega_IG
% (10) - delta_I
% (11) - delta_G
% (12) - X

function [params_opt, value] = fit_parameters_optimal()

    %start_params = [0.15 0.15 0.05 0.4 0.4 0.3 0.5 0.5 0.5
0.8];
    % start_params = [0.0066 0.1991 0.0500 0.4393 0.3795
0.3000 0.4999 0.5000 0.5000 0.7134]
    %start_params = [0.0066 0.1991 0.0500 0.4393 0.3795 0.3000
0.4999 0.5000 0.5000 0.7134];
    %value = 0.2088
    %value = 0.0209

    % omega_0 ~ 1/365
    % gamma_0 ~ 1/5
    % delta_I <-> omega_G
    % delta_G <-> omega_I

    start_params = [0.15 0.15 0.05 0.2 0.2 0.2 1/365 1/365
1/365 0.8];
    %value = 0.0209

    lb = zeros(size(start_params));
    ub = ones(size(start_params));
    options = optimset('MaxFunEvals', 10000, 'MaxIter',
10000);

    [params_opt, value] = fmincon(@function_to_minimize,
start_params,[],[],[],[],lb,ub,[],options);
    params_opt
```

```

        value
    end

function diff = function_to_minimize(params)

    realG = dlmread('G.txt');
    realI = dlmread('I.txt');

    start_state = [0.95 0.025 0 0 0.025 0 0];
    delta_t = 1;
    accumulation_period = 30;
    period = 3*360;
    stab_period = 0;
    %[state, I, G] = simulate_and_get_influx(start_state,
params, delta_t, accumulation_period, period);
    [state, I, G] =
simulate_and_get_influx_with_stabilization(start_state,
params, delta_t, accumulation_period, period, stab_period);

    diff = sum(abs(realG./100000 - G) + abs(realI./100000 -
I));
end



---


function [state, I, G] =
simulate_and_get_influx_with_stabilization(...
    start_state, ... % start state
    params, ... % params: see above
    delta_t, ... % time step for simulation
    accumulation_period, ...
    period, ... % simulation time
    stabilization_period ...
)
    stabilized_state = simulate_process(start_state, params,
delta_t, stabilization_period);
    [state, I, G] = simulate_and_get_influx(stabilized_state,
params, delta_t, accumulation_period, period);
End



---


function [state] = simulate_process(...
    start_state, ... % start state
    params, ... % params: see above
    delta_t, ... % time step for simulation
    period ... % simulation time
)
    current_state = start_state;
    t = 0;
    while(t < period)
        current_state = simulate_single_step(current_state,
params, delta_t);
        t = t + delta_t;
    end
    state = current_state;

```

end

```
function [state, I, G] = simulate_and_get_influx(...
    start_state, ... % start state
    params,         ... % params: see above
    delta_t,        ... % time step for simulation
    accumulation_period, ...
    period          ... % simulation time
)

I = [];
G = [];

current_state = start_state;
t = 0;
current_period = 0;
current_i_influx = 0;
current_g_influx = 0;
while(t < period)
    [current_state, i_influx, g_influx] = ...
        simulate_single_step(current_state,      params,
delta_t);
    current_i_influx = current_i_influx + i_influx;
    current_g_influx = current_g_influx + g_influx;

    current_period = current_period + delta_t;

    if (current_period >= accumulation_period)
        I = [I current_i_influx];
        current_i_influx = 0;

        G = [G current_g_influx];
        current_g_influx = 0;

        current_period = 0;
    end

    t = t + delta_t;
end
state = current_state
end
```

```
function [state, I_influx, G_influx] =
simulate_single_step(...
    current_state, ...
    params, ...
    delta_t...
)

state = current_state;

state(1) = current_state(1) + delta_t * (0 ...
    + params(7) * current_state(5) ...
```

```

+ params(8) * current_state(6) ...
+ params(9) * current_state(7) ...
- current_state(1) * params(1) * current_state(2) *
params(10) ...
- current_state(1) * params(3) * current_state(2) *
current_state(3) * current_state(4) ...
- current_state(1) * params(2) * current_state(3) ...
- current_state(1) * params(1) * current_state(2) * (1
- params(10)) ...
);

```

```

state(2) = current_state(2) + delta_t * (0 ...
+ current_state(1) * params(1) * current_state(2) *
params(10) ...
- current_state(2) * params(4) ...
);

```

```

I_influx = delta_t * (current_state(1) * params(1) *
current_state(2) * params(10));

```

```

state(3) = current_state(3) + delta_t * (0 ...
+ current_state(1) * params(2) * current_state(3) ...
+ current_state(1) * params(1) * current_state(2) * (1
- params(10)) ...
- current_state(3) * params(5) ...
);

```

```

G_influx = delta_t * current_state(1) * params(2) *
current_state(3) ...
+ current_state(1) * params(1) * current_state(2) * (1
- params(10));

```

```

state(4) = current_state(4) + delta_t * (0 ...
+ current_state(1) * params(3) * current_state(2) *
current_state(3) * current_state(4) ...
- current_state(4) * params(6) ...
);

```

```

state(5) = current_state(5) + delta_t * (0 ...
+ current_state(2) * params(5) ...
+ current_state(7) * params(8) ...
- current_state(5) * params(7) ...
);

```

```

state(6) = current_state(6) + delta_t * (0 ...
+ current_state(3) * params(5) ...
+ current_state(7) * params(7) ...
- current_state(6) * params(8) ...
);

```

```

state(7) = current_state(7) + delta_t * (0 ...
+ current_state(4) * params(6) ...
- current_state(7) * params(8) ...
- current_state(7) * params(7) ...

```



```
- current_state(7) * params(9) ...  
);
```

```
end
```