

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
ІМЕНІ ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Факультет менеджменту та маркетингу

Кафедра математичного моделювання економічних систем

«На правах рукопису»

УДК _____

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

(підпис) _____ (ініціали, прізвище)
“ ____ ” _____ 20__ р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра**

зі спеціальності 051 «Економіка» спеціалізації «Економічна кібернетика»
на тему: «Моделювання оцінки витрат профілактичних стратегій спрямованих на обмеження
поширення інфекційних захворювань»

Виконав: студент VI курсу, групи УК-61м

Пушко Антон Вікторович

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Науковий керівник доц., к.т.н., доц. Гальчинський Л. Ю.

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

(підпис)

Рецензент доц., к.е.н., доц. Черненко Н. О.

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

(підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації
немає запозичень з праць інших авторів без
відповідних посилань

Студент _____
(підпис)

Київ – 2018 року

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»**

Факультет менеджменту та маркетингу

Кафедра математичного моделювання економічних систем

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-науковою програмою

Спеціальність 051 «Економіка»

Спеціалізація «Економічна кібернетика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ В. О. Капустян
(підпис) (ініціали, прізвище)

«__» _____ 20__ р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

Пушка Антона Вікторовича
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації

«Моделювання оцінки витрат профілактичних стратегій спрямованих на обмеження поширення інфекційних захворювань»,

науковий керівник дисертації Гальчинський Леонід Юрійович, к.т.н., доц.,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від 10.02.2018 р. №17-С.

2. Термін подання студентом дисертації: 15.05.2018.

3. Об'єкт дослідження

Сучасні способи боротьби з поширенням інфекційних захворювань та шляхи і способи мінімізації витрат коштів на подолання поширення інфекційних захворювань.

4. Предмет дослідження

Профілактичні стратегії у боротьбі з поширенням інфекційних захворювань задля мінімізації сумарних суспільних витрат.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити

1) опрацювання наукових праць з теми дослідження; 2) визначення та

постановка задачі економічного змісту; 3) побудова та аналіз економіко-математичної моделі та її застосування до існуючої проблеми; 4) реалізація моделі за допомогою методів програмування.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу – презентація роботи

7. Перелік публікацій

1) Гальчинський Л.Ю. Моделювання оцінки витрат профілактичних стратегій для боротьби з поширенням інфекційних захворювань / Л. Ю. Гальчинський, А. В. Пушко. // Молодий вчений. — 2018. — №5.

2) Гальчинський Л.Ю. Економічна ефективність задання параметрів керування як функцій при моделюванні оцінки витрат на профілактичні стратегії для боротьби з епідеміями / Л. Ю. Гальчинський, А. В. Пушко. // Науковий вісник УжНУ. Серія: Міжнародні економічні відносини та світове господарство. — 2018. — №19.

8. Дата видачі завдання: 05.02.2018.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Аналіз сучасного стану та проблем галузі фарамаекономіки	05.02.2018 – 27.02.2018	
2	Огляд літератури і попередніх досліджень за обраною темою	28.02.2018 – 12.03.2018	
3	Постановка економічної задачі	13.03.2018 – 19.03.2018	
4	Пошук і формалізація математичних методів розв'язання поставленої задачі	20.03.2018 – 27.03.2018	
5	Побудова математичної моделі	28.03.2018 – 05.04.2018	
6	Виконання, аналіз та оформлення результатів дослідження	06.04.2018 – 07.05.2018	
7	Створення презентації	08.05.2018 – 14.05.2018	

Студент

(підпис)

А.В. Пушко

(ініціали, прізвище)

Науковий керівник магістерської дисертації

(підпис)

Л.Ю. Гальчинський

(ініціали, прізвище)

РЕФЕРАТ

Сумарні втрати за масштабних епідеміях іноді сягають десятикратних розмірів за той обсяг витрат, який необхідний для ефективної профілактики поширенню інфекційних захворювань. Відтак, виходячи з того, що проблему краще попередити, ніж боротися з її наслідками, державі необхідно проводити стратегію профілактичних засобів, до того ж бажано раціонально витрачаючи державний бюджет.

Метою дослідження є побудова економіко-математичної моделі оцінки витрат за впливу профілактичних стратегій (вакцинація та карантин) на попередження та подолання спалахів епідемії та загальне скорочення поширення інфекцій у популяції з урахуванням природнього процесу захворюваності.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків. Робота виконана в обсязі 118 сторінок, містить 13 таблиць та 42 рисунки.

Наведено приклад знаходження параметрів управління перебором сталих значень i , навпаки, отримання динамічних параметрів управління за допомогою завдання їх у вигляді функцій. Параметри керування: охоплення карантином та охоплення вакцинацією, визначені функціями за логічних умовиводів: на розповсюдження вакцини впливає ринкова економіка, а карантин є виключно прерогативою держави та застосовується за загрози спалаху епідемії. Модель враховує такі фактори, як: неоднорідність контактів у суспільстві, епідемічний поріг, мінімально необхідна фракція населення, яку необхідно вакцинувати. За основу моделі узята загальновідома модель SIR для відображення неоднорідності контактів побудована допоміжна мережева модель. Загалом у ході дослідження були використані наступні методи: математичне моделювання динамічних систем, динамічна оптимізація, мережеве моделювання, дерево прийняття рішень, метод Рунге-Кутта, апроксимація, інтерполяція, інше.

Наведені результати за різних варіацій використання вакцинації та карантину: без використання, окремо та спільно. З розрахунків можна зробити висновок, що своєчасне – разом та по черзі – використання обох типів профілактичних стратегій дає найнижчі сумарні витрати. Дана модель має високу точність прогнозування та наближеність до реальних умов. Виконана заміна параметру керування вакцинацією на ринкову модель задоволення попиту споживачів виявилось економічно та соціально ефективним. За використання сталого параметру керування вакцинацією модель показує, що ця профілактична стратегія є не вигідною з точки зору економіки. Однак, розрахунки також свідчать про те, що параметр охоплення карантинном має бути максимально можливим і тому спроба замінити цей сталий параметр функцією виявився економічно та соціально не вигідним. Результати дослідження мають якість, яка дозволяє практичне застосування створених моделей для економічного аналізу можливих спалахів епідемій та зробити економічно обґрунтований вибір оптимальної стратегії подолання поширеності різноманітних інфекцій.

Ключові слова: економіко-математичне моделювання, оцінка витрат, вакцинація, карантин, параметри керування, нелінійна математична модель, профілактика епідемій, мережева модель.

ABSTRACT

Total costs due to large-scale epidemics sometimes reach tenfold proportions for the amount of expenditures necessary to effectively prevent the spread of infectious diseases. Therefore, based on the fact that it is better to warn the problem than to deal with its consequences, the state needs to carry out a strategy of preventive measures, in addition it is desirable to rationally spend the state budget.

The purpose of the study is to construct an economic and mathematical model for estimating the cost of influencing preventive strategies (vaccination and quarantine) to prevent and overcome outbreaks of the epidemic and to reduce the spread of infections in the population, taking into account the natural morbidity process.

The thesis consists of an introduction, three sections, and conclusion. The thesis is made in the volume of 118 pages, contains 13 tables and 42 figures.

The article deals with the construction of economic and mathematical model estimation of costs of prevention strategies (vaccination and quarantine) to prevent epidemics and reduce spread of infections in case of population is based on networks. The model includes such factors as: the heterogeneity of contacts in society, the epidemic threshold, the minimum necessary fraction of the population that needs to be vaccinated. The model is based on the well-known SIR model, and the auxiliary network model is constructed to reflect the heterogeneity of the contacts. Parameters of managing: quarantine coverage and vaccination coverage. They are defined by functions for next logical reasons: the distribution of the vaccine is influenced by a market economy; quarantine is solely the prerogative of the government and is used for preventing the outbreak of the epidemic.

Results are presented for static and dynamic parameters of managing: first are sought by step setting and second are defined as functions. From the calculations it can be concluded that parallel using the use of both types of preventive strategies gives the

lowest total costs. This model has high accuracy of forecasting and proximity to real conditions. The replacement of the vaccination management parameter with the market model for satisfying consumer demand proved to be economically and socially effective. By using a sustainable vaccine management parameter, the model shows that this preventive strategy is economically disadvantageous. However, calculations also indicate that the quarantine coverage parameter should be as affordable as possible, and an attempt to replace this stable parameter with the function proved to be economically and socially disadvantageous. The results of the study have a quality that allows the practical application of the developed models for the economic analysis of possible outbreaks of epidemics and make an economically sound choice of an optimal strategy to overcome the prevalence of various infections.

Key words: economic and mathematical modeling, cost estimation, vaccination, quarantine, parameters of managing, nonlinear mathematical model, prevention of epidemics, network model.

ЗМІСТ

Вступ.....	10
1 Теоретичні відомості та аспекти досліджень поширення епідемій та стратегії їх подолання.....	13
1.1 Математичні моделі динаміки епідемії	13
1.2 Моделі мережі в моделюванні епідемій	24
1.2.1 Визначення та нотації.....	27
1.2.2 Типи мереж.....	31
1.2.3 Поширення епідемій через мережі.....	35
1.3 Профілактичні стратегії	39
1.4 Витрати на подолання епідемій.....	42
2 Модель оцінки витрат профілактичних стратегій спрямованих на обмеження поширення інфекційних захворювань	46
2.1 Побудова епідеміологічної моделі	46
2.1.1 Мережева модель	46
2.1.2 Вакцинація та карантин.....	52
2.1.3 Структура витрат	55
2.1.4 Загальна структура моделі	56
2.2 Параметри моделі.....	62
2.3 Аналіз економічної ефективності моделі	71
3 Можливості та напрями практичного застосування розробленої моделі	100
3.1 Застосування моделі за статистичних даних.....	100
3.2 Параметри моделі.....	103

3.3 Аналіз результатів моделювання	106
Висновки	110
Перелік джерел посилання	112
Додаток А Поширення грипу у країнах ЄС.....	120

ВСТУП

Історія людства свідчить, що епідемії хвороб приносять не тільки людські нещастя, але й призводять до значних економічних втрат. Сумарні втрати за масштабних епідеміях іноді сягають десятикратних розмірів за той обсяг витрат, який необхідний для ефективної профілактики поширенню інфекційних захворювань. Відтак, виходячи з того, що проблему краще попередити, ніж боротися з її наслідками, державі необхідно проводити стратегію профілактичних засобів, до того ж бажано раціонально витрачаючи державний бюджет. Вакцинопрофілактика є одним з найважливіших державних заходів захисту населення від інфекційних захворювань. Паралельно з вакцинацією застосовують карантин. Для підвищення ефективності цього профілактичного заходу застосовують тестування здорових ззовні осіб на наявність інфекції. Окрім позитивних наслідків впровадження профілактичних заходів, а саме підвищення рівня суспільного здоров'я, зниження захворюваності і смертності, програми профілактичних щеплень та карантину дозволяють досягти значного економічного ефекту: економії ресурсів охорони здоров'я, росту продуктивності праці через відсутність потреби у додатковому догляді, росту продуктивності праці серед вакцинованих осіб. Проте розробка моделі, яка б зв'язувала процес поширення епідемій в умовах протидії та економічними аспектами, залишається актуальною. У раніше проведених дослідженнях були зазначені, проте не вирішені такі проблеми, як: створення інструменту для моделювання і оцінки впливу загрози епідемії на економіку; моделювання ринкової економіки як фактора, що впливає на характер плину епідемії; прогнозування витрат у грошовому відображенні, які несе населення та держава від загрози епідемій.

Об'єктом дослідження є сучасні способи боротьби з поширенням інфекційних захворювань та шляхи і способи мінімізації витрат коштів на подолання поширення інфекційних захворювань.

Предметом дослідження є вакцинація та карантинізація популяції у боротьбі з поширенням інфекційних захворювань задля мінімізації сумарних суспільних витрат.

Метою дослідження є побудова економіко-математичної моделі оцінки витрат за впливу профілактичних стратегій (вакцинація та карантин) на попередження та подолання спалахів епідемії та загальне скорочення поширення інфекцій у популяції з урахуванням природнього процесу захворюваності. Модель повинна враховувати такі фактори, як: неоднорідність контактів у суспільстві, епідемічний поріг, мінімально необхідна фракція населення, яку необхідно вакцинувати, вплив ринкової економіки на розповсюдження вакцини, карантин як примусовий інструмент держави. Також необхідно визначити параметри керування охопленням карантинном та охопленням вакцинацією. Виконати розрахунки за наступними сценаріями: без профілактичних стратегій, лише з вакцинацією, лише з карантинном, спільне використання обох профілактичних стратегій.

Наразі в основі методології вибору раціональної стратегії вакцинопрофілактики населення можуть бути покладені різні підходи, наприклад, грошово-вартісна оцінка людського життя, інвалідності та летального випадку, або порівняння декількох альтернативних профілактичних стратегій, їх ефективності та вартості. Такі підходи зазвичай використовують разом із різними методами математичного моделювання, наприклад, теорія ігор, динамічна оптимізація, дерево прийняття рішень, метод Рунге-Кутта, апроксимація, інтерполяція, метод Монте-Карло або інші. Зараз цими методами у області

боротьби з поширенням інфекційних захворювань займається наука, яка має назву фармаекономіка.

Основою інформаційної бази для даної роботи виступають агрегатори світової статистики, де статистика зібрана і представлена дослідниками у сферах економіки та медицини. Дослідження і оцінки мають достатньо високу достовірність, проводяться вони вже декілька років, тому їх використання у даній роботі є доцільним. Оскільки розвиток галузі охорони здоров'я в різних країнах сильно відрізняється, то у даній роботі будуть розглядатись здебільшого інформація з країн ЄС, а також США та Японії.

1 ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ ТА АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОШИРЕННЯ ЕПІДЕМІЙ ТА СТРАТЕГІЇ ЇХ ПОДОЛАННЯ

1.1 Математичні моделі динаміки епідемії

Динамічна модель відтворює зміни об'єкта, що відбуваються з плином часу у поставлених умовах, або особливості функціонування об'єкта. Динамічні моделі можна назвати функціональними. Динамічне моделювання використовується для опису, наприклад, поведінки об'єкта в будь-який довільний момент часу, відслідковуючи зміни у ньому.

Динамічна модель системи — сукупність співвідношень, які визначають виходи системи в залежності від входів та станів системи.

Широке використання динамічних моделей завдячує перш за все з тому, що це дає змогу різко скоротити обсяг, витрати і масштаби натурних експериментів.

1.1.1 Динамічна SIR-модель зі сталою популяцією

Інфекційні захворювання, як правило, класифікуються на гострі, підгострі або хронічні. Термін «гострий» відноситься до так званих «швидких» інфекцій, де відносно швидка імунна реакція призводить до елімінації патогену за короткий період часу (кілька днів або тижнів). Прикладом гострих інфекцій можуть бути грип, сказ, вітряна віспа, краснуха та типові вірусні інфекції. Хронічні інфекції, з

іншого боку, тривають набагато довше (кілька місяців або років), наприклад, герпес або хламідоз.

Є гострі вірусні інфекції, що проявляються протягом короткого періоду часу з подальшим набуттям тимчасового імунітету. Цей сценарій перебігу захворювання з математичної точки зору найкраще описується так званою моделлю SIR [43]. Цей формалізм, запропонований Кермаком і Маккендріком (1927) [43] класифікує осіб в популяції «сприйнятливими» (якщо раніше не піддавалися впливу збудника), «інфіковані» (є носіями інфекційних агентів з проявом клеліміт), і відновлені (тобто з набутим імунітетом, якщо вони успішно позбулися збудника). Останніх може і не бути.

У найпростішому випадку (без урахування демографічної динаміки населення – народжуваності, смертності та міграції), можливі переходи $S \rightarrow I$ та $I \rightarrow R$. Інфіковані особи можуть перейти до класу осіб, що видужали тільки після одужання. Для гострих інфекцій, як правило, спостерігається той факт, що період, протягом якого індивід перебуває в інфекційному стані («інфекційний період») розподілена навколо деякого середнього значення, яке може бути точно оцінене з ретроспективних клінічних даних. З точки зору моделювання, це виражається в ймовірності переходу індивідів від I до R , що залежить від того, як довго вони були в класі I . Тим не менш, епідеміологи часто роблять припущення, що швидкість одужання γ (яка є величиною, зворотною до інфекційного періоду) є постійною; це зводить SIR-моделі до набагато більш простих рівнянь і експоненціально розподілених інфекційних періодів.

Перехід від S до I явно передбачає передачу захворювання, яка визначається трьома різними факторами: поширеністю інфікованих осіб, основною контактною структурою населення і ймовірністю передачі через контакт. Для безпосередньої передачі інфекційного агенту повинен бути контакт між чутливими і інфікованими особами і ймовірність цього визначається

відповідними рівнями S та I в популяції, а також притаманною контактною структурою популяції носіїв. Крім того до уваги слід взяти ймовірність того, що контакт між сприйнятливою і інфікованою особою призведе до передачі збудника в популяції.

Модель може бути представлена у вигляді блок-схеми, що зображена на рис. 1.1. Блок-схема показує перехід осіб з одного стану в інший, чорні стрілки – швидкість переходу.

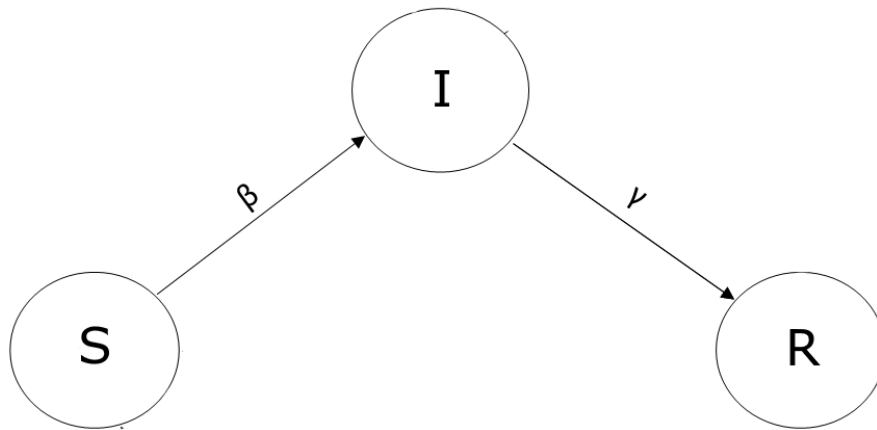


Рисунок 1.1 – Динамічна SIR-модель зі сталою популяцією

Дана модель може бути описана системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I,\end{aligned}\tag{1.1}$$

де t – час;

S – сприйнятливі здорові;

I – хворі особи;

R – здорові особи з імунітетом;

β – швидкість захворювання;

γ – швидкість одужання та набуття природного імунітету.

На жаль, точна структура часу передачі страждає від протиріч і суперечностей. Щоб прояснити деякі з питань, пов'язаних з динамікою інфекції потрібно почати з визначення сили інфекції λ , яка визначається як швидкість на душу населення, з якою сприятливі особи переходять у стан «хворі», а такий потік визначається як λs , де s – число осіб у стані S , Сила інфекції інтуїтивно пропорційна кількості інфекційних осіб, а безпосередня передача інфекційного агенту вимагає контакту між інфікованими і сприйнятливими особами. Існують два можливих визначення сили інфекції λ :

$$\lambda = \frac{\beta I}{N}, \quad (1.2)$$

$$\lambda = \beta I, \quad (1.3)$$

де I – кількість інфікованих осіб;

N – загальна чисельність населення;

β – коефіцієнт трансмісивності.

Формула (1.2) відповідає залежності від частоти передачі, формула (1.3) – щільності передачі.

Важливо розрізняти ці два основних припущення з погляду внутрішньої структури контактів в популяції.

Залежна від частоти передача інфекції відображає ситуацію, коли кількість контактів не залежить від чисельності населення. Такий погляд на передачу інфекції відповідає інтуїтивному розумінню – не очікується, що мешканець Києва зможе передати захворювання у кілька разів більшій кількості людей, ніж мешканець Херсону. Кількість тісних контактів, що, швидше за все, призведе до передачі хвороби буде визначатися соціальними обмеженнями, в результаті

подібних моделей передачі в будь-якому великому місті чи міста. Насправді, оцінки швидкості передачі кору в Англії і Уельсі не демонструють залежності від чисельності населення [44].

На відміну від цього, залежність від щільності передачі припускає, що, якщо чисельність населення (або, точніше, як щільність популяції) збільшується, так само збільшується інтенсивність контактів. Обґрунтуванням цього є той факт, що чим більше людей наповнює систему, то показник контакту буде значно збільшений.

Різниця між цими двома механізмами передачі стає видимою при зміні кількості сприйнятливого населення, в іншому випадку терм $\frac{1}{N}$ може поглинатися при параметризації β . Якщо таке спрощення є зручним, тобто

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

$$I = \frac{Y}{N} \quad (1.5)$$

є частками населення, що, відповідно, є сприйнятливими або хворими. У такому випадку частота передачі інфекції приймає вигляд βSI , тобто швидкість, з якою нові особи (як частка загальної чисельності населення) стають інфікованими.

1.1.2 SIR-модель без імунітету, модель SIS

Моделі SI та SIR обидві відображають динаміку гострих інфекцій, які або призводять до летального випадку, або дають постійний імунітет після повного одужання. Проте, перенесене інфекційне захворювання надає нетривалий імунітет, наприклад захворювання, що передається статевим шляхом. Особи можуть бути інфіковані такими інфекціями багато разів протягом усього життя без набуття імунітету. Цей клас моделей називають SIS, оскільки одужання після перенесення інфекції супроводжується миттєвим поверненням до групи сприятливих осіб.

SIS-моделі описані у вигляді системи з двох звичайних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \gamma I - \beta IS, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I,\end{aligned}\tag{1.6}$$

де t – час;

S – сприйнятливі здорові;

I – хворі;

β – швидкість захворювання;

γ – швидкість одужання.

На рис. 1.2 представлена динаміка захворювання на основі SIS-моделі:

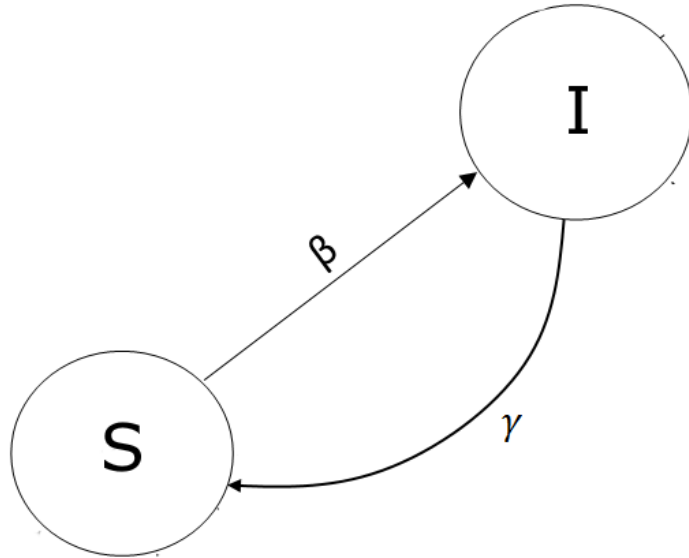


Рисунок 1.2 – Схема переходів між станами на основі SIS-моделі

Всі параметри моделі було визначено раніше з умовою, що $S + I = 1$. У цій моделі демографічні показники (народжуваність та смертність) не враховані. Незважаючи на відсутність народжень, захворювання все ще може зберігатися в популяції, оскільки інфіковані особи, що одужали поповнюють групу сприйнятливих. Таким чином, можна замінити $S = 1 - I$ в рівнянні (1.6) і отримати спрощення системи рівнянь:

$$\frac{dI}{dt} = (\beta - \beta I - \gamma)I = \beta I \left(\left(1 - \frac{1}{R_0} \right) - I \right), \quad (1.7)$$

де t – час;

I – хворі;

β – швидкість захворювання;

γ – швидкість одужання;

$R_0 = \beta/\gamma$.

Це рівняння є еквівалентом логістичного рівняння, що використовується для опису зростання населення в екології [20, 36]. Рівноважна кількість інфікованих в цій групі осіб може бути знайдена шляхом прирівнювання рівняння (1.7) до нуля та вирішення I^* . Це дає:

$$S^* = \frac{1}{R_0}, \quad (1.8)$$

$$I^* = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \quad (1.9)$$

тоді рівновага буде стабільною за умови, що $R_0 > 1$.

Для інфекційних захворювань, які не призводять до довгострокового імунітету, збудник інфекції довгий час може утримуватися в популяції.

1.1.3 SIR-модель з демографією

Якщо потрібно визначити динаміку інфекційного захворювання в достроковій перспективі, то демографічні процеси мають важливі значення.

Зокрема, найбільш важливим компонентом, необхідний для ендемічності в населення є приріст нових сприйнятливих осіб з народженням. Найпростішим та найбільш поширеним способом введення демографії в SIR-модель є припущення, що є природний період тривалості життя $1/\mu$ років. Також є швидкість, з якою особи в будь-якому епідеміологічному класі вмирають від природних причин, що задається μ . Важливо підкреслити, що цей фактор не залежить від захворювання, що моделюється, і не призначений для відображення патогенності інфекційного агента. Деякі автори зробили припущення, що смертність діє тільки на клас R [17,

24], що робить моделювання простішим, але, як правило, менш вживаним серед епідеміологів. Історично склалося так, що μ також представляє «грубу» оцінку народжуваності населення, забезпечуючи тим самим незмінним в часі загальний розмір населення:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0. \quad (1.10)$$

Ця модель є орієнтованою на вивчення інфекцій людини в розвинених країнах. Зіставивши всі ці припущення разом, можна отримати узагальнену SIR-модель:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu - \beta IS - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Слід зазначити, що при багатьох захворюваннях, таких, як кір, новонароджені можуть мати пасивний імунітет, отриманий при плацентарній передачі материнських антитіл, якщо мати була інфікована або вакцинована. Враховуючи, що середній вік, в якому цей імунітет до кору ті інших дитячих інфекцій втрачається (приблизно 6 місяців) є значно меншим, ніж середній вік інфікування (4-5 років у розвинених країнах), припущення, що всі новонароджені входять у сприйнятливий клас є необґрунтованим. У випадках, коли середній вік інфікування є дуже малим (наприклад, в країнах, що розвиваються), імунітет, отриманий від матері, повинен бути включений до моделі [44].

Ключем до розуміння базового числа репродукції R_0 , треба уважно подивитися на рівняння (1.8). Параметр трансмісивності β являє собою швидкість передачі інфекції і негативні доданки рівняння вказують на те, що кожна людина витрачає в середньому $\frac{1}{\gamma + \mu}$ часу перебуваючи у цьому класі, а інфекційний період істотно знижується через деякі летальні випадки під час захворювання. Таким чином, якщо припустити, що все населення є сприйнятливим ($S_0 = 1$), то середнє число нових інфекцій на інфіковану особу визначається добутком параметру трансмісивності та S_0 до інфекційного періоду:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} S_0. \quad (1.12)$$

Це значення в цілому подібне, але завжди менше, ніж R_0 для замкнутої популяції, оскільки швидкість природної смертності зменшує середній інфекційний період. Встановивши вираз для R_0 можна дослідити деякі з властивостей системи. Модель є корисною в першу чергу для дослідження поширеності захворювання в стані рівноваги, визначення умов, необхідних для ендемічної рівноваги, основних коливальних динамік і для прогнозування порогового рівня вакцинації, необхідної для викорінення інфекції в популяції.

1.1.4 SIR-модель з імунітетом, що слабшає

SIR та SIS моделі з точки зору епідеміології є двома поведінковими крайнощами інфекцій, де імунітет або є протягом усього життя, або його немає зовсім. Проміжним є припущення, що імунітет триває протягом обмеженого періоду перед тим, як почне слабшати, і індивід знову стає сприйнятливим до нових випадків інфікування [40].

Це виражається у наступній системі диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS + wR, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - wR,\end{aligned}\tag{1.13}$$

де t – час;

S – сприйнятливі здорові;

I – хворі особи;

R – здорові особи з імунітетом;

β – швидкість захворювання;

γ – швидкість одужання та набуття природного імунітету.

w – швидкість, з якою втрачається імунітет і особи, що одужали, переходять в клас сприйнятливих осіб.

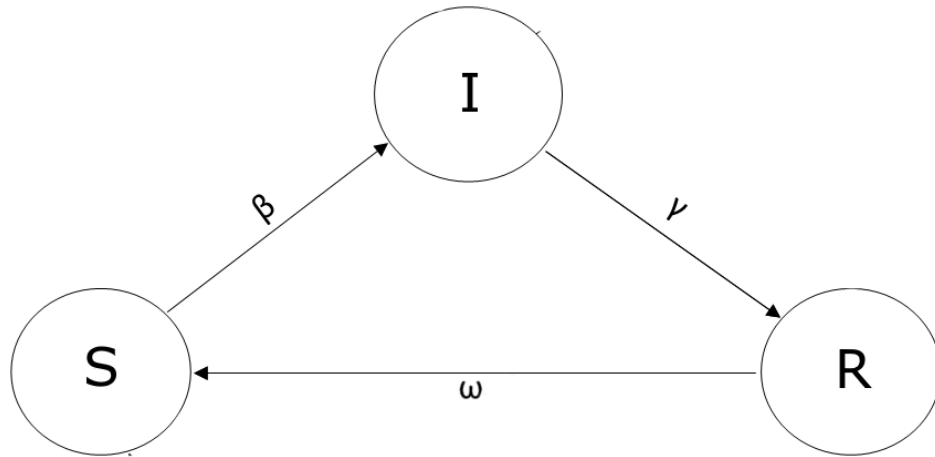


Рисунок 1.3 – Схема переходів між станами SIR-моделі з імунітетом, що слабшає

Динаміка цієї моделі забезпечує плавний перехід між моделлю SIR (коли $w = 0$) та ($w \rightarrow \infty$). Як і раніше, $R_0 = \beta/\gamma$ і потрібно для збереження умови $R_0 > 1$ для отримання правдоподібного стабільного ендемічного розв'язку.

1.2 Моделі мережі в моделюванні епідемій

Дійсна популяція – це суміш гетерогенних індивідів та гетерогенність існує в декількох аспектах, особливо в контактах. Основи епідеміології та перші епідеміологічні моделі базувалися на широкому випадковому змішуванні популяцій, котре було гарно описано в минулому розділі. Однак на практиці кожний індивід має кінцевий набір контактів чи індивідів, котрим він може передати інфекцію. Сукупність всіх таких контактів формують мережу. Структурна модель цієї контактної мережі серед індивідів дозволяє моделі

обчислити динаміку епідемії в масштабах популяції від індивідуального рівня процесу поширення інфекції.

В нещодавні роки, надзвичайний спалах даних в гуманітарних науках розкриває складні і гетерогенні моделі зв'язків в широкому діапазоні біологічних і соціальних систем. Теорія мережі забезпечує природний підхід для розуміння всіх цих складних моделей. Ідеї з теорії мережі також надихнули дослідження в багатьох областях з метою вивчення взаємодії між елементами та їх динаміку в таких сферах, як комп'ютерні науки, системна біологія, соціальні науки, економічна і статистична фізика. Однак епідеміологічні дослідження також застосовували потенціал теорії мережі, як і будь-які інші наукові дисципліни. Складні властивості мереж мають глибокий вплив на дослідження рівноважних і нерівноважних явищ в епідемічних процесах. Датованими до середини вісімдесятих років, дослідники показали, що розуміння процесу розповсюдження інфекції значною частиною перекривається з вивченням мережевих властивостей [25, 26]. Група індивідів та їх зв'язки в популяції природним чином визначає мережу, в якій хвороба поширюється від одного вузла (індивіда) до іншого віддалено зв'язного вузла. Таким чином, висновки з топологічної структури основних мереж надає корисну інформацію, яка допомагає прогнозувати процес поширення, включаючи зростання інфекції на першому етапі, а потім його розподіл по всій мережі контактів.

Незважаючи на те, що вже давно визнано, що теорія мережі є ключовим елементом моделювання епідемії, нещодавнє розмаїття даних ілюструє величезну складність поширення і стійкості/тривалості інфекції в популяції та, таким чином, вимагає детального теоретичного розуміння взаємозв'язку між епідемічними процесами та мережами. Попередні роботи показали, що більшість дійсних мереж мають динамічну самоорганізацію та статистично гетерогенні – як правило, всі ознаки складних систем [27, 58, 59]. Звичайна решітка рідко

показує дійсні релевантні мережі по відношенню до поширення епідемій. У дійсній популяції, існують кілька індивідів, які можуть виступати в якості центрів (або «супер-поширювачів»), в той час як більшість популяції має дуже мало взаємодій. Обидві соціальні та інфраструктурні мережі організовані в спільнотах тісно взаємопов'язаних вузлами індивідів [12]. Хоча випадковість в процесі з'єднання вузлів завжди присутня, принципи організації та кореляції в моделі зв'язків визначають мережеві структури, які сильно впливають на розвиток та поведінку епідемій та процесів ланцюгової реакції [13, 14]. Крім того, складні особливості мереж часто знаходять свій відбиток в статистичних розподілах, які, як правило, з важкими хвостами, перекосами, та значення відрізняються декількома порядками [63]. Очевидність великомасштабних коливань, кластеризація і спільноти характеризують модель зв'язків дійсних систем; і це спонукало необхідність в математичних підходах, здатних впоратися з притаманною складністю мереж.

Однак зв'язок між епідеміологією інфекційних захворювань та теорією мережі виходить далеко за рамки загальної дискусії. Розуміння топології мережі може допомогти ідентифікувати маршрути передачі захворювання, які можуть допомогти в розробці стратегій по боротьбі з цією хворобою. Наприклад, «контакт трасування» є дуже потужною стратегією суспільної охорони здоров'я протягом перших етапів процесу поширення. Він заснований на базових шляхах передачі для управління подальшим поширенням навіть без будь-якої інформації з епідеміології інфекційних захворювань [9]. Таким чином, вивчаючи теорію мережі і як вона може бути застосована до співвідношення процесу розповсюдження інфекції може бути важливим інструментом для розуміння хвороби і розробки стратегій управління. Під час обговорення основних метрик і топології мережі, тут ми розглядаємо розвиток поточних досліджень на стику

епідеміологічних досліджень і теорії мереж, включаючи імунізацію контролю захворювання.

1.2.1 Визначення та нотації

Теорія графів [18] може бути використана для математичної формалізації мереж [11]. Граф являє собою набір точок, які називаються вершинами (або вузлами), а також множиною зв'язків, званих ребрами (або ланками). Ребра вказують на зв'язок між вершинами, що представляє собою наявність взаємодії або відношення між цими вершинами. Взаємодія може бути двонаправленою, яка визначає неорієнтовані мережі, або вона може бути наведеною, яка визначає орієнтовані мережі або орграфи. Уявімо графік розміру N (скажімо, з N вершинами та L ланками), використовуючи $N \times N$ матрицю суміжності A , з елементами $a_{ij} = 1$, якщо ребро з'єднує вузли i та j та нуль в іншому випадку. A – симетрична матриця в неорієнтованих графах та несиметрична в орієнтованих графах.

I. Степінь і розподіл вузлів за кількістю зв'язків: степінь (або зв'язність) k_i з вершини i в неорієнтованій мережі є числом ребер, що виходять з i , тобто $k_i = \sum_j a_{ij}$. У разі орієнтованих мереж, ми маємо обидва напівстепені входу, k^{in} , та напівстепені виходу, k^{out} , як число ребер, які закінчуються в i або починаються з i , відповідно. Сумарна степінь, однак, в орієнтованій мережі визначається як $k_i = k^{in} + k^{out}$. Розподіл вузлів за кількістю зв'язків $P(k)$ мереж – це ймовірність того, що випадково обрана вершина має ступінь k . У скінченній мережі це означає частку вершин зі ступенем, який дорівнює точно k . В орієнтованих мережах, існують два різних розподіли, напівстепеней виходу

$P^{out}(k^{out})$ та напівстепеней входу $P^{in}(k^{in})$, хоча напівстепені входу та виходу даної вершини можуть не бути незалежними. Також корисно розглянути моменти розподілу вузлів за кількістю зв'язків, $\langle k^n \rangle = \sum_k k^n P(k)$. Перший момент $\langle k \rangle = 2L/N$ називається середнім ступенем. Він надає інформацію про щільність мережі. Розподіл вузлів за кількістю зв'язків визначає класи мереж зі схожими статистичними параметрами. Мережа називається розрідженою, якщо кількість її ланок L зростає переважно лінійно з розміром мережі N ; в іншому випадку вона називається щільною. В орієнтованих мережах, так як кожне ребро відповідає одному вузлу напівстепені входу та іншому вузлу напівстепені виходу ми маємо, що $\langle k^{in} \rangle = \langle k^{out} \rangle$.

II. Зв'язність, найкоротший шлях та діаметр: Шлях $P_{i,n}$ є послідовністю різних ребер $(i_j, i_{j+1}), j = 0, \dots, n-1$, що з'єднують вершини i_0 та i_n ; число пройдених ребер, n , також називають довжиною шляху. Граф є зв'язним, якщо існує шлях, що з'єднує будь-які дві вершин в графі. Компонент C графа визначається як зв'язний підграф. Найкоротший шлях l_{ij} між двома вузлами i та j визначається як довжина найкоротшого шляху (хоча він може бути не унікальним), що з'єднує i та j , та середня довжина найкоротшого шляху $\langle l \rangle$ є середнім значенням l_{ij} по всім парам вершин в мережі. Діаметр мережі є максимальним значенням всіх попарно найкоротших довжин шляху.

III. Степенева кореляція: Степенева кореляція між двома вершинами визначається як умовна ймовірність $P(k'|k)$ того, що ребро, яке виходить з вершини степеню k зв'язане з вершиною степеню k' [13]. Мережа називається некорельованою, якщо ця умовна ймовірність не залежить від походження/початку вершини k . В цьому випадку $P(k'|k)$ можна просто оцінити як відношення між числом ребер, які вказують на вершини степеню k' , $k'P(k')N/2$, та загальною кількістю ребер, $L = \langle k \rangle N/2$, з отриманням $P^{un}(k'|k) = k'P(k')/\langle k \rangle$. Найбільш популярною мірою ступеневої кореляції

є коефіцієнт кореляції Пірсона r . Запропонований Марком Ньюменом [19, 64], коефіцієнт степеневі кореляції визначаються як

$$r = \sum_{jk} \frac{jk(e_{jk} - q_j q_k)}{\sigma^2}, \quad (1.14)$$

де

$$\sigma^2 = \sum_k k^2 q_k - \left[\sum_k k q_k \right]^2. \quad (1.15)$$

e_{ij} є матрицею степеневі кореляції, яка представляє собою ймовірність знаходження вузла зі степенями i та j на обох кінцях довільно обраного зв'язку та q_k є ймовірність того, що існує степінь вузла k на кінці випадковим чином обраного зв'язку. Степенева кореляція лежить в межах $-1 \leq r \leq 1$. Наприклад, при $r > 0$ мережа є асортативною, при $r = 0$ мережа є нейтральною та при $r < 0$ мережа є дисасортативною. Насправді, соціальні мережі – асортативні, в той час як технологічні і біологічні мережі – дисасортативні [20]. Наприклад, для мережі наукової співпраці ми отримуємо $r = 0.13$, відповідно до її асортативного характеру; для мережі взаємодії білків $r = -0.04$, підкреслюючи її дисасортативний характер та для енергосистеми ми маємо $r = 0$. Інша пов'язана кореляційна оцінка є середня степінь найближчих сусідів вершин степеню k , визначеної через $k_{nn}(k)$, яка формально визначається як [13]

$$k_{nn}(k) = \sum_{k'} k' P(k'|k). \quad (1.16)$$

IV. Центральність та посередництво: поняття центральності кодує відносну важливість вузла всередині мережі. Разом зі степеню і близькістю вузла

(визначається як величина, зворотна середній відстані від усіх інших вузлів), іншою стандартною оцінкою центральності вузла є його посередництво, яке отримується шляхом підрахунку числа геодезичних прямих, що проходять через нього. Більш точно, посередництво b_i вузла i , іноді відносять до навантаження, яке визначається як

$$b_i = \sum_{j,k \in N, j \neq k} \frac{n_{jk}(i)}{n_{jk}}, \quad (1.17)$$

де n_{jk} – це число найкоротших шляхів, що з'єднують j та k , в той час як $n_{jk}(i)$ – це число найкоротших шляхів, що з'єднують j та k та проходять через i . Розподіл посередництва було досліджено в роботах [22, 23, 68]. Посередництво кореляції і посередництво-ступінь кореляції були вивчені відповідно в роботах [29] і в [69]. Концепція посередництва може також бути продовжена до ребер. Проміжне ребро визначається як кількість найкоротших між парами вузлів, які проходять через це ребро [70].

V. Кластеризація: кластеризація відноситься до властивості транзитивності мережі, тобто відносної схильності двох вузлів бути з'єднаними, за умови, що вони мають спільного сусіда. Коефіцієнт кластеризації C визначається як відношення між кількістю циклів довжиною три в мережі (тобто трикутників), і кількістю з'єднаних трійок (три вузли з'єднані двома ребрами). Альтернативне визначення також наявне за Уаттсом і Строгацем [71]. Локальна міра c_i кластеризації визначається як відношення між фактичною кількістю ребер серед сусідів вершини i , e_i , та її максимально можливим значенням, яке вимірюється безпосередньо ймовірністю того, що два сусіди вершини i є також сусідами один одного. Кластеризація методами середнього мережі $\langle c \rangle$ визначаються як середнє значення c_i по всіх вершинах в мережі.

Кластеризаційний спектр $\bar{c}(k)$ визначається як середній коефіцієнт кластеризації вершин степені k [29, 69], який задовольняє $\langle c \rangle = \sum_k P(k) \bar{c}(k)$.

VI. Структура об'єднання: Об'єднання або кластер (або згуртована підгрупа) даної мережі вершин N та множини ребер L є підграфом $G'(N', L')$, вузли якого тісно зв'язані, тобто згуртовані. Оскільки структурна зв'язність вузлів G' може бути визначена кількісно декількома різними способами, існують різні формальні визначення структур об'єднання.

Відносна термінологія структури об'єднання мережі є клікою. Кліка – це максимально повний підграф з трьох або більше вузлів, які суміжні один до одного таким чином, що не існує ніяких інших вузлів суміжних до кожного з них. Це визначення може бути розширено за рахунок послаблення вимоги суміжності до вимоги досяжності: n -кліка є максимальним підграфом, в якому найбільша геодезична відстань між будь-якими двома вузлами не більше ніж n . Детальніший опис дано в [59, 33].

1.2.2 Типи мереж

На основі якісних і кількісних характеристик розподілу вузлів за кількістю зв'язків, мережі можуть бути розділені на ряд важливих типів, які також корисні для застосування в епідеміології.

I. Випадковий граф: Найпростіша модель мережі – це класична модель випадкового графа, запропонована Ердешем і Реньї (також названим ER граф) [72]. Модель випадкового графа $G_p(N)$ будується з множини N вузлів, в яких кожен з $N(N - 1)/2$ можливих зв'язків присутній з ймовірністю p . Розподіл вузлів за кількістю зв'язків задається у біноміальному вигляді, який, в межах

постійної середньої степені (тобто $p = \langle k \rangle / N$) і при великому N , може бути апроксимований за допомогою розподілу Пуассона $P(k) = e^{-\langle k \rangle} \langle k \rangle^k / k!$. Коефіцієнт кластеризації задається $\langle c \rangle = p$, а середня довжина найкоротшого шляху становить $\langle l \rangle \sim \log N / \log \langle k \rangle$ [73]. Ця модель є адекватною у випадку мереж, які визначаються тільки стохастично, хоча $G_p(N)$ прагне до звичайного графа при великих N та сталій p . Розширення базової моделі для забезпечення інших розподілів вузлів за кількістю зв'язків приводять до класу моделей, відомих як узагальнені випадкові графи, випадкові графи з довільними розподілами вузлів за кількістю зв'язків та конфігураційна модель [74].

II. Мережа маленького світу («Світ тісний») (SW): більш витончена і керована модель мережі з малою близькістю і високим коефіцієнтом кластеризації є моделлю мережі маленького світу, запропонованою Уаттсом і Строгацем (тобто WS моделі) [63]. Ця мережева модель заснована на процедурі переконфігурації впорядкованої решітки. Початкова конфігурація починається кільцем з N вершин, кожна з яких симетрично з'єднана з її $2m$ найближчими сусідами. Конфігурація являє собою модель зі структурою, яка має великий коефіцієнт кластеризації і велику середню довжину найкоротшого шляху. Починаючи цим, частину p ребер в мережі перекомутують, відвідуючи всі m ребер кожної вершини за годинниковою стрілкою та перепідключають їх, з ймовірністю p , до випадково обраного вузлу. Існує ще один варіант моделі запропонований Монассоном [39], де частину p ребер додають між випадково вибраними парами вершин. Загальний ефект від процесів перепідключення є додавання далеких сполучень, які, навіть при малому значенні $p \sim N^{-1}$, значно зменшують середню довжину найкоротшого шляху, зберігаючи при цьому велику кластеризацію для не дуже великих значень p . Ця модель, хоча краще підходить для соціальних мереж з високим коефіцієнтом кластеризації, має міри розподілу вузлів за кількістю зв'язків та центральності, які загасають

експоненційно від середнього значення. Таким чином, моделі маленького світу створюють однорідні мережі, де середнє значення кожного показника є типовим значенням, яке розділяють, з невеликими змінами, усі вузли мережі.

III. Безмасштабна мережа (SF) – статична і динамічна: На відміну від випадкового графа та моделей мережі маленького світу, реальні мережі структуровані в таку ієрархію вузлів, де кілька з них мають дуже велику кількість підключень (центральні вузли), в той час як переважна більшість вузлів мають набагато менші степені. Більш точно, ці гетерогенні мережі демонструють розподіл вузлів за кількістю зв'язків з важкими хвостами, який часто апроксимується поведінкою за степеневим законом виду $P(k) \sim k^{-\zeta}$, що передбачає не мізерну ймовірність знаходження вершини з дуже великою степеню. Експонентна степінь ζ багатьох дійсних мереж приймає значення між 2 та 3. В таких випадках, ці мережеві моделі називаються безмасштабними. Кілька варіантів класичних моделей випадкових графів були запропоновані для того, щоб сформулювати мережі з розподілом вузлів за кількістю зв'язків за степеневим законом. Наприклад, конфігураційна модель [68, 75, 41], фітнес-модель за Кальдареллі та ін. [76], модель граничного графу за Масуда та ін. [77] та моделі градієнтних мереж за Тороцкаї та Басслер [78], де орієнтовані графи індукційовані локальними градієнтами скалярного поля розподіленого на вузлах. До сих пір ми не обговорювали еволюційні процеси цих безмасштабних мереж, тобто вузли і зв'язки не змінюються з плином часу. Є багато прикладів реальних мереж, в яких структурні зміни керуються динамічною еволюцією системи. Найбільш відома і корисна модель еволюційної мережі є модель Барабаши-Альберт [45]. Мережа Барабаши-Альберт (ВА) – це модель зростання мережі, яка натхненна формуванням Всесвітньої павутини і базується на двох основних компонентах: I) зростання (вузлів) та II) преференційне приєднання (з'єднання вершин). Опис функції зростання прецесування і приєднання обговорюється в

[46]. Зміни в функції преференційного приєднання продукують кілька інших моделей еволюційних мереж, таких як Дороговцев-Мендес-Самухин (DMS) модель (лінійне преференційне приєднання), модель Крапівськи (нелінійна ймовірність приєднання) і т.д. [47]. Модель Барабаши-Альберт (BA) була узагальнена в подальшому тими ж авторами, а також іншими, включаючи деякі характеристики основного процесу зростання вузлів [46].

IV. Зважені мережі: В реальних умовах, багато мереж демонструють різну інтенсивність зв'язків. Наприклад, соціальна мережа, де наявність сильних і слабких зв'язків між окремими особами розглядається в [49-51, 79], метаболічні шляхи відгуку, хижак-жертва взаємодії в харчових мережах [52, 53], різні можливості передачі електричних сигналів в нейронних мережах [54], нерівномірний Інтернет трафік [55] або трафік пасажирів в мережах авіакомпаній [56]. Ці типи складних систем можуть бути пояснені моделями мереж, в якій кожний зв'язок несе чисельне значення, яке вимірює силу зв'язку. Розглядання ваги зв'язків додає ще один вимір складності в топологію зваженої мережі. Схожим чином, ми також можемо мати мережу із зваженими вузлами. Детальніший опис вимірювання і моделювання зважених мереж обговорюється в [59].

Існують також інші типи мереж, які мають важливе значення для вивчення явищ реального світу. Ці мережі включають в себе просторову мережу (вузли якої займають точне положення в дво- або тривимірному евклідовому просторі, а ребра реальні фізичні зв'язки) [57], адаптивні мережі [61], тимчасові або мінливі в часі мережі [62] (для отримання більш докладної інформації, будь ласка, дивіться розділ 11).

Всі попередні мережі одношарові. Але існує багато складних систем реального світу, які можуть бути представлені у вигляді декількох шарів таких окремих мереж. Більшість складних систем з фізичних, соціальних, інженерних,

інформаційних та біологічних наук включають в себе декілька підсистем і рівнів зв'язку, і вони часто відкриті, обтяжені значеннями, орієнтовані, багаторівневі, багатокомпонентні, перебудовані системи з систем, і розташовані в нестабільних і мінливих умовах. Приклад багат шарових мереж, побудованих з залежної від віку контактної мережі, показаний на рис. 8. Новітня розробка багат шарових мереж в теорії мереж показує радикальні погляди розуміння цих багат шарових систем. Для отримання більш докладної інформації про одношарові та багат шарові мережі, будь-ласка, див. порівняння в таблиці 1. Описи і приклади більш різних типів просторових і багат шарових мереж наведені в [46].

1.2.3 Поширення епідемій через мережі

Найбільш інфекційні захворювання, такі як грип, ГРВІ, ВІЛ поширюються через людське населення шляхом фізичного контакту між інфікованими та сприйнятливими індивідами. Схема цих хвороботворних контактів формує мережу, яка має суттєвий вплив на успіх процесу поширення. Традиційні епідемічні моделі, такі як класичні SIS або SIR епідемічні моделі, явно не включають топологічну структуру базового контракту мережі, що сприяє поширенню збудника. Замість цього вони припускають, що будь-який індивід може вступати в контакт з будь-яким іншим індивідом (гіпотеза гомогенного змішування) і тому всі індивіди мають порівнянне число контактів. Також припускається, що ймовірність передачі захворювання є однаковою для всіх індивідів в мережі. Обидва цих припущення обмежені в більшості захворювань: в дійсності індивід може передавати патоген тільки тим з ким контактує, а також передача відбувається з різними ймовірностями. Отже, поширення патогенів можна припустити на складних контактних мережах.

Розповсюдження епідемій в складних мережах вивчалось багатьма дослідниками, включаючи Мейя і Ллойда [65]. Найбільш детальне і систематичне дослідження зроблене Ньюменом [66]. Розглянувши модель SIR з рівномірною швидкістю відновлення γ , тобто інфіковані вузли стають видаленими зі швидкістю γ після зараження, та рівнем інфекції β_I , заразність T можна визначити як ймовірність того, що інфекція передаватиметься від інфікованого вузла до зв'язаного сприйнятливому сусіда перед тим як відбудеться одужання. Для безперервних у часі динамічних процесів здатність заразити обчислюється як [66]:

$$T = 1 - \lim_{\delta t \rightarrow 0} (1 - \beta_I \delta t)^{\gamma / \delta t} = 1 - e^{-\gamma \beta_I}. \quad (1.18)$$

Загалом, β_I та γ будуть варіюватися між окремими індивідами, та припускаємо спочатку, що ці дві величини є незалежними і однаково розподіленими випадковими величинами, обраними з деяких відповідних розподілів $P(\beta_I)$ та $P(\gamma)$. Отже, передача захворювання між двома індивідами – це просто середнє значення T (наприклад в однорідному випадку) з T_{ij} над розподілами $P(\beta_I)$ та $P(\gamma)$, яка є

$$T = \langle T_{ij} \rangle = 1 - \int_0^\infty P(\beta_I) P(\gamma) e^{-\gamma \beta_I} d\beta_I d\gamma. \quad (1.19)$$

Обчислення порогу заразливості поширення хвороби в спеціальному невідродженому випадку моделі SIR обговорювалося в [67].

Тепер, починаючи з одного інфекційного індивіда, хвороба поширюється через контактну мережу та відбувається спалах. Кінцевий розмір спалаху буде точно співпадати з розміром кластеру вершин, які можуть бути досягнуті з

початкової вершини шляхом обходу тільки зайнятих ребер (тобто ребро в графі, через яке передається захворювання, скажімо, з середньою ймовірністю T). Це модель як раз подібна до еквівалентної моделі перколяції зв'язків з ймовірністю зайняття зв'язку T на графі, що представляє об'єднання. Зв'язок між поширенням захворювання і перколяцією був фактично одним з перших причин для існування самої перколяційної моделі. Нижче в наступному розділі ми обговоримо, як поширення хвороби може бути реалізовано як задачу перколяції на випадкових графах з довільними розподілами вузлів за кількістю зв'язків, обговорюючи розмір спалаху, наявність епідемії, пороги заразливості і т.д.

Ступінь або зв'язність вузла, який часто записується як k , дорівнює кількості сусідів, які має індивід, тобто кількість людей, до яких безпосередньо пов'язаний наш індивід. Оскільки різні особи можуть мати різну кількість сусідів, то варто говорити про розподіл ступеня, часто написаний як $P(k)$ мережі [4, с. 401; 5, с. 85]. З цього розподілу середній ступінь, написаний як $\langle k \rangle$ може бути розрахований як

$$\langle k \rangle = \sum k \cdot P(k). \quad (1.20)$$

Швидкість виникнення нових інфекцій у населення (швидкість інфікування) залежить як від кількості інфікованих осіб (поширеність інфекції), так і від кількості сприйнятливих осіб. У більшості випадків існує порогове явище: епідемія може зникнути лише тоді, коли кількість інфікованих значна і перевищує цей поріг, тоді швидкість виникнення нових інфекцій перевищує швидкість, з якою інфіковані особи позбуваються інфекції. Цей поріг можна охарактеризувати за основним репродуктивним числом (R_0) системи, що дає середню кількість вторинних інфікувань, які забезпечує інфікований індивід протягом періоду своєї хвороби [7, с. 62; 8, с. 61].

Для статичної мережі кожен індивідуум має фіксований набір контактів, тому виникає важливий показник – це ймовірність передачі від інфекційного вузла до сприйнятливого вузла уздовж певного ребра протягом усього періоду зараження одного з цих вузлів. Ньюман називає це "трансмисивністю" інфекції і представляє його значення як Tm [60, с. 18]

$$Tm = \frac{\beta}{\beta + \gamma}. \quad (1.21)$$

Неоднорідні мережі мають свій вплив на епідемічний поріг [6, с. 28; 60, с. 30]. У випадку пропорційного (випадкового) змішування, можна показати, що

$$R_0(t) = Tm \cdot \left(\langle k \rangle - 1 + \frac{Var(k)}{\langle k \rangle} \right). \quad (1.22)$$

Для визначення необхідного охоплення вакцинацією для добре змішаних мережевих моделей існує критична фракція вакцинації, p_c [10, с. 24], задана

$$p_c(t) = 1 - \frac{1}{R_0(t)} \quad (1.23)$$

1.3 Профілактичні стратегії

Щорічно на земній кулі народжується більше 130 млн. дітей і приблизно 12 млн. дітей вмирають у віці від тижня до 14 років. І близько 9 млн. помирають від інфекційних захворювань, і варто зауважити, що 3 млн. – від інфекцій, проти яких були ефективні вакцини.

На сьогоднішній день вакцинація – це чи не єдиний надійний спосіб уникнути інфекційних захворювань та, безпосередньо, спричинених ними ускладнень. В даний час вакцинацією охоплено 80% дитячого населення світу, і це сприяє щорічно порятунку 127 млн. життів і попередженню розвитку важких ускладнень від цих інфекцій. В Україні організація дитячої вакцинації проводиться відповідно до державної програми вакцинації, по якій зазвичай вакцинуються діти, починаючи з періоду новонародженості і до закінчення школи.

Крім передбаченої державної програми вакцинації, також можна добровільно прищепити дитину від таких, наприклад, захворювань, як грип (більшість підтипів), ротавірусна інфекція, вітряна віспа, гепатит А. Ці інфекції та спричинені ними хвороби найчастіше проходять після тривалого лікування, проте іноді надовго залишають різні за ступенем тяжкості наслідки та ускладнення, а дуже рідко – закінчуються летально.

Варто зауважити, що для дорослих питання вакцинації залишається також актуальною [15, 31], ніж для дітей [16]. Особливо це стосується жінок, які планують вагітність, а також осіб, які за родом своєї професії пов'язані з ризиком інфікування (медпрацівники, кухарі, працівники дитячих шкільних установ і т.д.). Крім того, особливі види вакцин можуть бути рекомендовані людям, що збираються подорожувати, наприклад, в країнах Азії – Таїланді, Індії і пр.

Останнім часом ще створюються все нові і нові вакцини, які запобігають багатьом, дуже небезпечним хворобам.

Тринадцяте століття. На Європу невблаганно наступає чума – чорна смерть забирає життя щомиті. Люди відчують жорстокі страждання від жахливих болів, гнійних ран страху перед болісною смертю. Підступна хвороба не щадить нікого: перед ризиком зараження рівні всі – і високопоставлені володарі, і жебраки, які блукають по землі в пошуках їжі і кращого життя. Саме в цей тяжкий час і зароджується нове поняття, дослівне значення і переклад якого це: «сорок днів» [35].

Торговельні відносини між багатою Європою і Азією з її небаченими дивами створювали постійний товарообмін, від якого вигравали всі: одні поставляли шовк і безцінні спеції, інші платили золотом, сріблом і новими для того часу технологіями. Але раптовий жах поставив під удар динаміку торгівлі. Рознощиками чорної епідемії послужили щури, імовірно, завезені морським шляхом з Азії.

Саме коли інфекція вдарила по торговельним портам, найбагатший з них, Венеція, прийняла важке, але необхідне рішення: всі кораблі, що прибувають до Венеції перед заходом в порт повинні стояти на рейді деякий час: *quaranta giorni*. По закінченню цього терміну (*quaranta giorni* – з італійського: сорок днів), кораблям дозволялося увійти в порт на розвантаження чи навантаження.

Карантин – це комплекс заходів, спрямованих на обмеження контактів (ізоляцію) інфікованого або підозрюваного в інфікуванні особи (групи осіб), тварини, вантажу, товару, транспортного засобу або населеного пункту. Майже через п'ятсот років в Парижі, де чума вирувала кілька довше, ніж в інших містах Європи, відбулася перша міжнародна конференція з питань розробки конкретних кроків і дій для проведення карантинних заходів. З 1851 року і по сьогодні, з незначними змінами, правила карантину діють у всьому світі і регулюються

міжнародними санітарними правилами. Винахід карантину, викликаний безвихіддю і страхом в тринадцятому столітті, зберегло життя багатьом жителям землі, і продовжує оберігати людство й досі.

На поточний момент в Україні проблема економіки вакцинації у багатьох аспектах є невирішеною [30]. Більшість досліджень з даної тематики були проведені іноземними спеціалістами, зокрема ця проблема досить популярна у США, Франції, Японії та ряду інших країн [42].

У даній роботі до розгляду була узята вакцина, ефективність якої буде достатня для того, щоб на рішення окремої людини це не впливало. Тобто, вакцина не буде давати стовідсоткову гарантію імунітету від інфекції, на відміну від Дагоберта Бріто [38], який розглядав проблему економіки вакцинації з точки зору людини, яка приймала рішення щодо вакцинації з огляду на її ефективність. Якщо вакцина є абсолютно ефективною, то домінують моделі з строго вільним вибором серед громадян. Такі моделі не слід узагальнювати, бо, якщо вакцини можуть потерпіти невдачу, у таких випадках можна побудувати наприклад, в якому є вимога, що всі громадяни бути вакциновані за своїм вільним вибором [48]. Якщо ж уряд має достатню інформацію про характер течії хвороби та ефективності вакцинації, то уряд може диктувати, хто повинен бути вакцинованим [36]. І навпаки, якщо уряд не має достатньої інформації, щоб диктувати, хто повинен бути вакцинованим, то виникає відсоток людей, які могли б бути не щеплені і мати гарантію, що вони не захворіють, проте вони пройдуть вакцинацію і це, як наслідок, потягне додаткові витрати. Також виникає ризик того, що частина людей буде протестувати проти вакцинації через примушення з боку держави. Отже, при добровільній вакцинації шанс бути вакцинованим може бути меншим, ніж якщо пацієнт прийме обов'язкову програму вакцинації, і це може призвести до зменшення числа осіб, що захищають себе.

Пітер Френсіс [9] досліджував ситуацію, коли особам, які перебували у конкретному динамічному середовищі, потрібно було прийняти рішення о вакцинації. Особливістю середовища було те, що у ньому з плином часу хвороба поширювалась (тобто, ризик захворіти постійно збільшувався). Він довів, що не дивлячись на постійно зростаючу загрозу, кількість людей, що прийняли рішення бути вакцинованими, була такою ж, як і при умові, що кожна людина має вільний вибір. Як наслідок, при цьому доведенні, що соціально оптимальне рішення буде і при наданні вільного вибору, то у моделюванні вакцинації можна не враховувати факт примушення громадян до вакцинації, оскільки це швидше за все, збільшить бюджетні витрати, аніж зменшить їх.

Необхідно брати до уваги протікання хвороби і процес вакцинації серед усього населення в цілому і не намагатись брати окрему людину за об'єкт і досліджувати боротьбу з поширенням інфекції (вакцинацію) з точки зору однієї людини, як це роблять Джеффри Хіл та Говард Канреутер [37]. Це сильно звужує об'єктивність результатів та висновків з них.

1.4 Витрати на подолання епідемій

Вакцинопрофілактика є одним з найважливіших державних заходів захисту населення від інфекційних захворювань. Окрім позитивних наслідків впровадження вакцинації, а саме підвищення рівня суспільного здоров'я, зниження захворюваності і смертності, програми профілактичних щеплень дозволяють досягти значного економічного ефекту: економії ресурсів охорони здоров'я, росту продуктивності праці через відсутність потреби у додатковому

догляді, росту продуктивності праці серед вакцинованих осіб, досягнення загальної користі для суспільства [34].

Соціально-економічний аналіз вакцинопрофілактики РВІ ґрунтується на витратах, які включають в себе прямі та непрямі[11].

Останній тип витрат не підлягає більш-менш точному розрахунку, оскільки ці втрати людина несе на протязі усього залишку свого життя у вигляді наслідків від цієї хвороби, які не завжди можна точно спрогнозувати та, навіть, виявити через роки.

Прямі витрати, які у свою чергу поділяються на медичні та немедичні:

Приклади прямих медичні витрати:

- діагностика;
- ліки;
- з/п медичних працівників;
- госпіталізація.

Приклади прямих немедичні витрати:

- доставка до медичного закладу особистим транспортом;
- взуття та одяг.

Непрямі соціально-економічні витрати, що пов'язані з втратою непрацездатності:

- відсутність хворого на робочому місці;
- відсутність на робочому місці родичів, що доглядають хворого;
- виплати за листом тимчасової непрацездатності;
- пенсії за інвалідністю.

Витрати на лікування:

$$C_I(t) = ci \cdot I(t), \quad (1.24)$$

де ci – вартість одного дня лікування;

$I(t)$ – кількість хворих осіб.

Витрати на вакцинацію:

$$C_v(t) = cv \cdot p_1 \cdot S(t), \quad (1.24)$$

де cv – вартість однієї дози вакцини;

p_1 – охоплення вакцинацією;

$S(t)$ – кількість сприйнятливих осіб.

Витрати на перебування та лікування у карантині:

$$C_q(t) = cq \cdot p_2 \cdot I(t), \quad (1.25)$$

де cq – вартість одного діагностичного тесту;

p_2 – охоплення карантином;

$I(t)$ – кількість хворих осіб.

Витрати на діагностику:

$$C_Q(t) = cqi \cdot Q(t), \quad (1.26)$$

де cqi – вартість одного дня лікування в карантині;

$Q(t)$ – кількість хворих у карантині.

Сукупні витрати на подолання епідемії:

$$C(t) = ci \cdot I(t) + cv \cdot p_1(t) \cdot S(t) + cq \cdot p_2(t) \cdot I(t) + cqi \cdot Q(t). \quad (1.27)$$

Висновки до розділу 1

Не дивлячись на чималий прогрес у математичному обґрунтуванні процесів виникнення і розповсюдження епідемій, наразі є нестача у моделях, які б враховували економіку таких процесів і, як наслідок, могли скорегувати план подолання епідемії згідно потреб та наявних ресурсів населення та держави. Виходячи з статистики, необхідність вакцинації та карантину не підлягає сумнівів, проте точність задання параметрів охоплення населення профілактичними стратегіями далека від досконалості.

Були розглянуті основні моделі природного перебігу інфекцій у популяції. Для найбільш точної характеристики поширення інфекції доцільно використати SIR-модель та, за необхідності, додати невраховані механізми її перебігу.

Введення профілактичних стратегій до моделей може зменшити сумарні популяційні витрати від інфекцій.

2 МОДЕЛЬ ОЦІНКИ ВИТРАТ ПРОФІЛАКТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ СПРЯМОВАНИХ НА ОБМЕЖЕННЯ ПОШИРЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

2.1 Побудова епідеміологічної моделі

2.1.1 Мережева модель

Згідно методу середнього поля та теорії перколяції (згаданих в розділі 1), які є корисним інструментом для аналізу динаміки передачі в гомогенній змішаній популяції та відіграють важливу роль в прогнозуванні епідемічних або вакцинаційних динамік, такі як формування порогу та фазовий перехід епідемії, в популяційній мережі. Одним з зручних універсальних підходів для вирішення задачі перколяції з ймовірністю зайняття зв'язку T на складних мережах розглядають генератриси [66]. Визначимо генератриси $G_0(u)$ та $G_1(u)$ для опису мережі наступним чином:

$$G_0(u) = \sum_{k=0}^{\infty} P(k)u^k, \quad (2.1)$$

$$G_1(u) = \frac{G'_0(u)}{G'_0(1)}, \quad (2.2)$$

де $P(k)$ – розподіл вузлів за кількістю зв’язків випадкового графа G з N вершинами. Ми можемо обчислити розподіл вузлів за кількістю зв’язків $P(k)$, а також всі вищі моменти, використовуючи $G_0(u)$ разом з

$$\langle k^n \rangle = \sum_k k^n P(k) = \left[\left(u \frac{d}{du} \right)^n G_0(u) \right]_{u=1}. \quad (2.3)$$

G_1 обчислює степеневий розподіл вершин, досягнутих після слідуванням за випадковим чином обраним ребром. Модифікована множина генератрис потрібна для вирішення задачі перколяції з ймовірністю зв'язування T : $G_0(u, T)$ та $G_1(u, T)$, де $G_i(u, T) = G_i(1 + (u - 1)T)$ [71, 72]. $G_i(u, T)$, $i = 0, 1$ представляє розподіл кількості зайнятих ребер, приєднаних до вершини, як функція трансмісивності T .

Ступінь або зв'язність вузла, який часто записується як k , дорівнює кількості сусідів, які має індивід, тобто кількість людей, до яких безпосередньо пов'язаний наш індивід. Оскільки різні особи можуть мати різну кількість сусідів, то варто говорити про розподіл ступеня, часто написаний як $P(k)$ мережі.

З цього розподілу середній ступінь, написаний як $\langle k \rangle$ може бути розрахований як

$$\langle k \rangle = \sum k \cdot P(k). \quad (2.4)$$

Дисперсія розподілу ступенів дається за формулою

$$\sigma^2 = \sum (k - \langle k \rangle)^2 \cdot P(k). \quad (2.5)$$

Ця дисперсія дорівнює нулю, якщо кожна людина має однакову кількість сусідів [34], в цьому випадку ми говоримо, що мережа є однорідною.

В іншому випадку мережа вважається неоднорідною [1,31]. Всі ці величини можна розрахувати, коли ми знаємо сполучення деяких осіб.

Як приклад, для опису поширення нефатальної інфекції у добре змішаному однорідному замкнутому населенні без демографії використовується наступна система рівнянь – модель SIR

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta \cdot c \cdot \frac{S(t) \cdot I(t)}{N}, \\ \dot{I}(t) &= \beta \cdot c \cdot \frac{S(t) \cdot I(t)}{N} - \gamma \cdot I(t), \\ \dot{R}(t) &= \gamma \cdot I(t).\end{aligned}\tag{2.6}$$

Тут величини S , I та R позначають числа сприйнятливих, інфікованих осіб та осіб з природним імунітетом. Загальна чисельність населення, N , постійна. Народження та смертність вважаються неважливими у цій формі моделі: таке припущення є доцільним, якщо часовий проміжок, на якому відбувається епідемія, є коротким у порівнянні з демографічним графіком.

У добре змішаній моделі процес передачі описується як $\beta \cdot c \cdot \frac{S(t) \cdot I(t)}{N}$. Тут параметр c показує швидкість, за якої будь-який окремий індивід робить контакт, і параметр β – це ймовірність того, що інфекція буде передаватися протягом будь-якого такого контакту.

Зазвичай параметр c нівелюють модернізовуючи параметр β , але за мережевої моделі, зв'язки якої змінюються у часі параметр c слід використати як показник, що відображає різницю в ступені зв'язності, що змінюється у часі, з ступенем зв'язності у момент часу $t = 0$

$$c(t) = \frac{\langle k_t \rangle}{\langle k_0 \rangle}. \quad (2.7)$$

Найпростіший опис процесу набуття природного імунітету передбачає, що інфіковані особи відновлюються з постійною швидкістю. Варто зауважити, що цей опис набуття природного імунітету означає, що тривалість набуття цього імунітету експоненціально розподіляється з середнім значенням $\frac{1}{\gamma}$.

Швидкість виникнення нових інфекцій у населення (швидкість інфікування) залежить як від кількості інфікованих осіб (поширеність інфекції), так і від кількості сприйнятливих осіб. У більшості випадків існує порогове явище: епідемія може зникнути лише тоді, коли кількість інфікованих значна і перевищує цей поріг, тоді швидкість виникнення нових інфекцій перевищує швидкість, з якою інфіковані особи позбуваються інфекції.

Цей поріг можна охарактеризувати за основним репродуктивним числом (R_0) системи, що дає середню кількість вторинних інфікувань, які забезпечує інфікований індивід протягом періоду своєї хвороби.

Легко вивести вирази для R_0 у немережевих моделях. Наприклад, розгляньмо ранні стадії епідемії в добре змішаній моделі SIR, описаної вище. За цей час майже всі будуть чутливими ($S \approx N$), тому швидкість, з якою виникають нові інфекції, є $\beta \cdot c \cdot I$. Кожен інфікований породжує нові інфекції зі швидкістю $\beta \cdot c$. Оскільки інфекція триває в середньому $\frac{1}{\gamma}$ одиницю часу, середня кількість вторинних інфекцій становить

$$R_0 = \frac{\beta \cdot c}{\gamma}. \quad (2.8)$$

Для статичної мережі кожен індивідуум має фіксований набір контактів, тому виникає важливий показник – це ймовірність передачі від інфекційного вузла до сприйнятливого вузла уздовж певного ребра протягом усього періоду зараження одного з цих вузлів. Ньюман називає це "трансмисивністю" інфекції і представляє його значення як T_m

$$T_m = \frac{\beta}{\beta + \gamma}. \quad (2.9)$$

Для однорідної мережі, в якій кожна людина має k сусідів, поріг епідемії дорівнює

$$R_0 = T_m \cdot (k - 1). \quad (2.10)$$

Зверніть увагу, що середня кількість вторинних інфекцій пропорційна середній кількості сусідів мінус один. Це пов'язано із тим, що кожен інфікований індивід повинен був отримати інфекцію від одного з своїх сусідів.

Неоднорідні мережі мають свій вплив на епідемічний поріг. У випадку пропорційного (випадкового) змішування, можна показати, що

$$R_0(t) = T_m \cdot \left(\langle k \rangle - 1 + \frac{\text{Var}(k)}{\langle k \rangle} \right). \quad (2.11)$$

Для визначення необхідного охоплення вакцинацією для добре змішаних мережевих моделей існує критична фракція вакцинації, p_c , задана

$$p_c(t) = 1 - \frac{1}{R_0(t)}. \quad (2.12)$$

Важливою відмінністю між моделлю SIR та SIS (або SIRS) є те, що сприйнятне населення не поповнюється. У моделі SIR прогрес епідемії постійно знижує чутливе населення. Врешті-решт, це виснаження знижує швидкість виникнення нових інфекцій: епідемії SIR самостійно обмежуються, і інфекція зрештою зникає. Тому у моделі буде доданий потік $h \cdot R(t)$, який характеризує перехід зі стану R в стан S, де h – швидкість втрати природнього імунітету.

За результатами мережевого моделювання отримуємо, що для населення у 100 тисяч осіб середня ступінь зв'язності суспільної мережі $c = 1.00012$ та з середнім квадратичним відхиленням у $\sigma = 0.0042$.

За таких умов поріг епідемії $R_0(t)$ має середнє значення у 2584 особи, проте це значення коливається у межах $[2512; 2623]$ залежно від ступені звязності суспільства на кожному окремому кроці t .

Залежні від кількості хворих та застосування профілактичних стратегій показники приведені у наступних підрозділах як результат динамічного моделювання побудованої далі системи економіко-суспільної моделі виникнення і поширення епідемії.

2.1.2 Вакцинація та карантин

Вакцинація.

У загальному випадку охоплення вакцинацією виглядатиме як потік $p_1 \cdot e_v \cdot S$ від сприйнятливих до вакцинованих, де p_1 – бажана доля охоплення сприйнятливих осіб вакциною, e_v – генотип-специфічна ефективність вакцини.

Час дії вакцини може бути обмеженим у часі, що відображається як потік $w \cdot V(t)$ від вакцинованих до сприйнятливих, де w – швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету.

Карантин.

У загальному випадку охоплення карантином виглядатиме як потік $p_2 \cdot e_q \cdot I$ від інфікованих до осіб у карантині, де p_2 бажана доля охоплення інфікованих осіб карантином, e_q – чутливість діагностичного тесту.

У карантині інфікована особа виздоровлює і стає сприйнятною з тією ж швидкістю γ , що і хвора особа не в карантині.

Ефективність вакцинації.

Вакцинація вимагає значних матеріальних витрат, тому істотно важливо мати правильне уявлення про ефективність імунізації, яка безпосередньо складається з оцінки якості проведеної щеплювальної роботи, а також оцінки ефективності вакцинації [3]. Можна стверджувати, що про якість проведеної щеплювальної роботи можна судити за обліково-статистичними показниками і даними. Основним критерієм оцінки якості при цьому проведеної щеплювальної роботи буде показник охоплення щепленнями, адже допомогою якого можна опосередковано робити висновки про умови і стан популяційного імунітету [21].

При правильно організованій системі імунопрофілактики безпосередньо показник охоплення населення обов'язковими в багатьох країнах щепленнями

проти інфекційних хвороб має і повинен сягати 95 %. Крім цього, до основних критеріїв оцінки якості відносяться показники своєчасності вакцинації, а також щепленості дітей першого року життя проти таких хвороб, як поліомієліту, кашлюку, дифтерії, правця та інших інфекційних хвороб. Отже, ефективність вакцинації залежить від багатьох факторів, зокрема таких, як якості вакцини та проведеної щеплювальної роботи, а також індивідуальних особливостей щепленого, і яка оцінюється за показниками імунологічної, клінічної та епідеміологічної ефективності. Та при цьому, імунологічна ефективність відповідає на таке питання, чи працює вакцина, а епідеміологічна ефективність відповідає на питання, чи допомагає щеплення людям [32].

Ефективність вакцини можна задати рівнянням:

$$e = \frac{V}{SP}, \quad (2.13)$$

де e – ефективність вакцини;

V – кількість людей, що набули штучний імунітет;

S – кількість здорових людей;

P – охоплення вакцинацією.

Правильний вибір вакцинації на основі критеріїв доказової медицини (маються на увазі епідеміологічної та економічної ефективності, безпеки, тривалості застосування та кількості введених доз тощо) насамперед буде обумовлювати ефективність імунопрофілактики. Проте поняття «ефективність імунізації» у сенсі як профілактичний захід, не можна ототожнювати з таким поняттям як «імунологічна ефективність вакцини». Ефективність імунізації це більш широке поняття і показує рівень захищеності населення від конкретного інфекційного захворювання(-нь) в популяції, а імунологічна ефективність вакцини — це спроможність препарату формувати специфічний імунітет у щепленого.

За результатами тесту на наявність інфекції в організмі особа може бути ідентифікована як хвора та переведена у стан карантину для стримання поширення хвороби серед сприятливих осіб у популяції. Тест на захворювання характеризується двома параметрами: чутливістю та специфічністю. Вони обидва є головними показниками достовірності (якості) діагностування стану особи.

Параметр чутливості та специфічності тесту на захворювання задаються рівняннями:

$$e_s = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (2.14)$$

$$e_p = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (2.15)$$

де e_s – показник чутливості тесту;

e_p – показник специфічності тесту;

TP – істинний позитивний результат тесту на захворювання;

TN – помилковий позитивний результат;

FP – істинний негативний результат;

FN – помилковий негативний результат.

Саме показник чутливості тесту суттєво впливає на дії і, як наслідок, витрати щодо протестованих осіб. Показник специфічності тесту прямо не впливає на витрати на карантин, його наслідком є уникнення частиною хворих осіб карантину і, як наслідок, незначне збільшення сили інфекції в популяції.

2.1.3 Структура витрат

Економічний аналіз профілактичних стратегій зосереджений на загальних медичних витратах, які включають в себе як прямі витрати, що пов'язані з відвідуванням лікаря, госпіталізацією та витратами, пов'язаними зі смертю тощо, а також непрямі витрати, наприклад, пов'язані з непрацездатністю батьків [7, 25].

Витрати на лікування:

$$C_I(t) = c_i \cdot I(t), \quad (2.16)$$

де c_i – вартість одного дня лікування.

Витрати на вакцинацію:

$$C_v(t) = c_v \cdot p_1(t) \cdot S(t), \quad (2.17)$$

де c_v – вартість однієї дози вакцини.

Витрати на перебування та лікування у карантині:

$$C_q(t) = c_q \cdot p_2(t) \cdot I(t), \quad (2.18)$$

де c_q – вартість одного діагностичного тесту.

Витрати на діагностику:

$$C_Q(t) = c_{qi} \cdot p_2 \cdot I(t), \quad (2.19)$$

де c_{qi} – вартість одного дня лікування в карантині.

Сукупні витрати на подолання епідемії:

$$C(t) = c_i \cdot I(t) + c_v \cdot p_1(t) \cdot S(t) + c_q \cdot p_2(t) \cdot I(t) + c_{qi} \cdot Q(t). \quad (2.20)$$

2.1.4 Загальна структура моделі

Загальний вигляд моделі задано наступною системою рівнянь:

$$\begin{aligned}
 S(t) &= -\beta \cdot I(t) \cdot S(t) + h \cdot R(t) - p_1 \cdot ev \cdot S(t) + w \cdot V(t) \\
 I(t) &= \beta \cdot I(t) \cdot S(t) - p_2 \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t) \\
 R(t) &= \gamma \cdot I(t) + \gamma \cdot Q(t) - h \cdot R(t) \\
 Q(t) &= p_2 \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot Q(t) \\
 V(t) &= p_1 \cdot ev \cdot S(t) - w \cdot V(t) \\
 C(t) &= ci \cdot I(t) + cv \cdot p_1 \cdot S(t) + cq \cdot p_2 \cdot I(t) + cqi \cdot Q(t) \\
 \dot{S}(t), \dot{I}(t), \dot{R}(t), \dot{Q}(t), \dot{V}(t) &\geq 0
 \end{aligned} \tag{2.21}$$

де $S(t)$ – кількість сприйнятливих осіб;

$I(t)$ – кількість хворих осіб;

$R(t)$ – кількість осіб з природним імунітетом;

$Q(t)$ – кількість осіб у карантині;

$V(t)$ – кількість вакцинованих осіб;

$C(t)$ – кількість витрат;

β – трансмісивність збудника;

h – швидкість втрати природнього імунітету;

p_1 – охоплення вакцинацією;

ev – ефективність вакцини;

w – швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету;

p_2 – охоплення карантином;

eq – ефективність тесту на захворювання;

γ – швидкість одужання;

ci – вартість одного дня лікування;

c_v – вартість однієї дози вакцини;

c_q – вартість одного діагностичного тесту;

c_{qi} – вартість одного дня лікування у карантині.

Визначення параметра керування охопленням вакцинацією.

Держава, звісно, може примусово вакцинувати населення, але це не є ефективним ні економічно, ні політично. За ринкової економіки держава може впливати на попит $\dot{D}(t)$ і ціну $\dot{P}(t)$ на вакцину за допомогою кількості доз вакцини $U(t)$, що запропонована споживачу

$$\begin{aligned}\dot{D}(t) &= d - b \cdot P(t) - \min\{D(t); U(t)\}, \\ \dot{P}(t) &= -E_p \cdot (U(t) - D(t)), \\ U(t) &= u(t) + p_c(t) \cdot w,\end{aligned}\tag{2.22}$$

де d – кількість доз вакцини, що споживач придбає безкоштовно;

b – кількість доз вакцини, що споживач придбає за ціну $\dot{P}(t)$;

E_p – еластичність ціни на одну дозу вакцини;

$u(t)$ – обсяг доз вакцини, що є необхідним для досягнення $p_c(t)$

$$u(t) = \frac{p_c(t)}{\dot{V}(t)}.\tag{2.23}$$

Частина рівняння $p_c(t) \cdot w$ – це обсяг доз вакцини, що є необхідним для компенсації втрати штучного імунітету у частини населення $p_c(t)$.

Таким чином відбувається заміна

$$p_1 \cdot e_v \cdot S \Rightarrow \min\{D(t); U(t)\} \cdot e_v.\tag{2.24}$$

Визначення параметра керування охопленням карантинном.

Щодо карантину, то ця міра застосовується державою при перевищенні епідемічного порогу

$$p_2(t) = \frac{I(t) - R_0(t)}{I(t)}. \quad (2.25)$$

Розділення витрат між державою і населенням.

Через умову наявності ринкової економіки частина витрат на подолання епідемії може бути покладена на населення держави. Таким чином, витрати держави $C_{gov}(t)$ складатимуться з витрат на діагностику і лікування у карантині та витрати на придбання доз вакцини для подальшого продажу, виключаючи дохід від продажу вакцини

$$C_{gov}(t) = (p_n - P(t)) \cdot \min\{D(t); U(t)\} + c_q \cdot p_2(t) \cdot I(t) + c_{qi} \cdot p_2 \cdot I(t), \quad (2.26)$$

де p_n – вартість придбання однієї дози вакцини у виробника.

Витрати населення складатимуться з витрат на лікування не у карантині та з витрат на придбання вакцини у держави

$$C_{pop}(t) = c_i \cdot I(t) + P(t) \cdot \min\{D(t); U(t)\}. \quad (2.27)$$

Тепер система рівнянь, що описує модернізовану модель виглядає так:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= -\beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) + h \cdot R(t) - \min\{D(t); U(t)\} \cdot ev + w \cdot V(t), \\ \dot{I}(t) &= \beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) - p_2(t) \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t), \\ \dot{R}(t) &= \gamma \cdot I(t) + \gamma \cdot Q(t) - h \cdot R(t), \\ \dot{Q}(t) &= p_2(t) \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot Q(t), \\ \dot{V}(t) &= \min\{D(t); U(t)\} \cdot ev - w \cdot V(t), \end{aligned} \quad (2.28)$$

$$\dot{C}_{gov}(t) = (p_n - P(t)) \cdot \min\{D(t); U(t)\} + c_q \cdot p_2(t) \cdot I(t) + c_{qi} \cdot Q(t),$$

$$\dot{C}_{ppl}(t) = c_i \cdot I(t) + P(t) \cdot \min\{D(t); U(t)\},$$

$$\dot{D}(t) = d - b \cdot P(t) - \min\{D(t); U(t)\},$$

$$\dot{P}(t) = -E_p \cdot (U(t) - D(t)),$$

$$U(t) = u(t) + p_c(t) \cdot w,$$

$$u(t) = \frac{p_c(t)}{V(t)},$$

$$p_2(t) = \frac{I(t) - R_0(t)}{I(t)},$$

$$p_c(t) = 1 - \frac{1}{R_0(t)},$$

$$0 \leq u(t) \leq 1000,$$

$$\dot{S}(t), \dot{I}(t), \dot{R}(t), \dot{Q}(t), \dot{V}(t), \dot{D}(t), \dot{P}(t), U(t), p_2(t) \geq 0.$$

де $\dot{S}(t)$ – кількість сприйнятливих осіб;

$\dot{I}(t)$ – кількість хворих осіб;

$\dot{R}(t)$ – кількість осіб з природним імунітетом;

$\dot{Q}(t)$ – кількість осіб у карантині;

$\dot{V}(t)$ – кількість вакцинованих осіб;

$\dot{C}_{gov}(t)$ – витрати держави;

$\dot{C}_{ppl}(t)$ – витрати населення;

$\dot{D}(t)$ – попит на вакцину;

$\dot{P}(t)$ – ціна на вакцину;

$U(t)$ – кількість доз вакцини, що продається;

β – трансмісивність збудника;

$c(t)$ – швидкість виконання одного контакту;

h – швидкість втрати природнього імунітету;

ev – ефективність вакцини;

w – швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету;
 $p_2(t)$ – охоплення карантинном;
 eq – ефективність тесту на захворювання;
 γ – швидкість одужання;
 ci – вартість одного дня лікування;
 cq – вартість одного діагностичного тесту;
 cqi – вартість одного дня лікування у карантині;
 rp – вартість придбання однієї дози вакцини у виробника;
 d – кількість доз вакцини, що споживач придбає безкоштовно;
 b – кількість доз вакцини, що споживач придбає за ціну P ;
 E_p – еластичність ціни на одну дозу вакцини;
 $u(t)$ – обсяг доз вакцини, що є необхідним для досягнення p_c ;
 $p_c(t)$ – критична фракція вакцинації;
 $R_0(t)$ – поріг епідемії.

У наступних підрозділах буде приведений порівняльний аналіз двох підходів у знаходженні параметрів керування профілактичними стратегіями і розрахунки з цього процесу. Тому далі будуть приведені два варіанти моделі, за якими також будуть проведені розрахунки.

Модель, коли p_1 визначено функцією, а p_2 є сталою сформульовано системою рівнянь:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}(t) &= -\beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) + h \cdot R(t) - \min\{D(t); U(t)\} \cdot ev + w \cdot V(t), \\
 \dot{I}(t) &= \beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) - p_2 \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t), \\
 \dot{R}(t) &= \gamma \cdot I(t) + \gamma \cdot Q(t) - h \cdot R(t), \\
 \dot{Q}(t) &= p_2 \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot Q(t), \\
 \dot{V}(t) &= \min\{D(t); U(t)\} \cdot ev - w \cdot V(t),
 \end{aligned} \tag{2.29}$$

$$\dot{C}_{\text{gov}}(t) = (p_n - P(t)) \cdot \min\{D(t); U(t)\} + c_q \cdot p_2 \cdot I(t) + c_{qi} \cdot Q(t),$$

$$\dot{C}_{\text{ppl}}(t) = c_i \cdot I(t) + P(t) \cdot \min\{D(t); U(t)\},$$

$$\dot{D}(t) = d - b \cdot P(t) - \min\{D(t); U(t)\},$$

$$\dot{P}(t) = -E_p \cdot (U(t) - D(t)),$$

$$U(t) = u(t) + p_c(t) \cdot w,$$

$$u(t) = \frac{p_c(t)}{V(t)},$$

$$p_c(t) = 1 - \frac{1}{R_0(t)},$$

$$0 \leq u(t) \leq 1000,$$

$$\dot{S}(t), \dot{I}(t), \dot{R}(t), \dot{Q}(t), \dot{V}(t), \dot{D}(t), \dot{P}(t), U(t) \geq 0.$$

Як бачимо, механізм задання p_1 як функції є складним і потребує трьох додаткових станів які відображають механізми ринкової економіки. У подальшому розділі буде проаналізовано, чи економічно ефективно виконувати таке задання параметрів керування.

Модель, коли p_1 є сталою, а p_2 визначено функцією зображено системою рівнянь:

$$\dot{S}(t) = -\beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) + h \cdot R(t) - p_1 \cdot ev + w \cdot V(t),$$

$$\dot{I}(t) = \beta \cdot c(t) \cdot I(t) \cdot S(t) - p_2(t) \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t),$$

$$\dot{R}(t) = \gamma \cdot I(t) + \gamma \cdot Q(t) - h \cdot R(t),$$

$$\dot{Q}(t) = p_2(t) \cdot eq \cdot I(t) - \gamma \cdot Q(t),$$

$$\dot{V}(t) = p_1 \cdot ev - w \cdot V(t),$$

$$\dot{C}_{\text{gov}}(t) = c_v \cdot p_1 \cdot S(t) + c_q \cdot p_2(t) \cdot I(t) + c_{qi} \cdot Q(t),$$

$$\dot{C}_{\text{ppl}}(t) = c_i \cdot I(t), \tag{2.30}$$

$$p_2(t) = \frac{I(t) - R_0(t)}{I(t)},$$

$$\dot{S}(t), \dot{I}(t), \dot{R}(t), \dot{Q}(t), \dot{V}(t), p_2(t) \geq 0.$$

Як бачимо, механізм задання p_2 як функції є нескладним. У подальшому розділі буде проаналізовано, чи економічно ефективно виконувати таке задання параметрів керування.

2.2 Параметри моделі

У даному підрозділі наведені початкові умови та значення параметрів моделі, за якими у подальшому був виконаний детальний аналіз економічної ефективності постанови параметрів керування профілактичними стратегіями у виді функцій. Деякі з параметрів є припущеннями, але це не впливає на кінцеві висновки, що підтверджується експериментальними методами.

Слід зауважити, що далі приведений повний список початкових умов та параметрів моделі, який у подальшому використовувався у декількох версіях моделі.

Початкові умови станів моделі приведені у табл. 2.1:

Таблиця 2.1 – Початкові умови

Стан	Символ	Значення
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Початкова кількість сприйнятливих осіб	S_0	99 900

Кінець таблиці 2.1

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Початкова кількість хворих осіб	I_0	100
Початкова кількість осіб з природним імунітетом	R_0	0
Початкова кількість осіб у карантині	Q_0	0
Початкова кількість вакцинованих осіб	V_0	0
Початкова кількість витрат	C_0	0
Початковий попит на вакцину	D_0	10
Початкова ціна на вакцину	P_0	100
Початкова кількість доз вакцини, що продається	U_0	200
Початкові витрати держави	C_{gov0}	0
Початкові витрати населення	C_{ppl0}	0

У табл. 2.2 наведені значення параметрів моделювання.

Таблиця 2.2 – Значення параметрів моделі

Параметр	Символ	Значення	Джерело
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Населення (загалом)	N	100 000	-
Моделний час	t	1000	-
Охоплення вакцинацією	p_1	значення, що задається в інтервалі $[0; 1]$ або функцією	

Продовження таблиці 2.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Охоплення карантинном	p_2	значення, що задається в інтервалі $[0; 1]$ або функцією	
Ефективність вакцини	ev	0.95	[48]
Ефективність тесту на захворювання	eq	0.9	[48]
Трансмісивність збудника	β	1.833e-06	[6]
Швидкість втрати природнього імунітету	h	0.00274	[6]
Швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету	w	0.00274	[48]
Швидкість одужання	γ	0.0714	[6]
Вартість одного дня лікування	ci	100	[49]
Вартість однієї дози вакцини	cv	100	[48]
Вартість одного діагностичного тесту	cq	5	[49]
Вартість одного дня лікування у карантині	cqi	100	[49]
Швидкість виконання одного контакту	c	Визначається масивом з мережевої моделі та [12]	
Вартість придбання однієї дози вакцини у виробника	pn	80	[9]
Кількість доз вакцини, що споживач придбає безкоштовно	d	100 000	[9]
Кількість доз вакцини, що споживач придбає за ціну P	b	1000	[9]

Кінець таблиці 2.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Еластичність ціни на одну дозу вакцини	E_p	0.01	[9]
Обсяг доз вакцини, що є необхідним для досягнення p_c	u	$\frac{p_c(t)}{V(t)}$	[60]
Критична фракція вакцинації	p_c	$1 - \frac{1}{R_0(t)}$	[60]
Поріг епідемії	R_0	2584	[60]

Далі приведений порівняльний аналіз економічної доцільності визначення параметрів керування профілактичними стратегіями як функцій. За критерій економічної доцільності узяті сумарні витрати на вакцинацію чи карантин.

Параметри охоплення знайдені поступовим обчисленням моделі. Вони є сталими протягом усього часу моделювання.

На рис. 2.1 зображений результат процесу знаходження оптимального параметру охопленням карантинном:

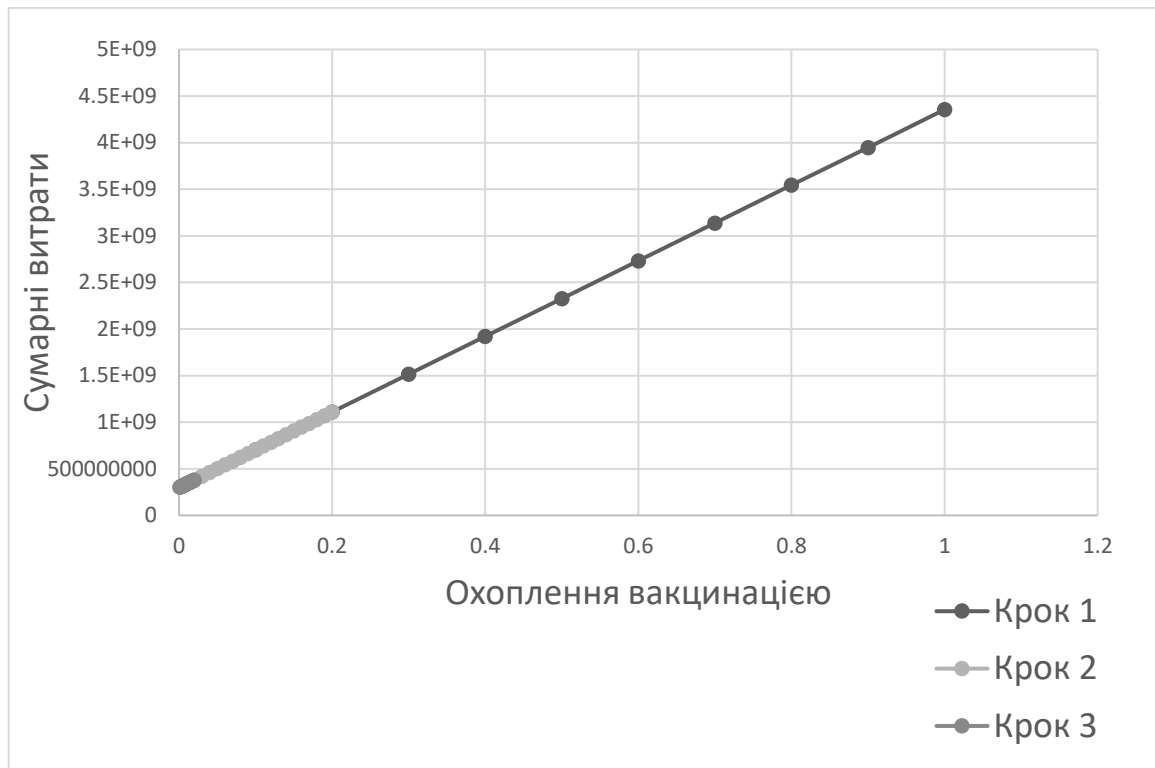


Рисунок 2.1 – Процес знаходження оптимального параметру охопленням карантинном

А також у табл. 2.3 наведені значення з останнього, 3-го кроку.

Таблиця 2.3 – Значення параметру охоплення вакцинацією на кроці 3

Охоплення вакцинацією	Сумарні витрати
<i>1</i>	<i>2</i>
0.001	303,406,715
0.002	307,496,813
0.003	311,585,669
0.004	315,610,414
0.005	319,697,817
0.006	323,767,932
0.007	327,984,321

Кінець таблиці 2.3

<i>1</i>	<i>2</i>
0.008	331,771,560
0.009	335,851,921
0.01	339,888,637
0.011	344,302,039
0.012	347,961,889
0.013	352,306,756
0.014	356,242,919
0.015	360,088,973
0.016	364,187,177
0.017	368,559,489
0.018	372,469,846
0.019	376,635,473
0.02	380,530,497

На рис. 2.2 зображений результат процесу знаходження оптимального параметру охопленням карантинном:

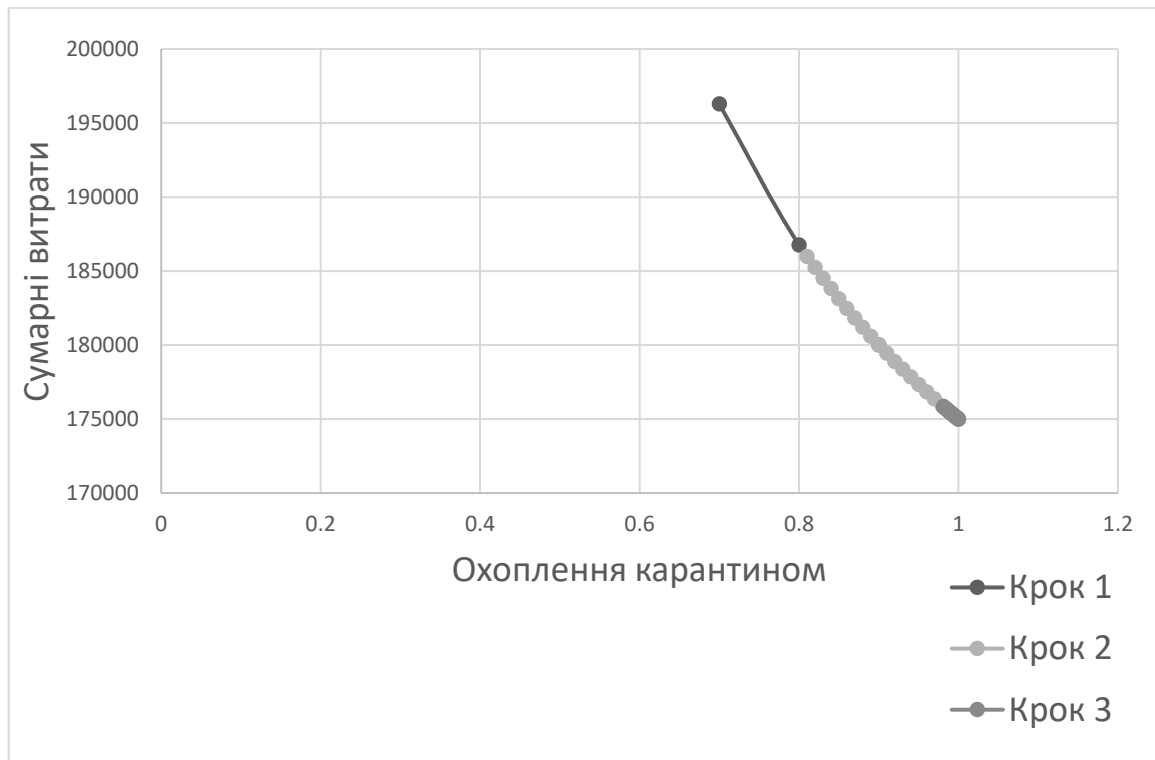


Рисунок 2.2 – Процес знаходження оптимального параметру охопленням карантинном

А також у табл. 2.4 наведені значення з останнього, 3-го кроку.

Таблиця 2.4 – Значення параметру охоплення карантинном на кроці 3

Охоплення карантинном	Сумарні витрати
<i>1</i>	<i>2</i>
0.981	175,856
0.982	175,810
0.983	175,764
0.984	175,719
0.985	175,673
0.986	175,627
0.987	175,582

Кінець таблиці 2.3

<i>1</i>	<i>2</i>
0.988	175,537
0.989	175,491
0.99	175,446
0.991	175,401
0.992	175,357
0.993	175,312
0.994	175,267
0.995	175,223
0.996	175,178
0.997	175,134
0.998	175,090
0.999	175,046
1	175,002

Проте стовідсоткове охоплення карантинном неможливо за реальних умов, тому у подальших розрахунках покладемо, що максимально можливе (і найвигідніше) охоплення карантинном становить $1/31$ від кількості хворих за один день.

У довгостроковому періоді використання функції для визначення параметра керування вакцинацією суттєво зменшує витрати на подолання епідемії, це зображено на рис. 2.3.

Проте у короткостроковому періоді (приблизно один рік) використання функції при визначенні охоплення вакцинацією призводить до більших витрат.

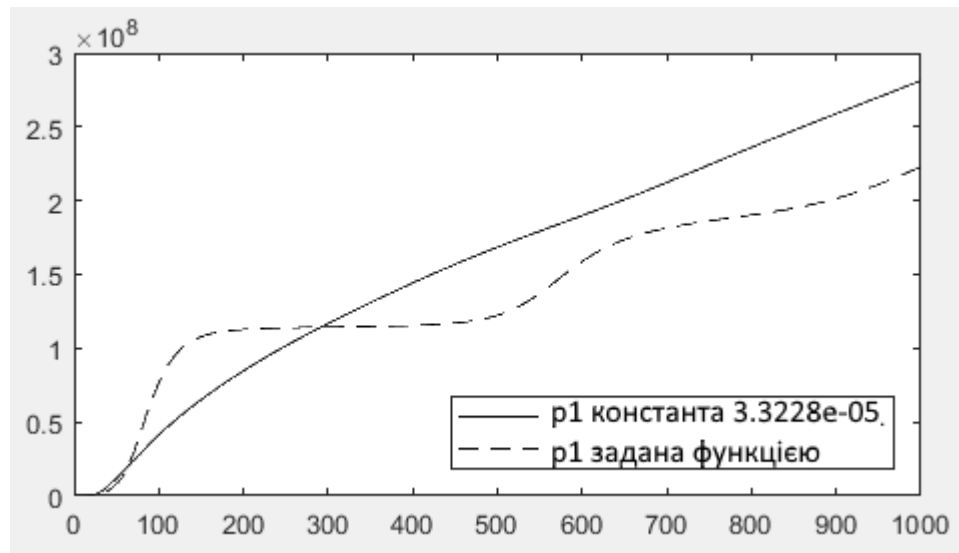


Рисунок 2.3 – Сумарні витрати, де $p_1=3.3228e-05$ та p_1 задана функцією. Без карантину.

На рис. 2.4 зображена різниця між сумарними витратами за заданням значення параметра керування карантинном як сталої та як функції. У даному випадку використання сталою параметру керування охопленням карантинном зменшило витрати.

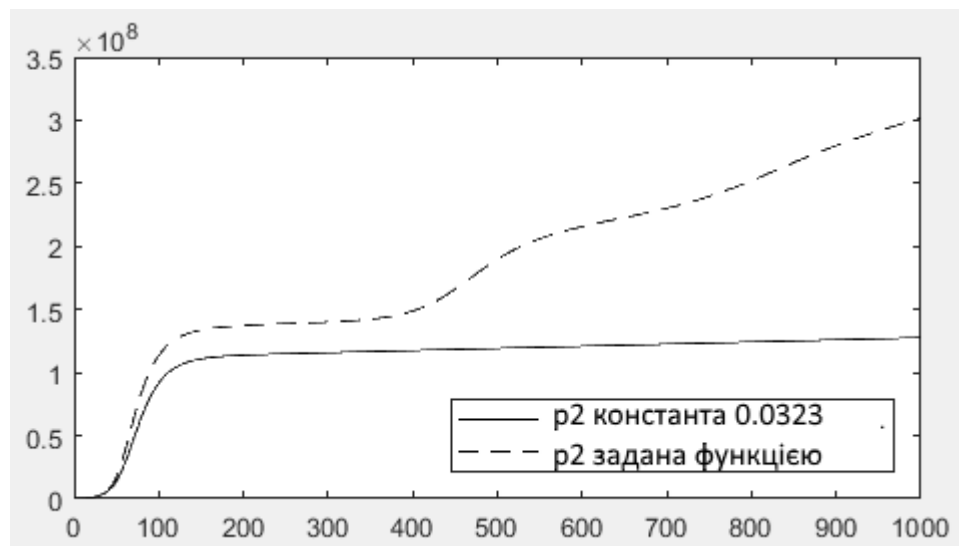


Рисунок 2.4 – Сумарні витрати, де $p_2=0.0323$ та p_2 задана функцією. Без вакцинації

Проте є момент, який виглядає нелогічним. Як держава може виставити максимальне охоплення карантином? З точки зору логіки держава має активувати карантин за певних умов і у такому разі визначення охоплення карантинном як функції виглядає логічнішим.

2.3 Аналіз економічної ефективності моделі

У даному підрозділі приведений аналіз ефективності використання профілактичних стратегій. Використані усі варіації моделі, що описана на початку даного розділу. У табл. 2.5 приведена різниця між варіаціями моделі.

Таблиця 2.5 – варіанти моделі за застосування параметрів керування охопленням профілактичними стратегіями

№ варіанту моделі	Параметр керування	
	Охоплення вакцинацією	Охоплення карантинном
1	Визначено функцією	Визначено функцією
2	Задано сталою	Задано сталою
3	Визначено функцією	Задано сталою
4	Задано сталою	Визначено функцією

На наступних сторінках наведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування визначені функціями.

На рис. 2.5 зображена кількість сприйнятливих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій: без профілактичних стратегій, лише з вакцинацією, лише з карантином та із застосуванням обох профілактичних стратегій.

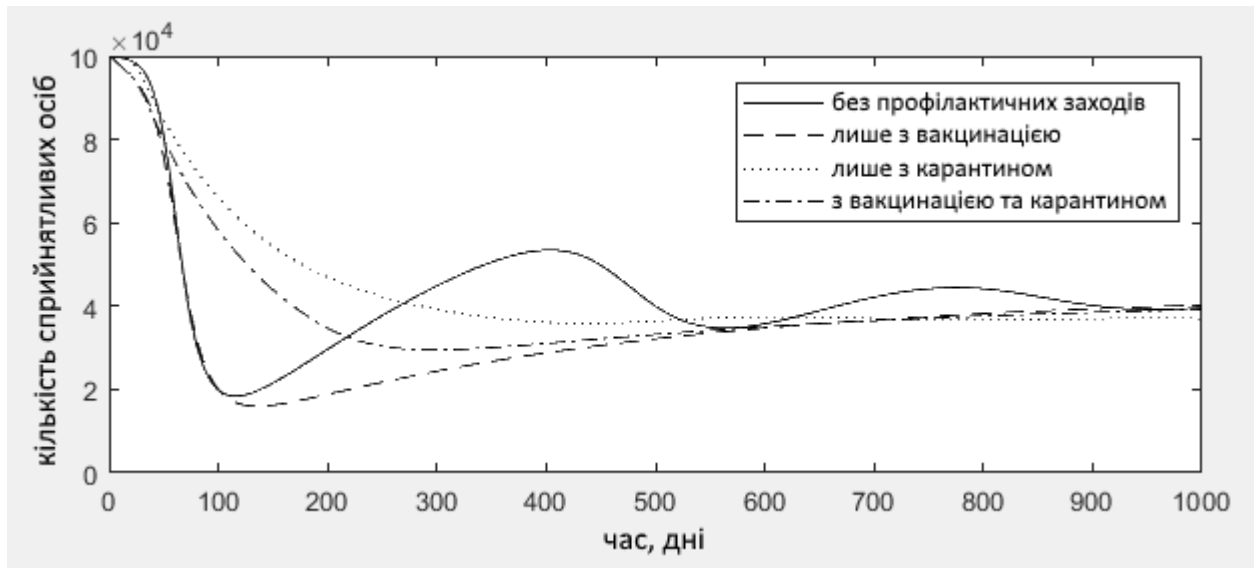


Рисунок 2.5 – **Кількість сприйнятливих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

Як видно, у кінці моделювання кількості сприйнятливих приблизно однакові, але є велика різниця між цими показниками у динаміці моделі.

На рис. 2.6 зображена кількість хворих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

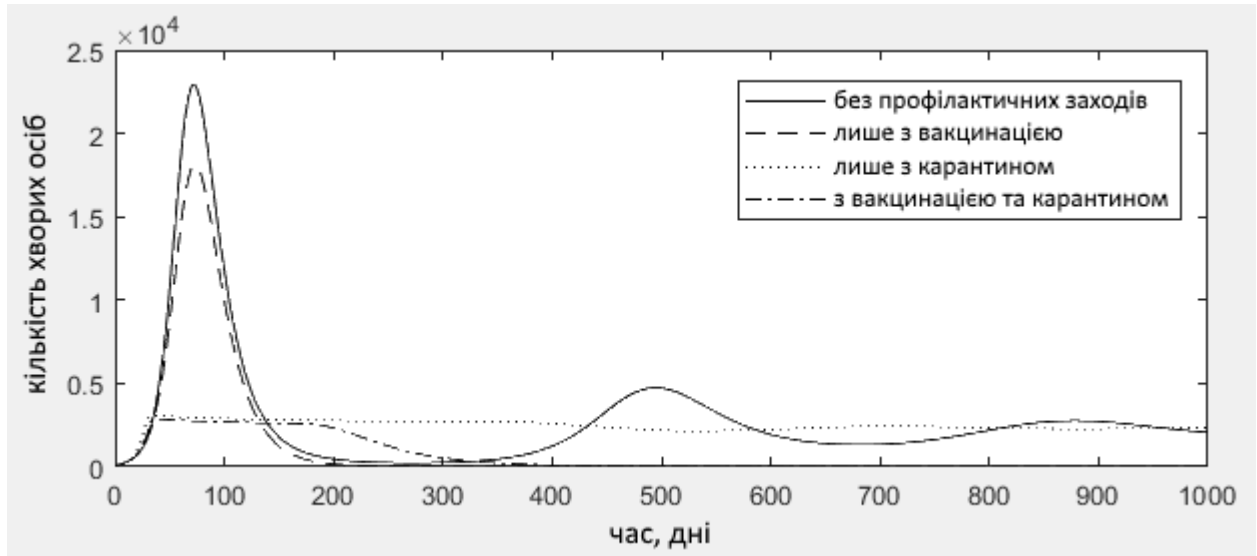


Рисунок 2.6 – **Кількість хворих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

Варто звернути увагу, що основна різниця між чотирма сценаріями полягає у контролі піків захворювання, тобто епідемій. І основним інструментом для цього контролю є карантин, а от вакцинація попереджає виникнення таких піків.

На рис. 2.7 зображена кількість осіб з природним імунітетом, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

Можна побачити, що з застосуванням вакцинації кількість повторних захворювань значно зменшується. Карантин у свою чергу на суттєве зменшення рецидивів не впливає.

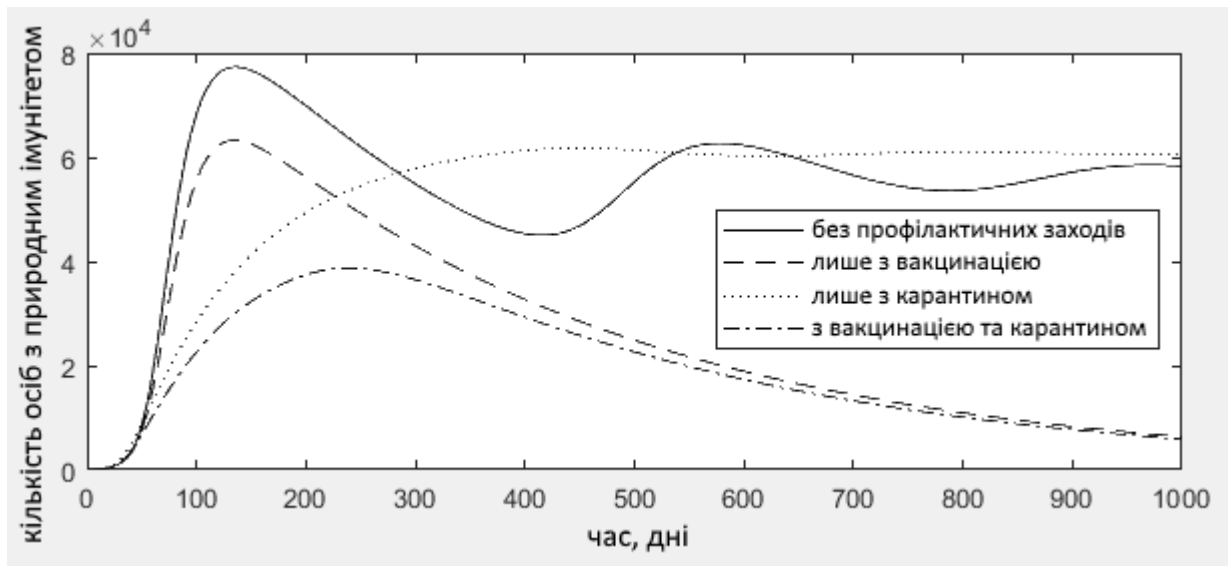


Рисунок 2.7 – **Кількість осіб з природним імунітетом** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

На рис. 2.8 зображена кількість осіб у карантині, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

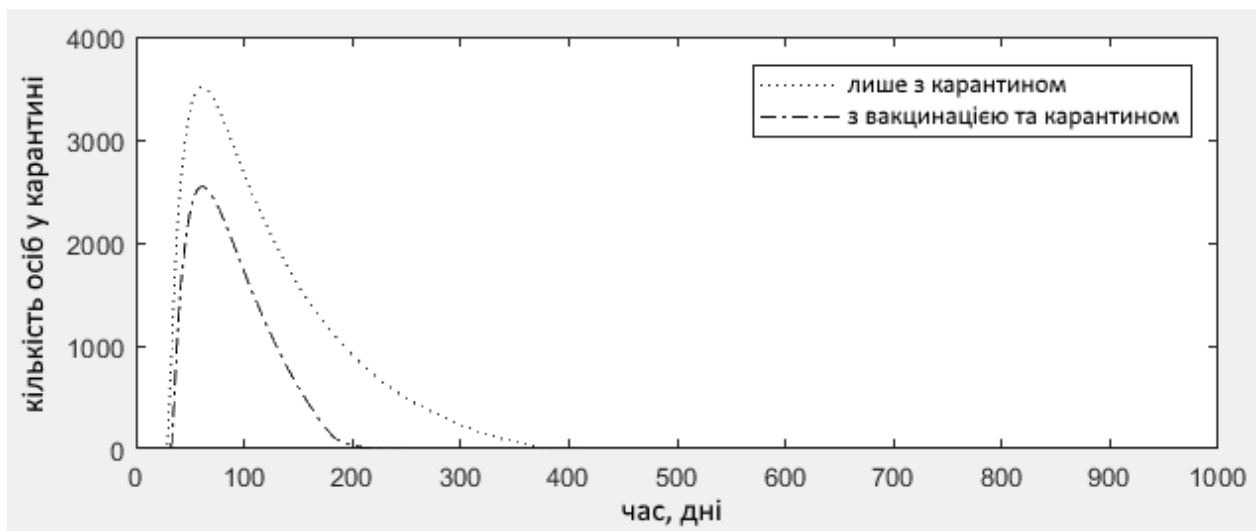


Рисунок 2.8 – **Кількість осіб у карантині** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

Видно, що з застосуванням вакцинації необхідна кількість розміщень у карантин значно зменшується.

На рис. 2.9 зображена кількість вакцинованих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

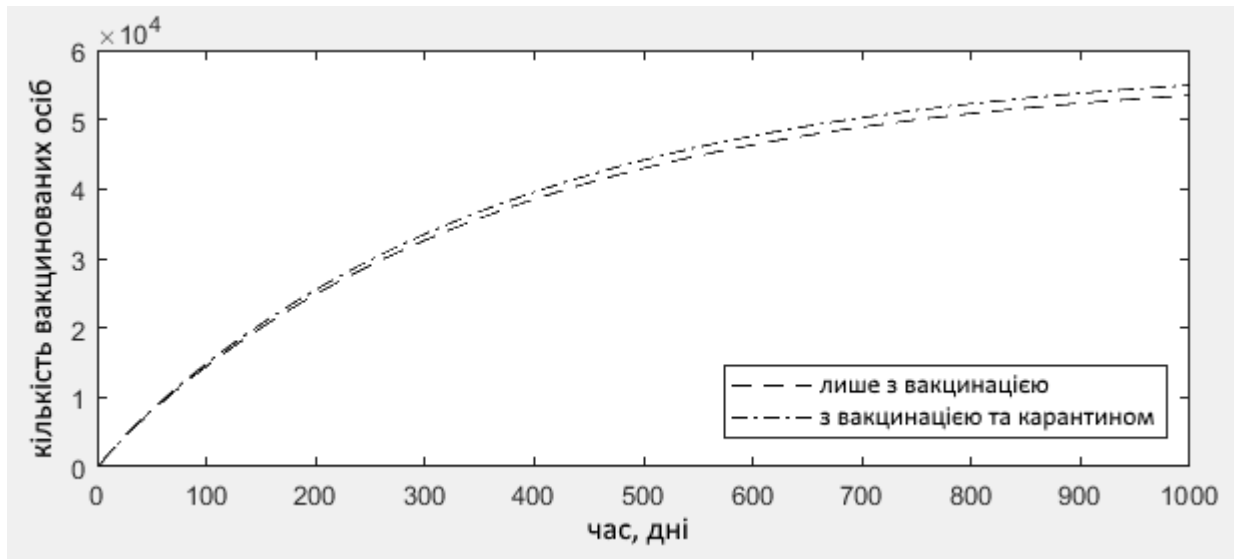


Рисунок 2.9 – **Кількість вакцинованих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

Можна позначити, що застосування карантину разом з вакцинацією дає цікавий ефект – кількість вакцинованих зростає швидше, ніж за використання лише вакцинації.

На рис. 2.10 зображені сумарні витрати, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

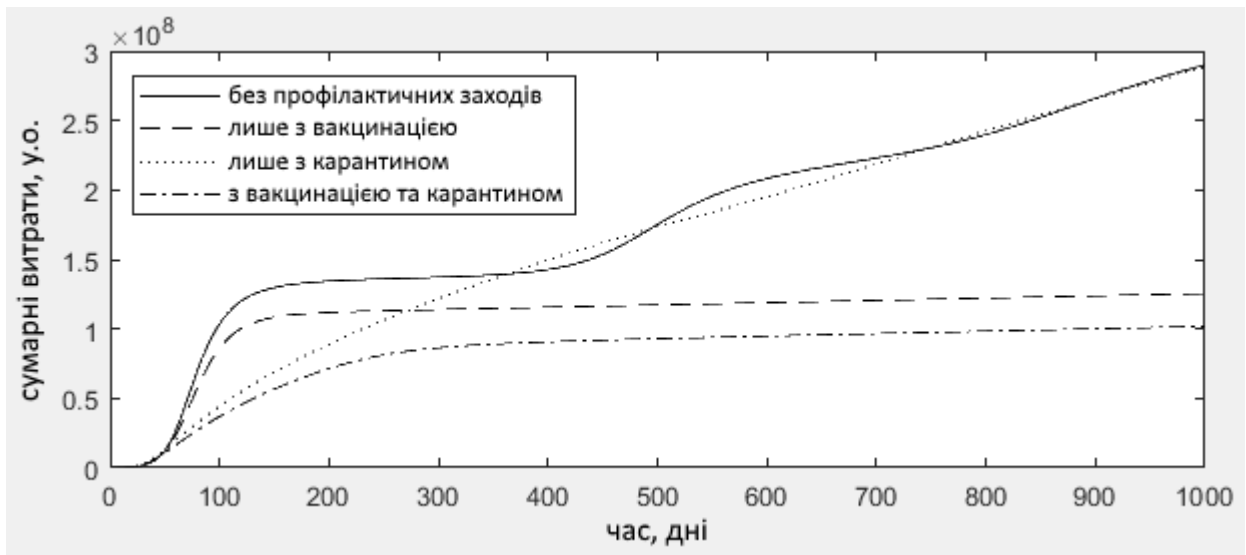


Рисунок 2.10 – **Сумарні витрати** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

З точки зору економіки, застосування вакцинації дає можливість заощадити більше, але у довгостроковій перспективі, і навпаки, у короткостроковий період карантин приносить більший ефект заощадження.

На рис. 2.11 зображений попит на вакцину, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

Попит на вакцину за її застосування (паралельно з карантином чи без нього) однаковий, попит без застосування вакцинації відсутній, так як населення не знає про можливість вакцинації.

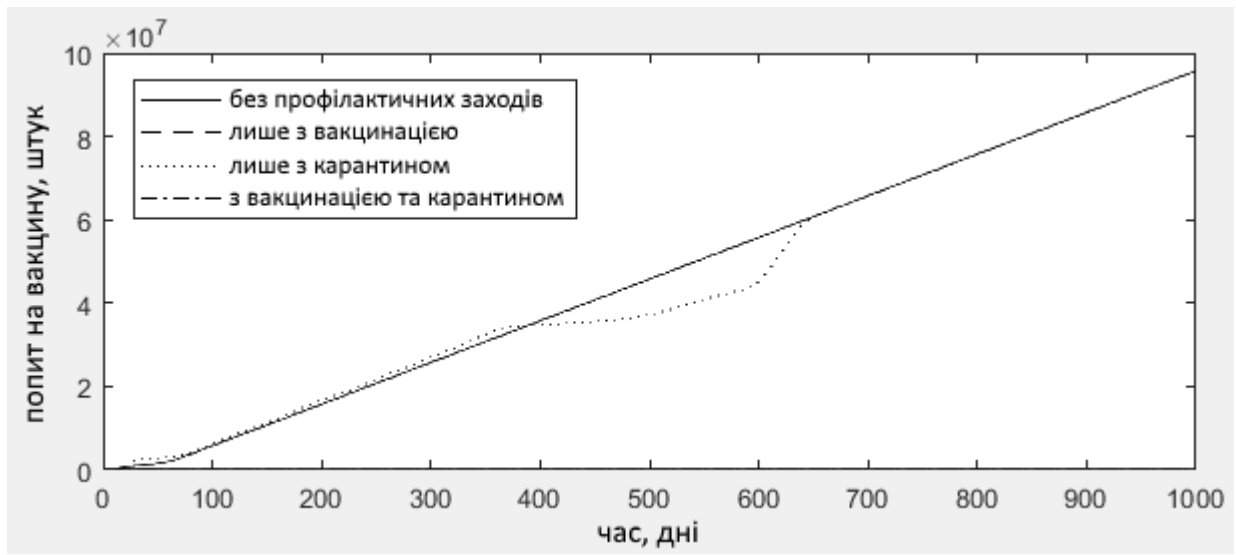


Рисунок 2.11 – **Попит на вакцину** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

На рис. 2.12 зображена зміна ціни на вакцину, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

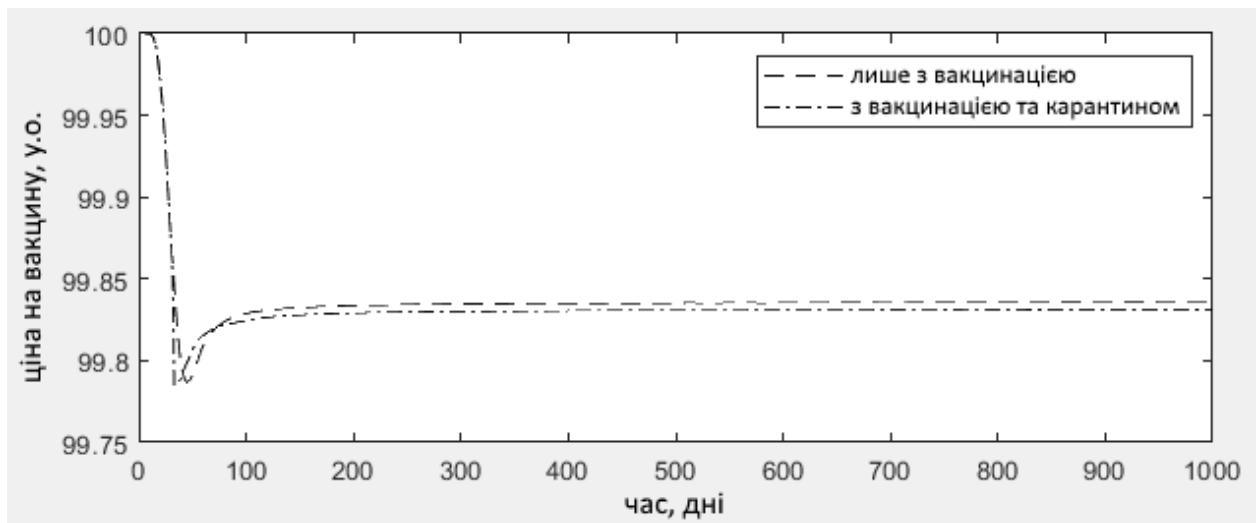


Рисунок 2.12 – **Ціна на вакцину** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

За застосування лише вакцинації ціна на неї вища через те, що темпи вакцинації вищі а, отже, і поповнення запасів вакцини та її подальший продаж відбуваються також швидше.

На рис. 2.13 зображена пропозиція вакцини на ринку, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

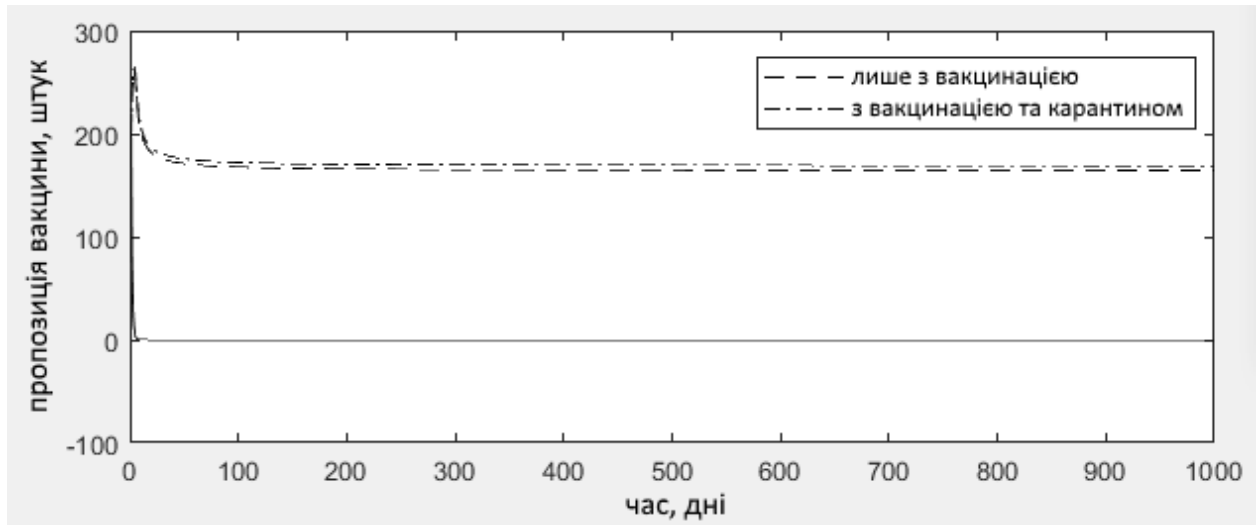


Рисунок 2.13 – **Пропозиція вакцини на ринку** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями

Через збільшені темпи вакцинації за застосування паралельно з нею карантину дає на виході збільшені об'єми вакцини, що пропонується споживачам на ринку.

Зведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування визначені функціями, представлені у табл. 2.6.

Таблиця 2.6 – Зведені результати обчислень за чотирьох сценаріїв використання профілактичних стратегій, обидва параметри керування визначені функціями.

	Без вакцинації чи карантину	Лише з вакцинацією	Лише з карантином	З вакцинацією та карантином
захворіло, осіб	220,096	81,019	191,465	60,990
вакциновано, осіб	0	165,701	0	161,811
розміщено у карантин, осіб	0	0	27,160	15,132
витрати на лікування, у.о.	305,433,786	113,566,863	227,175,727	64,332,731
витрати на вакцинацію, у.о.	0	17,411,721	0	17,003,665
придбано вакцин, штук	0	174,422	0	170,328
витрати на карантин, у.о.	0	0	38,023,798	21,184,808
витрати на тести, у.о.	0	0	301,776	168,133
придбано тестів, штук	0	0	30,178	16,813
сумарні витрати, у.о.	305,433,786	130,978,584	265,501,301	102,689,337

На наступних сторінках наведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування є сталими. Процес їх знаходження описаний у попередньому розділі.

На рис. 2.14 зображена кількість сприйнятливих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій: без профілактичних стратегій, лише з вакцинацією, лише з карантином та із застосуванням обох профілактичних стратегій.

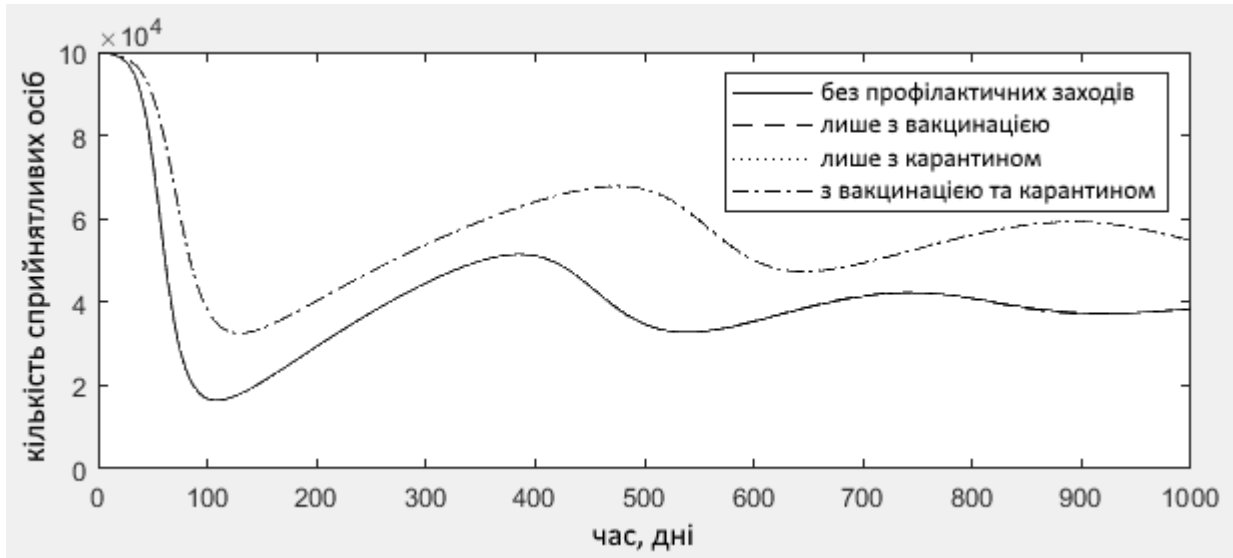


Рисунок 2.14 – **Кількість сприйнятливих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

Як видно, у кінці моделювання кількості сприйнятливих приблизно однакові, але є велика різниця між цими показниками у динаміці моделі.

На рис. 2.15 зображена кількість хворих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

Варто звернути увагу, що основна різниця між чотирма сценаріями полягає у контролі піків захворювання, тобто епідемій. І основним інструментом для цього контролю є карантин. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

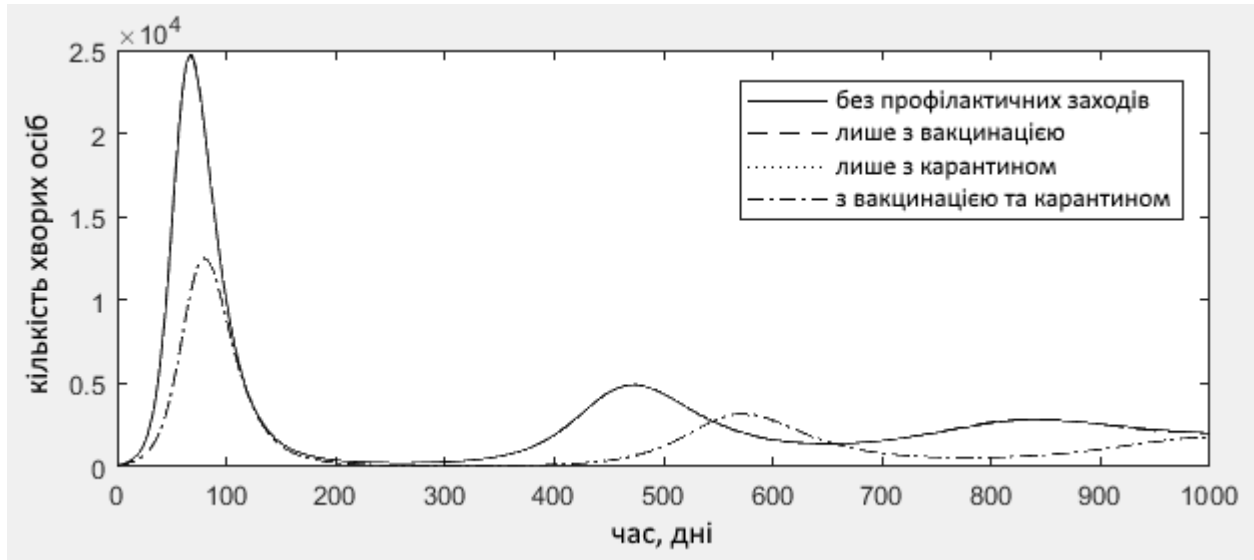


Рисунок 2.15 – **Кількість хворих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

На рис. 2.16 зображена кількість осіб з природним імунітетом, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

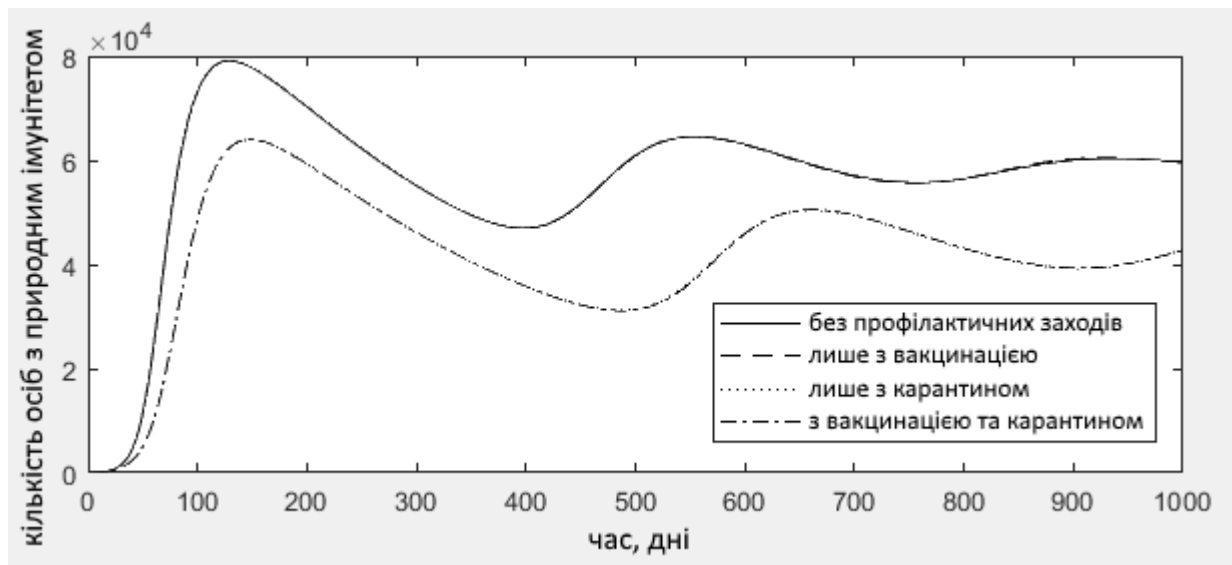


Рисунок 2.16 – **Кількість осіб з природним імунітетом** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

Зазначимо, що лише карантин призвів до суттєвого зменшення числа рецидивів. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

На рис. 2.17 зображена кількість осіб у карантині, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

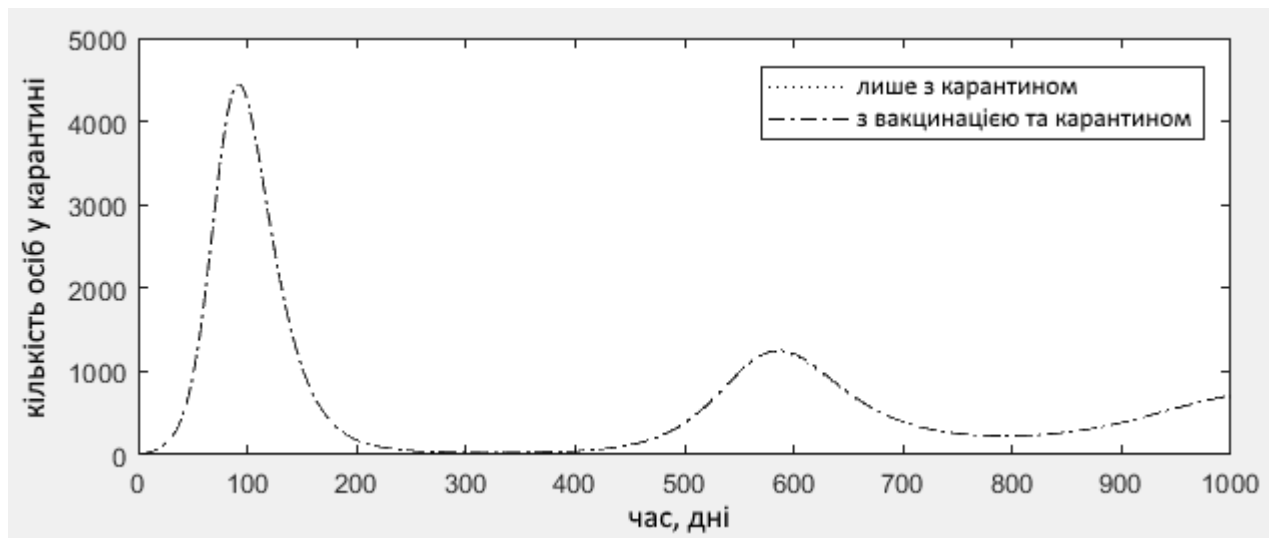


Рисунок 2.17 – **Кількість осіб у карантині** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

Через замале охоплення вакцинацією карантин за обох сценаріїв свого використання призвів до майже однакових результатів.

На рис. 2.18 зображена кількість вакцинованих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

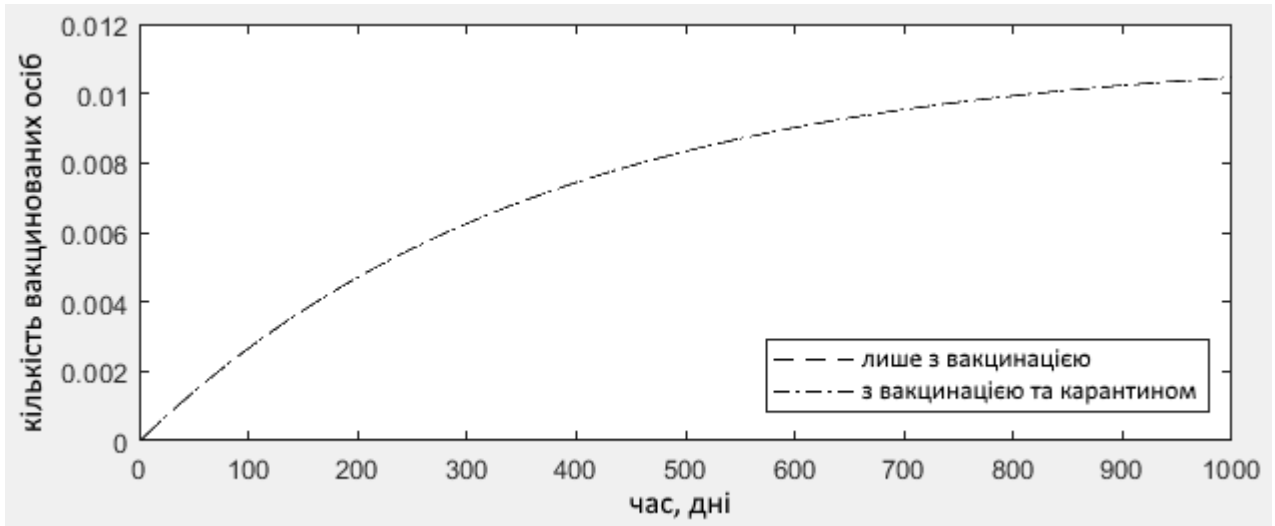


Рисунок 2.18 – **Кількість вакцинованих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

У даному випадку кількістю вакцинованих можна знехтувати через їх незначну кількість.

На рис. 2.19 зображені сумарні витрати, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

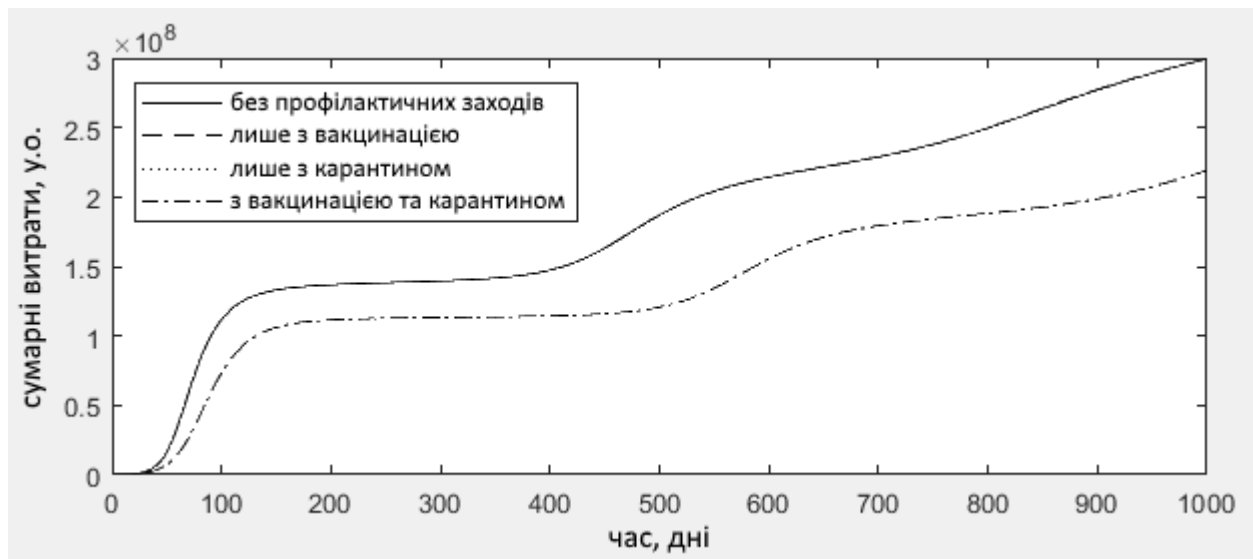


Рисунок 2.19 – **Сумарні витрати** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

Як бачимо, карантин призводить до значного зменшення витрат. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

Зведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування є сталими, представлені у табл. 2.7.

Таблиця 2.7 – Зведені результати обчислень за чотирьох сценаріїв використання профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; $p_2 = 0.0323$

	Без вакцинації чи карантину	Лише з вакцинацією	Лише з карантином	З вакцинацією та карантином
захворіло, осіб	217,243	217,237	161,132	161,432
вакциновано, осіб	0	0	0	0
розміщено у карантин, осіб	0	0	46,127	46,217
витрати на лікування, у.о.	301,565,453	301,538,981	158,676,729	158,986,396
витрати на вакцинацію, у.о.	0	129,367	0	179,620
придбано вакцин, штук	0	1,294	0	1,796
витрати на карантин, у.о.	0	0	63,581,997	63,703,635
витрати на тести, у.о.	0	0	256,263	256,763
придбано тестів, штук	0	0	51,253	51,353
сумарні витрати, у.о.	301,565,453	301,668,348	222,514,989	223,126,415

На наступних сторінках наведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, охоплення вакцинацією визначається функцією, параметр керування охопленням карантину є сталим – $p_2 = 0.0323$.

На рис. 2.20 зображена кількість сприйнятливих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій: без профілактичних стратегій, лише з вакцинацією, лише з карантином та із застосуванням обох профілактичних стратегій.

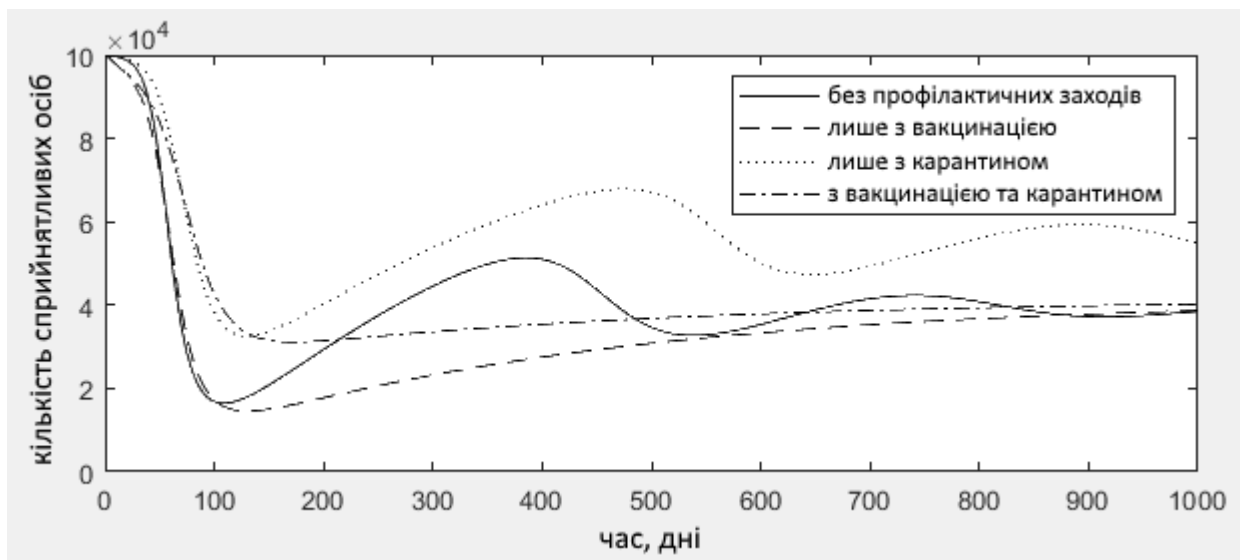


Рисунок 2.20 – **Кількість сприйнятливих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Як видно, у кінці моделювання застосування лише карантину призводить до найбільшої кількості сприйнятливих осіб, а це значить, що карантин залише без захисту чималу кількість населення.

На рис. 2.21 зображена кількість хворих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

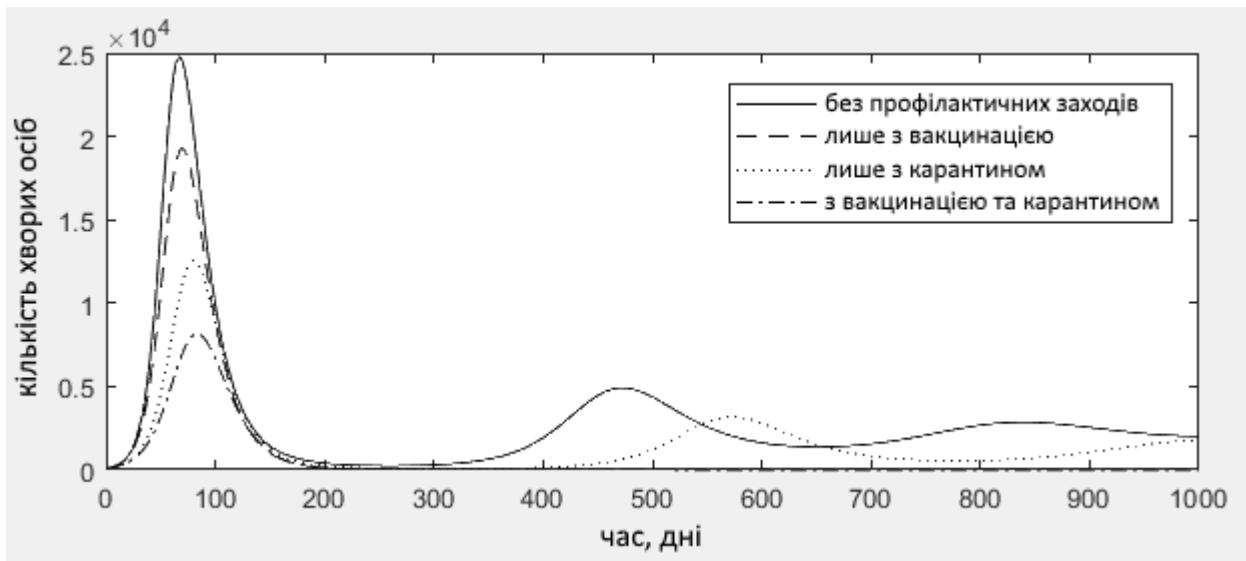


Рисунок 2.21 – **Кількість хворих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Варто звернути увагу, що за сталого охоплення карантином контролювати піки епідемії неможливо і це створює велику загрозу неспрогнозованим спалахам і поширенням захворювання.

На рис. 2.22 зображена кількість осіб з природним імунітетом, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

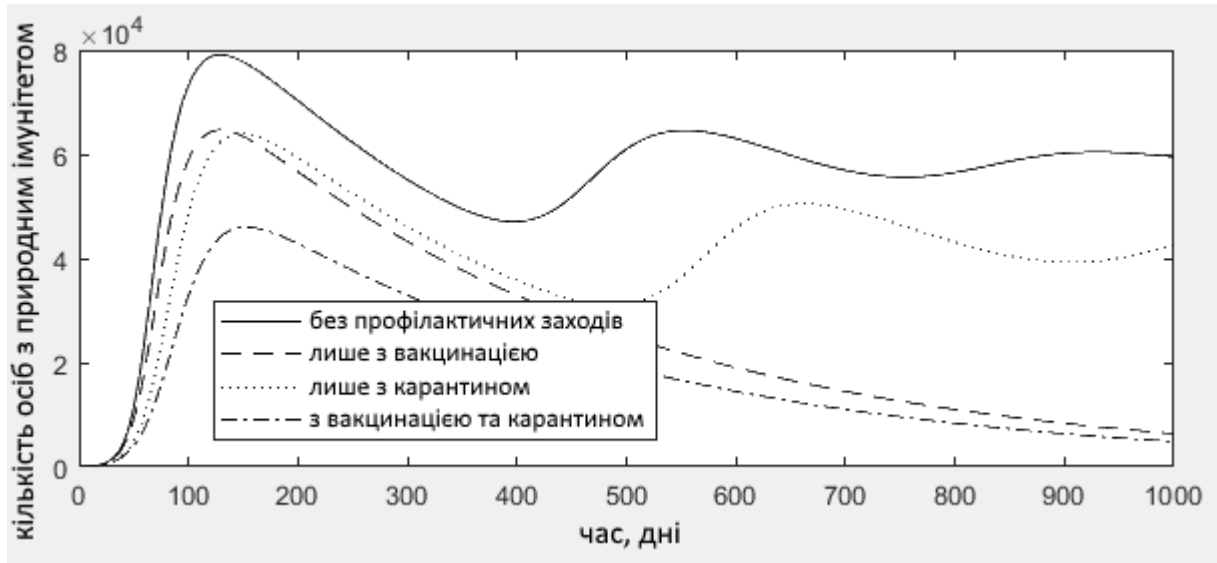


Рисунок 2.22 – **Кількість осіб з природним імунітетом** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Можна побачити, що з застосуванням вакцинації кількість повторних захворювань значно зменшується. Карантин у свою чергу на суттєве зменшення рецидивів не впливає.

На рис. 2.23 зображена кількість осіб у карантині, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

Видно, що з застосуванням вакцинації необхідна кількість розміщень у карантин значно зменшується.

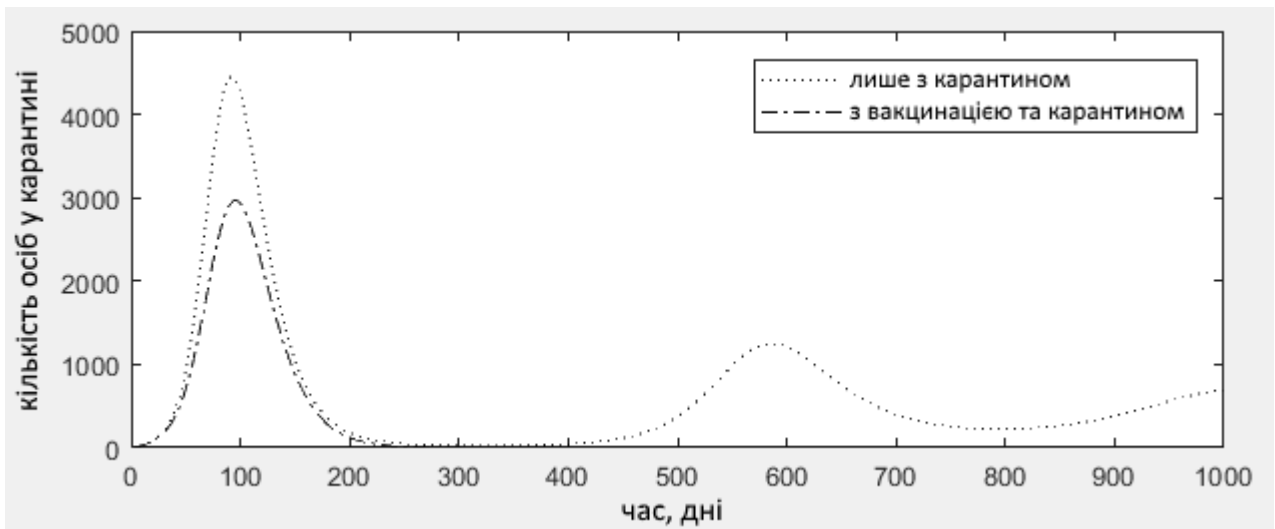


Рисунок 2.23 – **Кількість осіб у карантині** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

На рис. 2.24 зображена кількість вакцинованих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

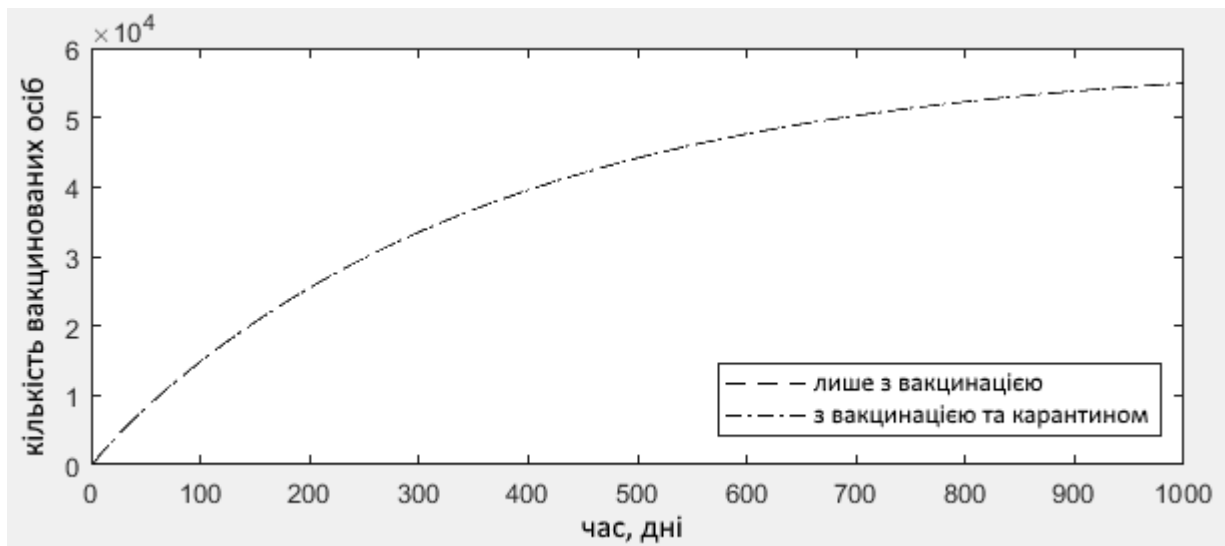


Рисунок 2.24 – **Кількість вакцинованих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

За сталого охоплення карантином його застосування ніяк не відображається на кількості вакцинованих осіб, на відміну від ситуації, коли обидва параметри керування визначені функціями.

На рис. 2.25 зображені сумарні витрати, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

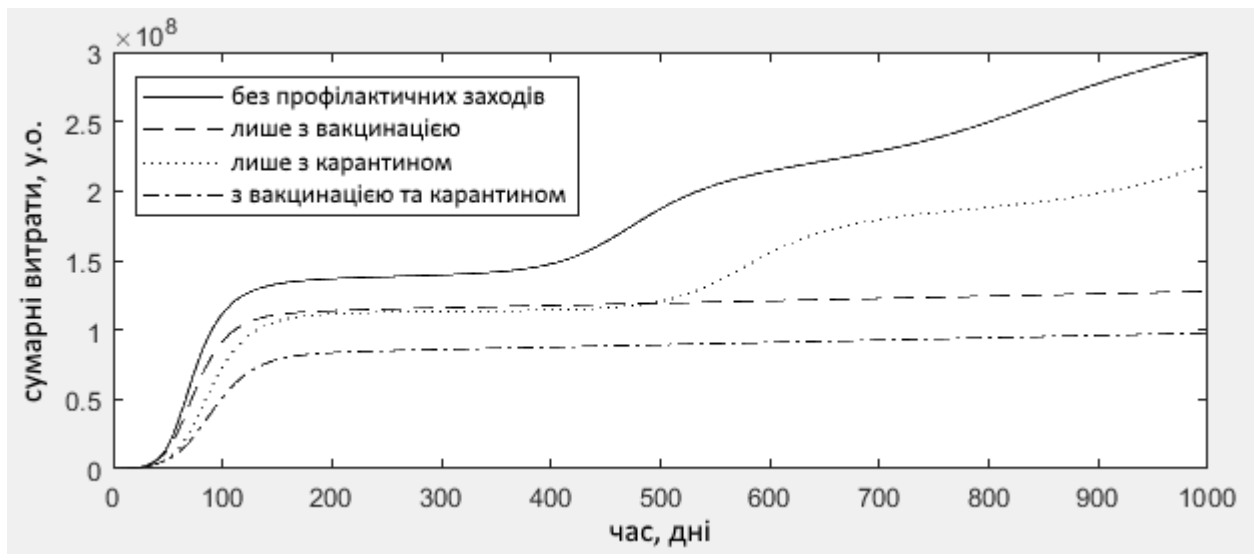


Рисунок 2.25 – **Сумарні витрати** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

З точки зору економіки, застосування вакцинації дає можливість заощадити більше у довгостроковій перспективі. Карантин при цьому у короткостроковій перспективі не має суттєвої різниці з сценарієм застосування лише вакцини.

На рис. 2.26 зображений попит на вакцину, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

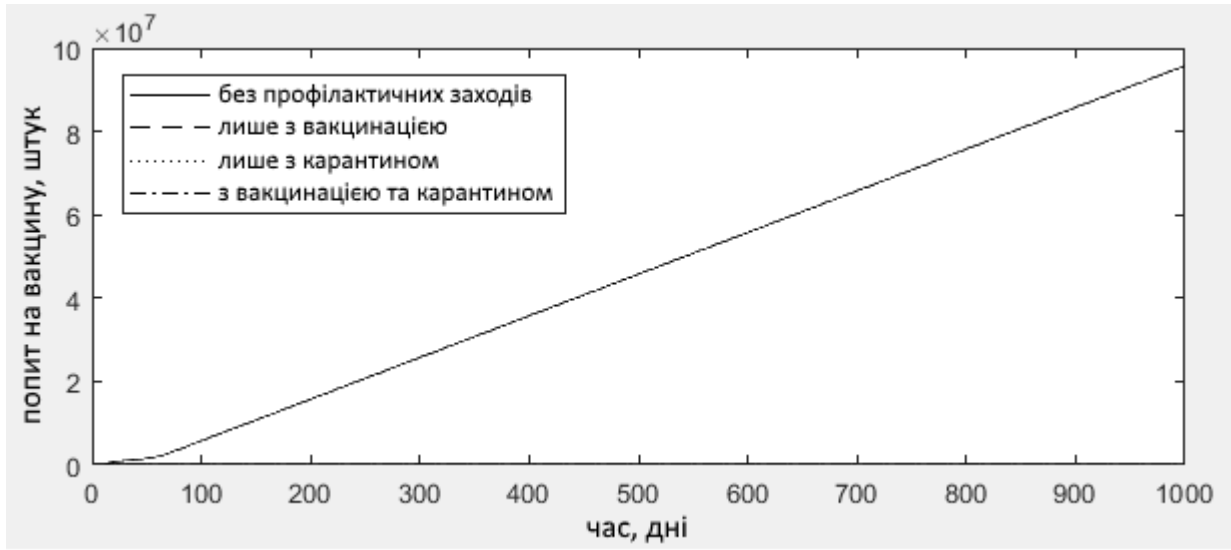


Рисунок 2.26 – **Попит на вакцину** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Попит на вакцину за її застосування (паралельно з карантинном чи без нього) однаковий, попит без застосування вакцинації відсутній, так як населення не знає про можливість вакцинації.

На рис. 2.27 зображена зміна ціни на вакцину, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

Застосування карантину ніяк не відображається на динаміці ціни на вакцину.

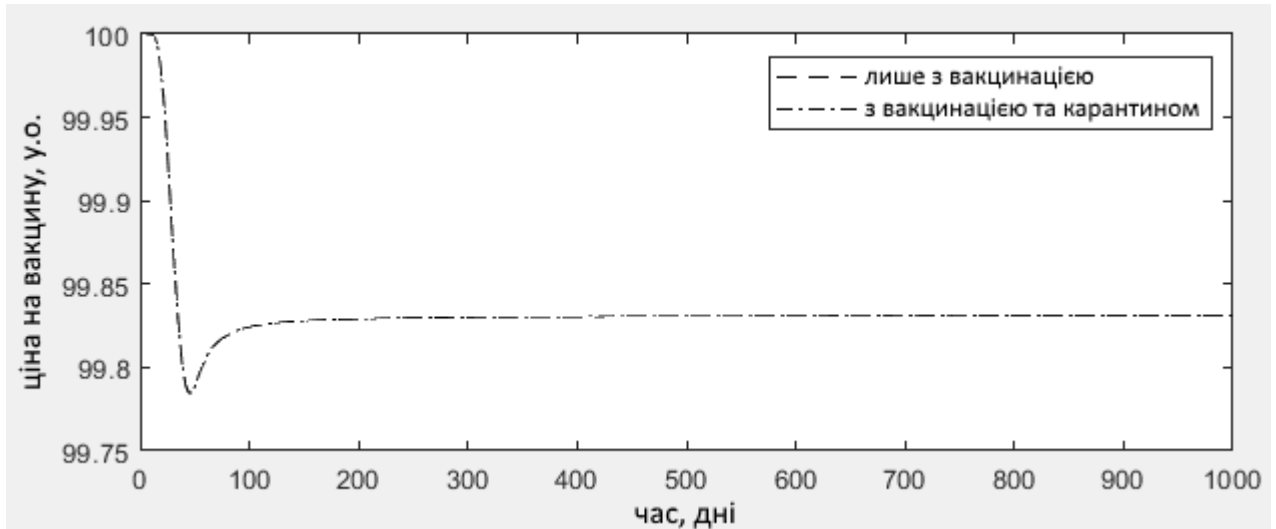


Рисунок 2.27 – **Ціна на вакцину** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

На рис. 2.28 зображена пропозиція вакцини на ринку, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

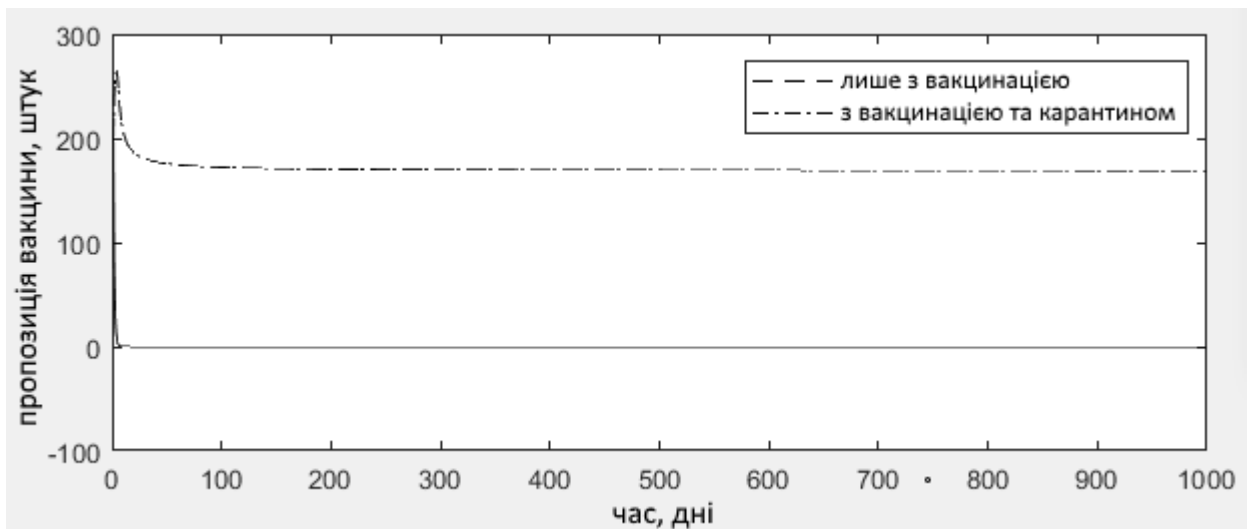


Рисунок 2.28 – **Пропозиція вакцини на ринку** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Застосування карантину ніяк не відображається на динаміці пропозиції вакцини на ринку.

Зведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування визначені функціями, представлені у табл. 2.8.

Таблиця 2.8 – Зведені результати обчислень за чотирьох сценаріїв використання профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

	Без вакцинації чи карантину	Лише з вакцинацією	Лише з карантином	З вакцинацією та карантином
захворіло, осіб	217,220	79,574	161,297	58,705
вакциновано, осіб	0	161,813	0	161,811
розміщено у карантин, осіб	0	0	46,177	17,010
витрати на лікування, у.о.	301,475,045	111,543,039	158,845,943	58,513,361
витрати на вакцинацію, у.о.	0	17,003,810	0	17,003,637
придбано вакцин, штук	0	170,329	0	170,327
витрати на карантин, у.о.	0	0	63,649,910	23,813,768
витрати на тести, у.о.	0	0	256,536	94,499
придбано тестів, штук	0	0	51,307	18,900
сумарні витрати, у.о.	301,475,045	128,546,849	222,752,390	99,425,265

На наступних сторінках наведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли охоплення вакцинацією задано сталою, а охоплення карантином визначено функцією.

На рис. 2.29 зображена кількість сприйнятливих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій: без профілактичних стратегій, лише з вакцинацією, лише з карантином та із застосуванням обох профілактичних стратегій.

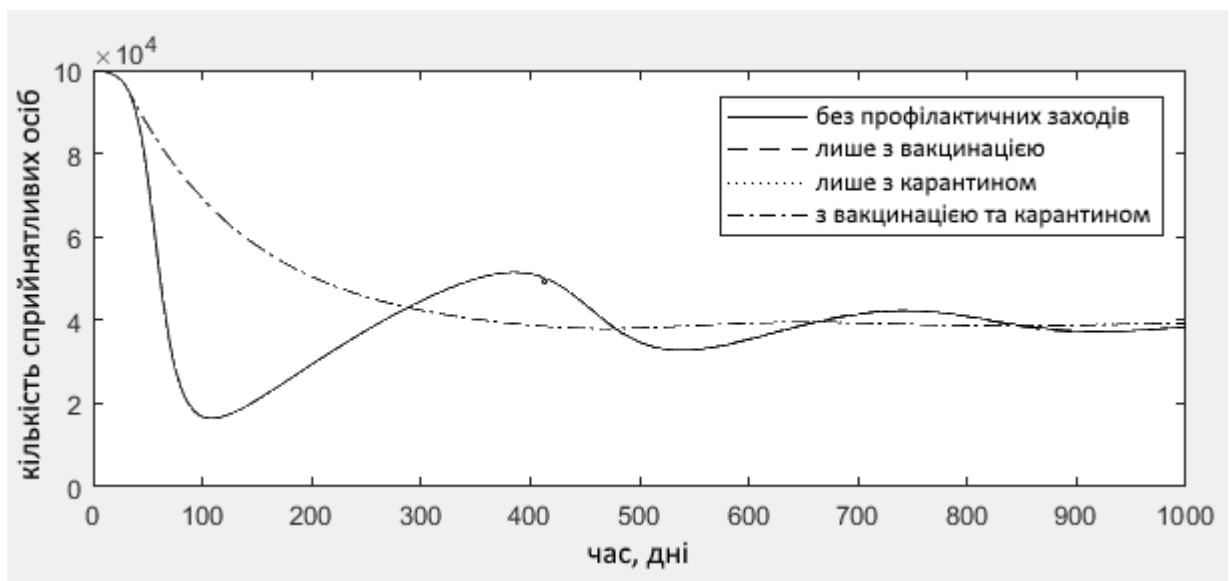


Рисунок 2.29 – **Кількість сприйнятливих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

Як видно, у кінці моделювання кількості сприйнятливих приблизно однакові, але є велика різниця між цими показниками у динаміці моделі.

На рис. 2.30 зображена кількість хворих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

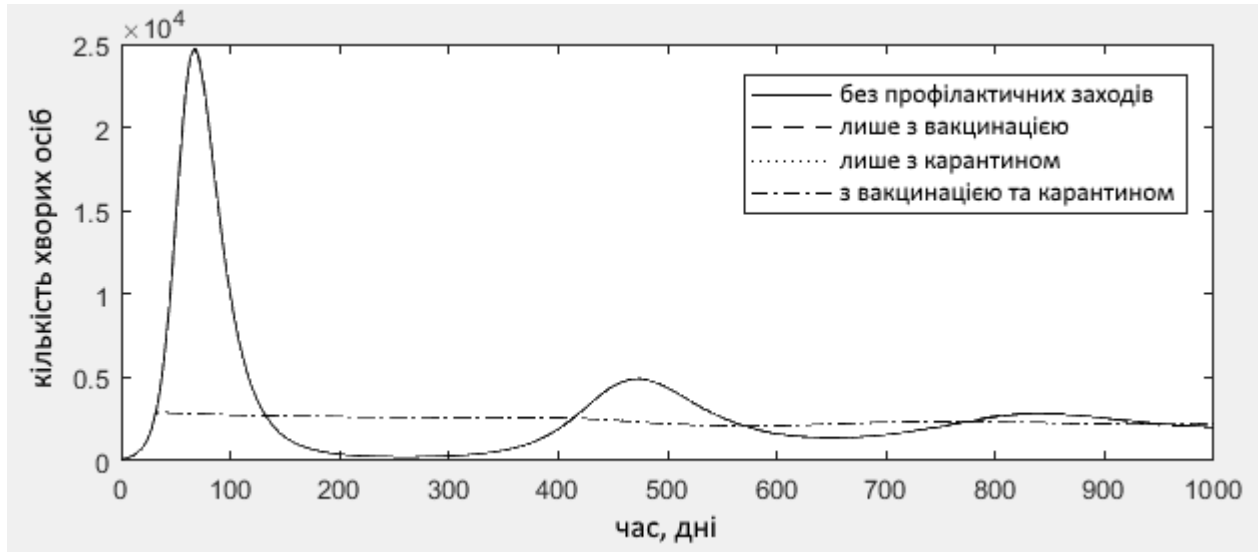


Рисунок 2.30 – **Кількість хворих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

Варто звернути увагу, що основна різниця між чотирма сценаріями полягає у контролі піків захворювання, тобто епідемій. І основним інструментом для цього контролю є карантин. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

На рис. 2.31 зображена кількість осіб з природним імунітетом, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

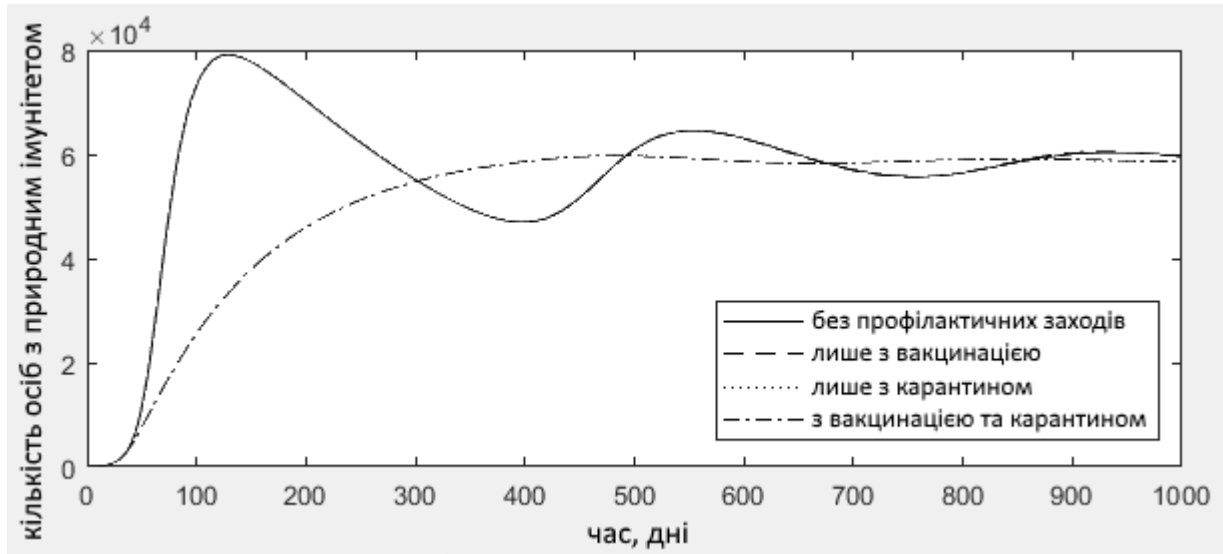


Рисунок 2.31 – **Кількість осіб з природним імунітетом** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

Як бачимо, карантин лише попередив різкі перепади у кількості осіб з природним імунітетом, але у кінці результат співпадає з сценарієм, коли жодна з профілактичних стратегій не використовується. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

На рис. 2.32 зображена кількість осіб у карантині, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

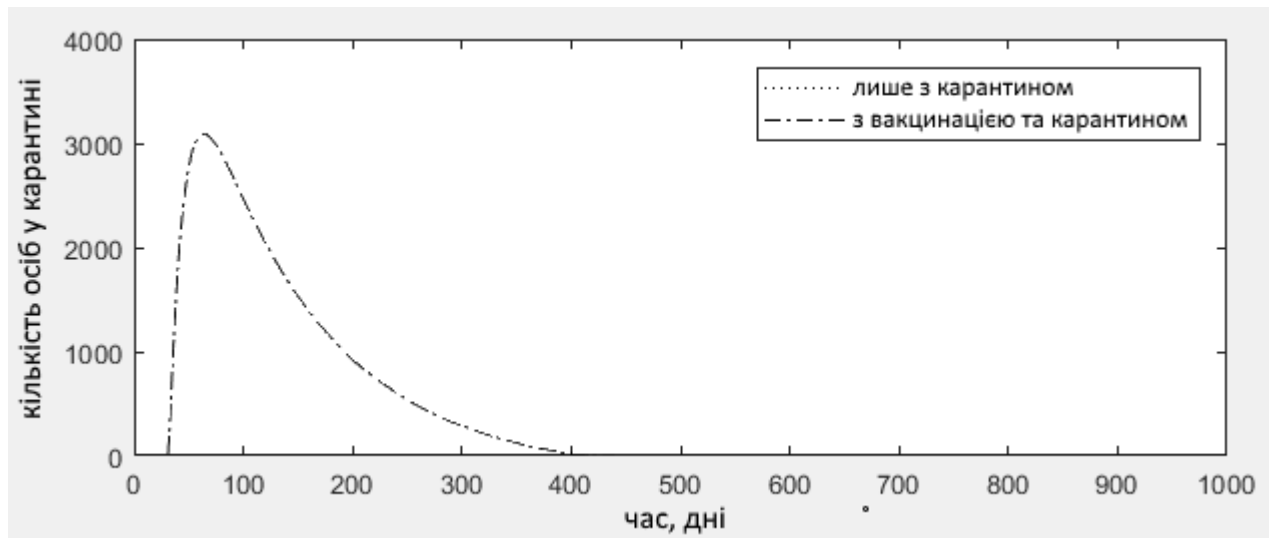


Рисунок 2.32 – **Кількість осіб у карантині** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

Через замале охоплення вакцинацією карантин за обох сценаріїв свого використання призвів до майже однакових результатів.

На рис. 2.33 зображена кількість вакцинованих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

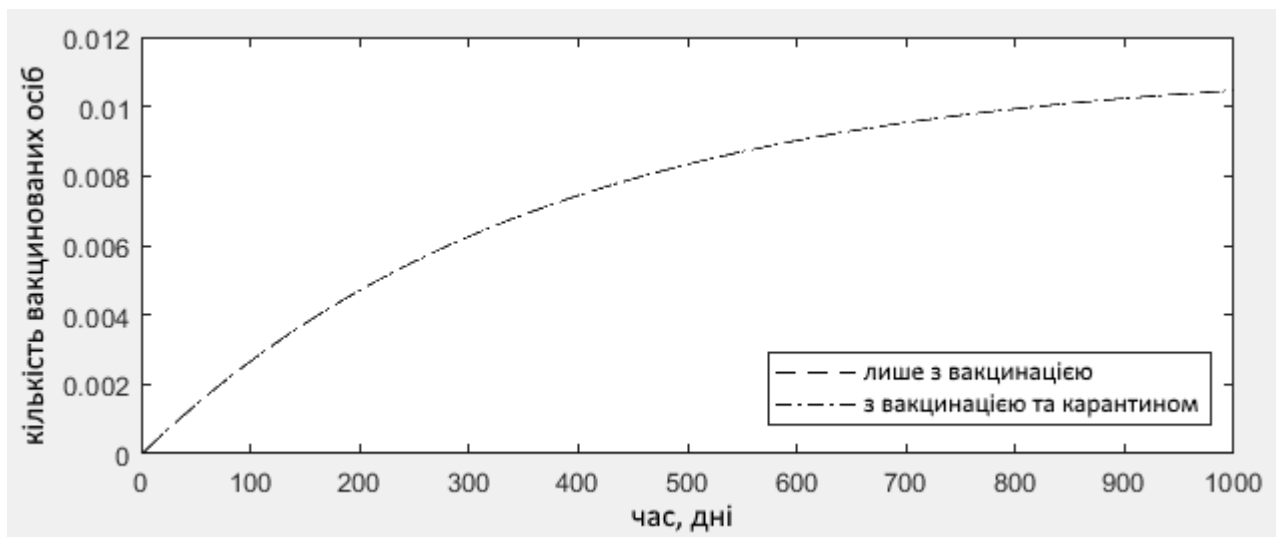


Рисунок 2.33 – **Кількість вакцинованих** з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

У даному випадку кількістю вакцинованих можна знехтувати через їх незначну кількість.

На рис. 2.34 зображені сумарні витрати, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

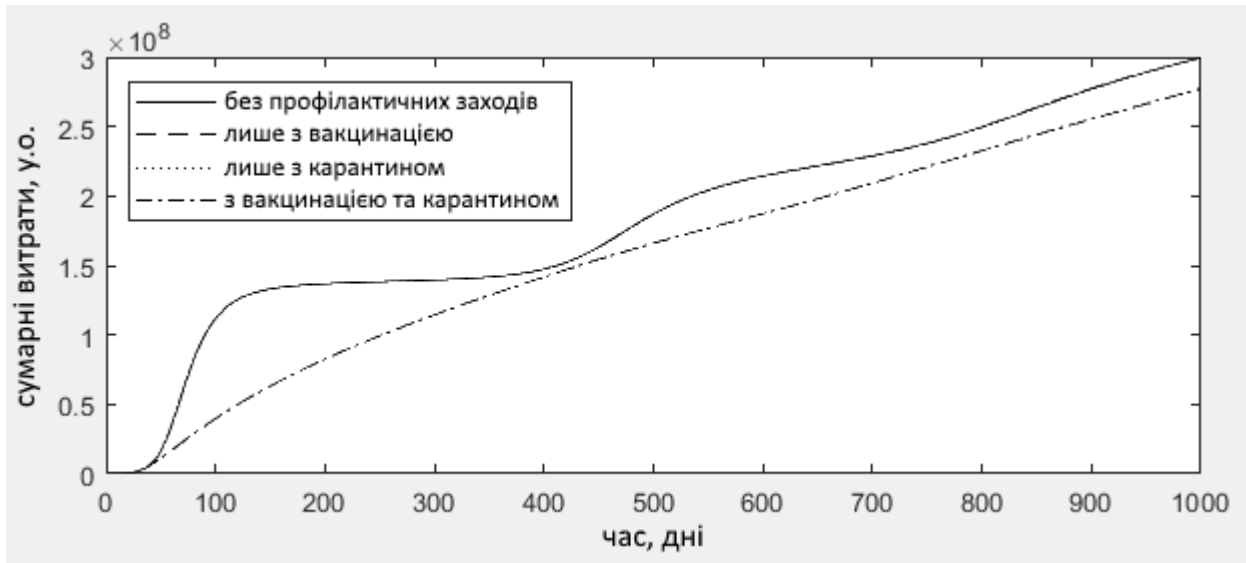


Рисунок 2.34 – Сумарні витрати з застосуванням різних варіацій профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

Як бачимо, карантин не призводить до значного зменшення витрат. У даному випадку майже відсутня вакцинація і тому графіки без профілактичних стратегій та лише з вакцинацією майже співпадають, те саме стосується і графіків за застосування обох профілактичних заходів та лише карантину.

Зведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, коли обидва параметри керування є сталими, представлені у табл. 2.9.

Таблиця 2.9 – Зведені результати обчислень за чотирьох сценаріїв використання профілактичних стратегій, $p_1 = 4.238e - 05$; p_2 – функція

	Без вакцинації чи карантину	Лише з вакцинацією	Лише з карантином	З вакцинацією та карантином
захворіло, осіб	209,919	209,762	192,614	192,503
вакциновано, осіб	0	0	0	0
розміщено у карантин, осіб	0	0	27,479	27,477
витрати на лікування, у.о.	291,119,001	290,934,456	228,295,976	228,162,942
витрати на вакцинацію, у.о.	0	136,912	0	156,451
придбано вакцин, штук	0	1,369	0	1,565
витрати на карантин, у.о.	0	0	38,470,987	38,468,448
витрати на тести, у.о.	0	0	305,325	305,305
придбано тестів, штук	0	0	30,533	30,531
сумарні витрати, у.о.	291,119,001	291,071,368	267,072,288	267,093,146

Для підведення підсумків для наочності винесемо у окрему таблицю результати моделювання за використання різних поєднань параметрів керування у табл. 2.10:

Таблиця 2.10 – Сумарні витрати за різних поєднань параметрів керування, використовуються обидві профілактичні стратегії

Параметр		Охоплення вакцинацією	
	Визначено як	функція	стала
Охоплення карантинном	функція	102,689,337	267,093,146
	стала	99,425,265	223,126,415

Висновки до розділу 2

Були побудовані чотири моделі можливого використання профілактичних стратегій, відмінності у яких базуються на умовах використання профілактичних стратегій, зокрема типу економічних відносин і політики держави. У моделі застосовані такі важливі параметри, як: зв'язність суспільства (знайдено за допомогою побудованої допоміжної мережевої моделі, параметри ефективності вакцини, чутливості та специфічності тесту на захворюваність, еластичність попиту, поріг епідемії.

Визначені формули для розрахунку сукупних витрат на лікування, карантин та вакцинацію, сумарних витрат населення та держави.

Розроблений алгоритм пошуку оптимального сталого параметру охоплення профілактичною стратегією з урахуванням наявності інших профілактичних стратегій.

З розрахунків можна зробити висновок, що виконана заміна параметру керування вакцинацією на ринкову модель задоволення попиту споживачів виявилось економічно та соціально ефективним. За використання сталого параметру керування вакцинацією модель показує, що ця профілактична стратегія є не вигідною з точки зору економіки. Однак, розрахунки також свідчать про те, що параметр охоплення карантинном має бути максимально можливим і тому спроба замінити цей сталий параметр функцією виявився економічно та соціально не вигідним.

3 МОЖЛИВОСТІ ТА НАПРЯМИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ МОДЕЛІ

У даному розділі приведені можливі шляхи використання результатів дослідження. За основу для вхідних параметрів моделювання та значень станів узяті інформація про поточний стан поширення грипу (тип В).

3.1 Застосування моделі за статистичних даних

Великобританія виявилась країною, що має майже повні необхідні статистичні дані. Проте, частина з цих даних узяті з загальноєвропейської статистики.

На рис. 3.1 приведені дані за динаміку розповсюдження підтипів грипу у країнах Євросоюзу:

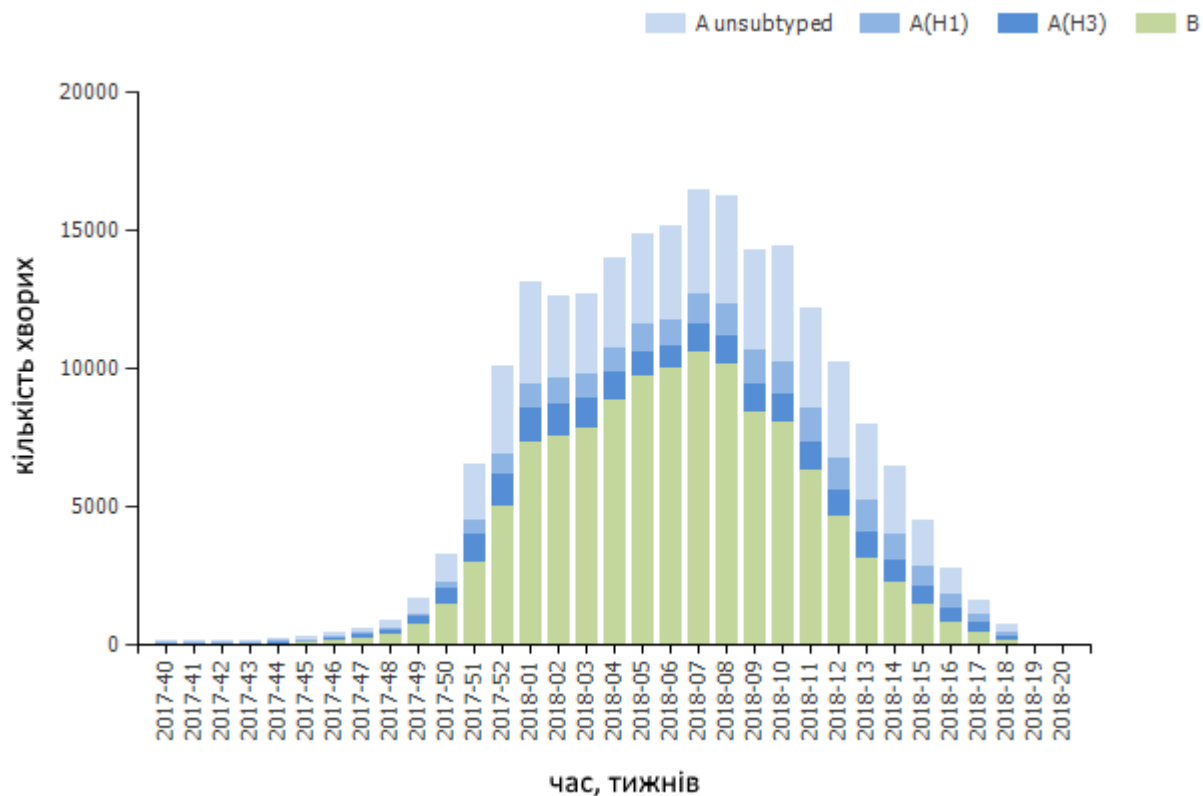


Рисунок 3.1 – Динаміка грипу у країнах Європейського союзу.

А також приведений середній розподіл підтипів грипу на рис. 3.2.

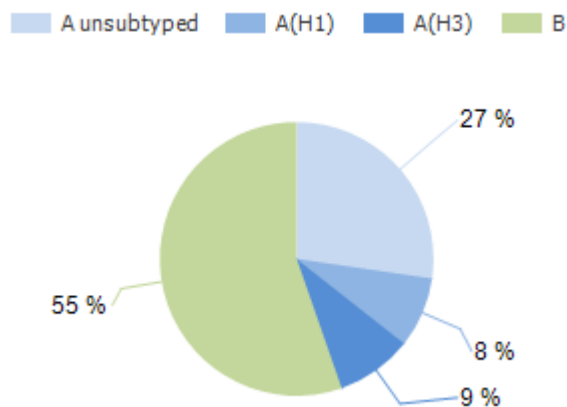


Рисунок 3.2 – розподіл підтипів грипу

Слід зазначити, що у Великобританії поширеність грипу підтипу В значно більша за середню по Європі.

У Додатку А приведений загальний характер перебігу грипу різних типів у країнах Європейського Союзу.

Для перевірки моделі на адекватність виконаємо моделювання за вихідних даних, що були отримані у ході обробки статистичних даних та порівняємо їх зі статистичними даними, результати наведені на рис. 3.3.

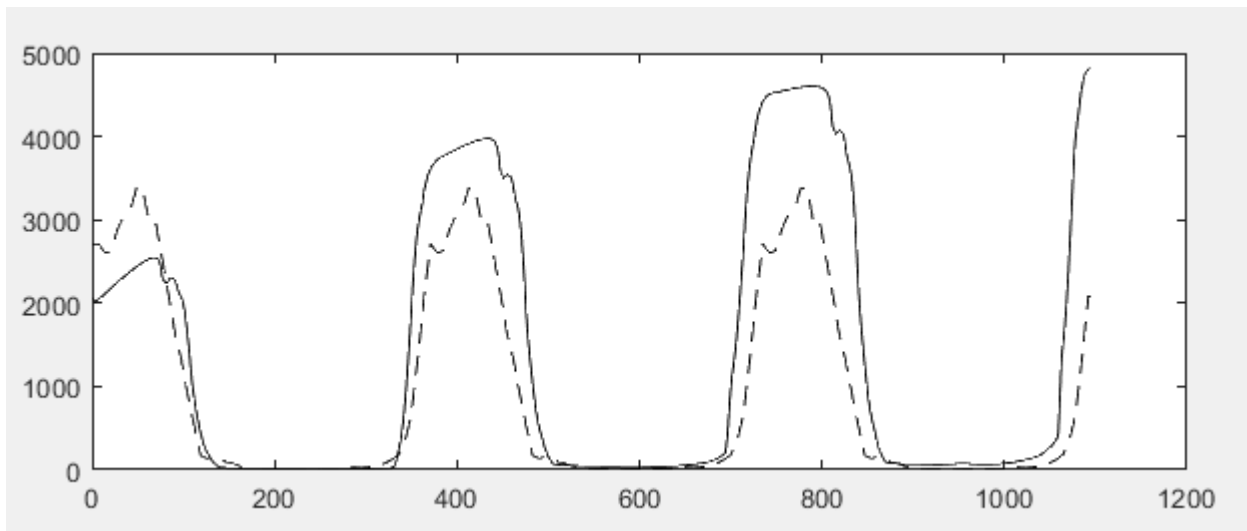


Рисунок 3.3 – порівняння динаміки кількості хворих у Великобританії за статистичними та модельними даними

З цього можна зробити такі висновки:

- через те, що у наявності були детальні дані лише за останній рік, то за статистичними даними неможливо відслідкувати загальну 3-року-в-рік динаміку зміни кількості хворих за сезон;

- З кожним роком кількість хворих за модельних даних збільшується, що свідчить про декластерізацію груп носіїв грипу В та все більш рівномірне їх розповсюдження у суспільстві;
- Різке падіння кількості хворих у перший день моделювання свідчить про те, що значна їх частина виявлялась відносно ізольованою у суспільстві і не встигла передати збудник далі.

При цьому середнє відхилення становить 12%, що для інтервалу у три роки є хорошим результатом.

3.2 Параметри моделі

У даному підрозділі наведені початкові умови та значення параметрів моделі, за якими у подальшому буде проведено моделювання для виявлення характеру розбіжності з статистичними даними.

Початкові умови станів моделі приведені у табл. 3.1:

Таблиця 3.1 – Початкові умови

Стан	Символ	Значення
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Початкова кількість сприйнятливих осіб	S_0	65 597 289
Початкова кількість хворих осіб	I_0	2710

Кінець таблиці 3.1

Початкова кількість осіб з природним імунітетом	R_0	0
Початкова кількість осіб у карантині	Q_0	0
Початкова кількість вакцинованих осіб	V_0	0
Початкова кількість витрат	C_0	0
Початковий попит на вакцину	D_0	10
Початкова ціна на вакцину	P_0	5
Початкова кількість доз вакцини, що продається	U_0	100

У табл. 3.2 наведені значення параметрів моделювання.

Таблиця 3.2 – Значення параметрів моделі

Параметр	Символ	Значення	Джерело
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Населення (загалом)	N	65 599 999	[84]
Моделний час	t	1095	-
Охоплення вакцинацією	p_1	Задано системою функцій (2.22)	
Охоплення карантином	p_2	0.0323	
Ефективність вакцини	ev	0.95	[84]
Ефективність тесту на захворювання	eq	0.97	[84]
Швидкість втрати природнього імунітету	h	0.5	[85]

Кінець таблиці 3.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету	w	0.0027	[84]
Швидкість одужання	γ	0.1	[85]
Вартість одного дня лікування	c_i	30	[85]
Вартість одного діагностичного тесту	c_q	1	[84]
Вартість одного дня лікування у карантині	c_{qi}	100	[84]
Швидкість виконання одного контакту	c	Визначається масивом з мережевої моделі	
Вартість придбання однієї дози вакцини у виробника	p_n	3.5	[84]

Шляхом використання алгоритму з розділу 2 визначимо, що утримання максимальної кількості осіб у карантині є економічно найвигіднішим, тому параметр $p_2 = 0.0323$.

3.3 Аналіз результатів моделювання

На наступних сторінках наведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, охоплення вакцинацією визначається функцією, параметр керування охопленням карантину є сталим – $p_2 = 0.0323$.

На рис. 3.4 зображена кількість хворих осіб, де суцільна лінія відображає кількість хворих без застосування профілактичних стратегій, а пунктирна – із застосуванням вакцинації та карантину.

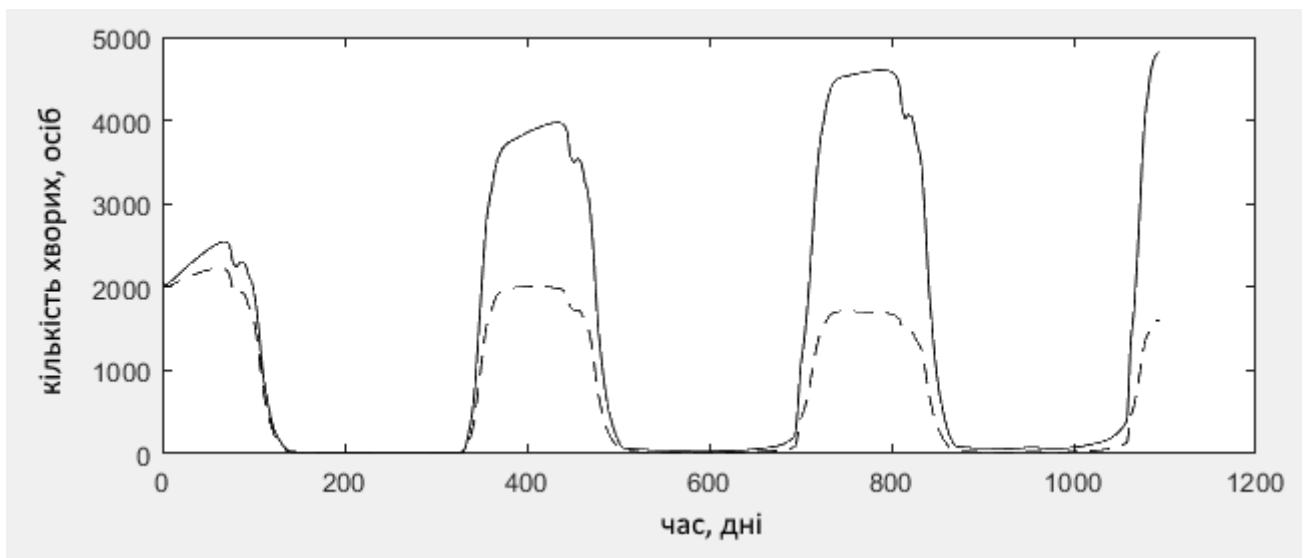


Рисунок 3.4 – **Кількість хворих** з та без застосування профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Як видно, застосування обох профілактичних стратегій помітно зменшує кількість хворих.

На рис. 3.5 зображена кількість осіб у карантині.

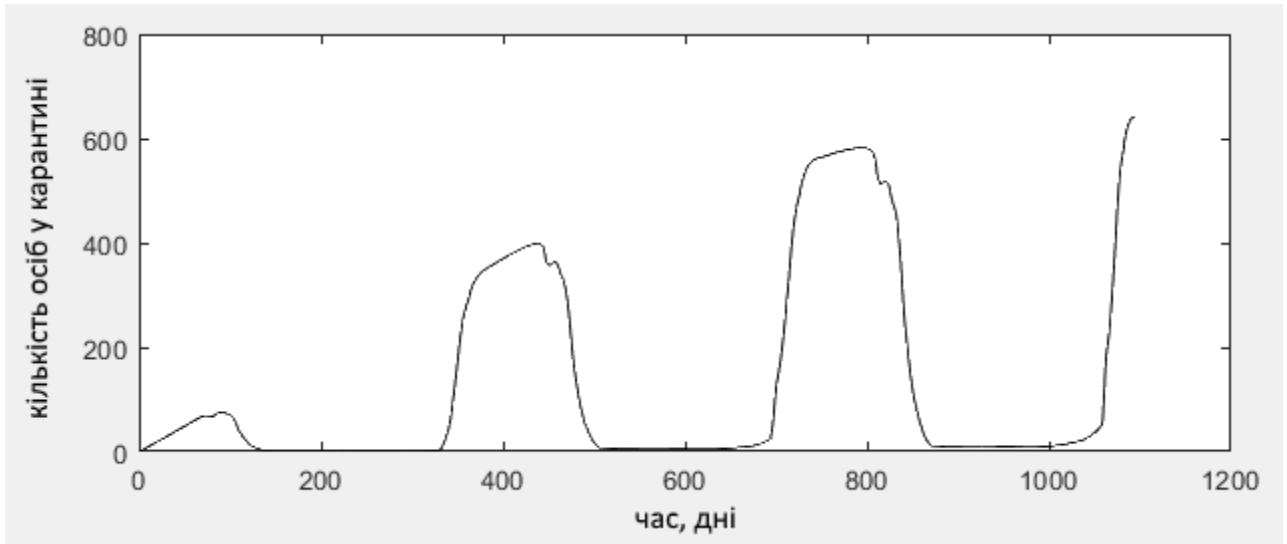


Рисунок 3.5 – **Кількість осіб у карантині**, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

На рис. 3.6 зображена кількість вакцинованих осіб, кожен з графіків відображає свій окремий варіант застосування профілактичних стратегій.

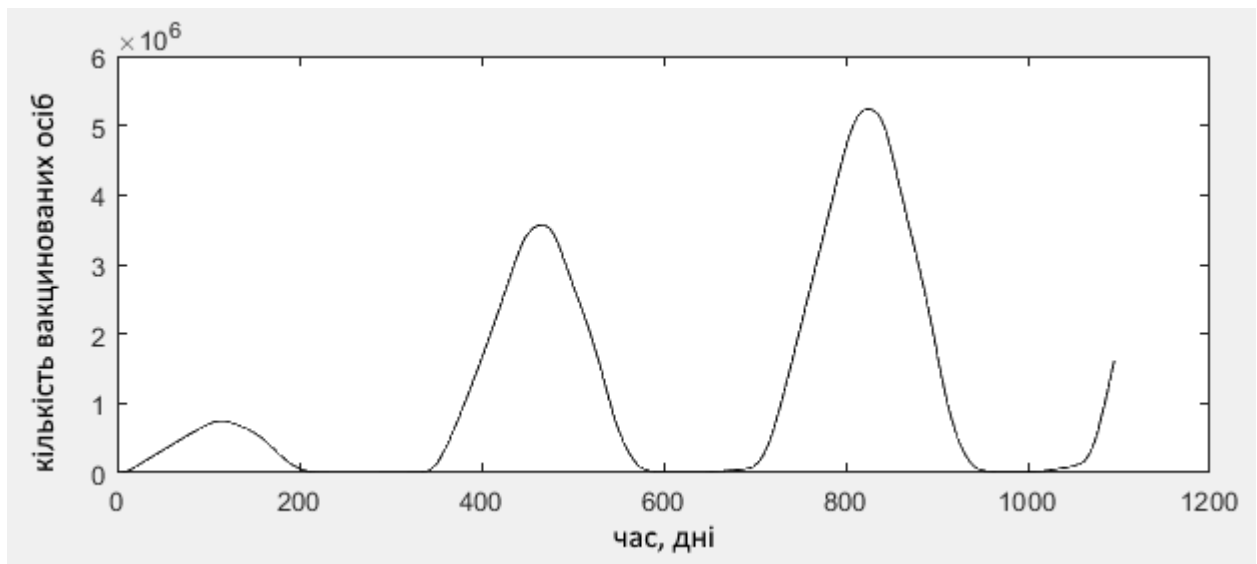


Рисунок 3.6 – **Кількість вакцинованих**, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

Як бачимо, кількість вакцинованих з кожним сезоном зростає. Це обумовлено поступовим зростанням попиту на вакцину.

На рис. 3.7 зображені сумарні витрати, де суцільна лінія відображає кількість хворих без застосування профілактичних стратегій, а пунктирна – із застосуванням вакцинації та карантину.

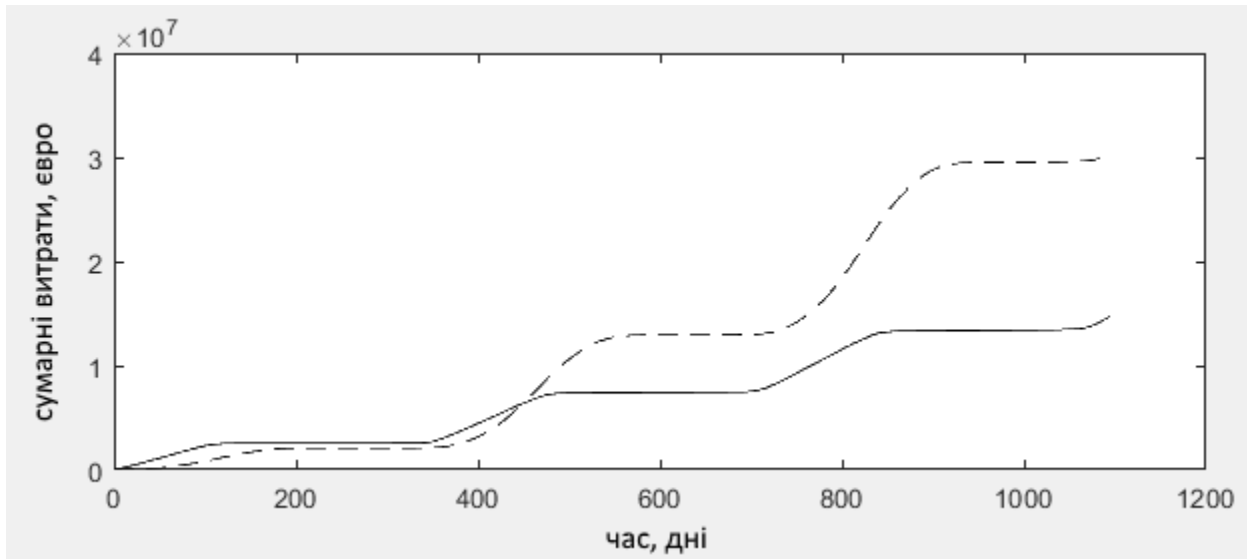


Рисунок 3.7 – **Сумарні витрати**, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

З точки зору економіки, застосування профілактичних стратегій має сенс при плануванні терміном в один рік. При довгостроковому плануванні застосування профілактичних стратегій у даному випадку є економічно неефективним.

Зведені результати обчислень за ситуації, коли профілактичні стратегії застосовуються, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$, наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Зведені результати обчислень за чотирьох сценаріїв використання профілактичних стратегій, параметр керування охопленням вакцинацією заданий функцією, а $p_2 = 0.0323$.

	Без профілактичних стратегій	З вакцинацією та карантин
захворіло, осіб	236,242	96,258
вакциновано, осіб	0	3,835,616
розміщено у карантин, осіб	0	37,712
витрати на лікування, євро	14,733,540	6,008,251
витрати на вакцинацію, євро	0	19,178,080
придбано вакцин, штук	0	3,836,308
витрати на карантин, євро	0	3,864,257
витрати на тести, євро	0	1,215,902
придбано тестів, штук	0	1,215,902
сумарні витрати, євро	14,733,540	30,266,490

ВИСНОВКИ

Епідемії є важливою економічною проблемою, яка потребує економічно ефективного застосування профілактичних стратегій. Моделювання виникнення і поширення епідемії є одним з найбільших кроків до вирішення цієї проблеми. Не дивлячись на чималий прогрес у математичному обґрунтуванні процесів виникнення і розповсюдження епідемій, наразі є нестача у моделях, які б враховували економіку таких процесів і, як наслідок, могли скорегувати план подолання епідемії згідно потреб та наявних ресурсів населення та держави. Виходячи з статистики, необхідність вакцинації та карантину не підлягає сумнівів, проте точність задання параметрів охоплення населення профілактичними стратегіями далека від досконалості.

Були розглянуті основні моделі природного перебігу інфекцій у популяції. Для найбільш точної характеристики поширення інфекції доцільно використати SIR-модель та, за необхідності, додати невраховані механізми її перебігу.

Побудована економіко-математична модель оцінки витрат використання профілактичних стратегій для запобігання та подолання епідемій у популяції з урахуванням природнього процесу захворюваності. Були побудовані чотири варіанти можливого використання профілактичних стратегій, відмінності у яких базуються на умовах використання профілактичних стратегій, зокрема типу економічних відносин і політики держави. У моделі застосовані такі важливі параметри, як: зв'язність суспільства (знайдено за допомогою побудованої допоміжної мережевої моделі), параметри ефективності вакцини, чутливості та специфічності тесту на захворюваність, еластичність попиту, поріг епідемії. Визначені формули для розрахунку сукупних витрат на лікування, карантин та вакцинацію, сумарних витрат населення та держави.

Розроблений алгоритм пошуку оптимального сталого параметру охоплення профілактичною стратегією з урахуванням наявності інших профілактичних стратегій.

З розрахунків можна зробити висновок, що своєчасне – разом та по черзі – використання обох типів профілактичних стратегій дає найнижчі сумарні витрати. Дана модель має високу точність прогнозування та наближеність до реальних умов. Виконана заміна параметру керування вакцинацією на ринкову модель задоволення попиту споживачів виявилось економічно та соціально ефективним. За використання сталого параметру керування вакцинацією модель показує, що ця профілактична стратегія є не вигідною з точки зору економіки. Однак, розрахунки також свідчать про те, що параметр охоплення карантинном має бути максимально можливим і тому спроба замінити цей сталий параметр функцією виявився економічно та соціально не вигідним.

Результати дослідження мають якість, яка дозволяє практичне застосування створених моделей для економічного аналізу можливих спалахів епідемій та зробити економічно обґрунтований вибір оптимальної стратегії подолання поширеності різноманітних інфекцій.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Соловійов С.О., Дихановська Т.А., Мохорт Г.А. Визначення характеру епідемічного процесу ГРВІ на основі ретроспективних даних спостережень. Київ: ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. ЛВ Громашевського НАМН України», 2017. С. 168-169.
2. Соловійов С.О., Дзюблик І.В. Побудова й аналіз моделі прийняття рішень при оцінці наслідків вакцинації протиротавірусною вакциною в Україні. *Медична інформатика та інженерія*. 2011. №4. С. 42-49.
3. Соловійов С.О. Оцінка методу прогнозування генотип-специфічної ефективності профілактики ротавірусної інфекції в Україні / С.О. Соловійов, О.П. Трохименко, І.В. Дзюблик; Український біофармацевтичний журнал.-2011.- №3(14).- С.52-58.
4. Watts D.J., Strogatz S.H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393:440–2. 2006.
5. Hethcote H.W., Van Ark J.W. Epidemiological models for heterogeneous populations: proportionate mixing, parameter estimation, and immunization programs. *Math. Biosci.*, 84:85–118. 2005.
6. Diekmann O., Heesterbeek J.A.P. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. John Wiley & Son, Chichester. 2000.
7. Diekmann O., De Jong M.C.M., Metz J.A.J. A deterministic epidemic model taking account of repeated contacts between the same individuals. *J. Appl. Prob.*, 35:448–62. 2011.
8. Keeling M. J., Grenfell B.T. Individual-based perspectives on $R(0)$. *J. Theor. Biol.*, 203:51–61. 2000.
9. Dynamic epidemiology and the market for vaccinations / Francis, Peter // *Journal of Public Economics* 63: 383-406 1997.

10. Pastor-Satorras R., Vespignani A. Immunization of complex networks. *Phys. Rev. E*, 65:036104. 2002.
11. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения / Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Литвиненко М. М. // Фармаэкономика. Том 5, №1, 2012 г., с.4-9.
12. M. Girvan, M. E. Newman, Community structure in social and biological networks, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (12) (2002) 7821–7826.
13. R. Pastor-Satorras, A. Vespignani, Epidemic spreading in scale-free networks, *Physical Review Letters* 86 (14) (2001) 3200.
14. Pastor-Satorras, A. Vespignani, Epidemic dynamics and endemic states in complex networks, *Physical Review E* 63 (6) (2001) 066117.
15. Barrett, S. 2003 Global disease eradication. *J. Eur. Econ. Assoc.* 1, 591-600. (doi:10.1162/154247603322391224).
16. Economic impact of viral respiratory disease in children – Boston, 1994. – 194 с. – (Department of Pediatric Infectious Disease, New England Medical Center, Tufts University School of Medicine).
17. Bauch, C.T., Galvani A.P. & Earn, D.J.D. 2003 Group interest versus self-interest in smallpox vaccination policy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10564-10567. (doi:10.1073/pnas.1731324100).
18. O. Ore, Y. Ore, *Theory of graphs*, Vol. 38, American Mathematical Society Providence, 1962.
19. M. E. J. Newman, Mixing patterns in networks, *Phys. Rev. E* 67 (2003) 026126.
20. Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics / J. Dusho, J.B. Plotkin, S.A. Levin, and D.J.D. Earn. -*PNAS*, 101(48):16915, 16916, 2004.

21. M. E. Newman, Assortative mixing in networks, *Physical Review Letters* 89 (20) (2002) 208701.
22. M. Molloy, B. Reed, The size of the giant component of a random graph with a given degree sequence, *Combinatorics, probability and computing* 7 (03) (1998) 295–305.
23. M. E. Newman, S. H. Strogatz, D. J. Watts, Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications, *Physical Review E* 64 (2) (2001) 026118.
24. Guess, H.A., Broughton, D.D., Melton, L.J. & Kurland, L.T. 1986 Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 78, 723-727.
25. L. Wang, Y. Zhang, Z. Wang, X. Li, The impact of human location-specific contact pattern on the sir epidemic transmission between populations, *International Journal of Bifurcation and Chaos* 23 (05) (2013) 1350095.
26. E. Zagheni, F. C. Billari, P. Manfredi, A. Melegaro, J. Mossong, W. J. Edmunds, Using time-use data to parameterize models for the spread of close-contact infectious diseases, *American Journal of Epidemiology* 168 (9) (2008) 1082–1090.
27. R. Albert, A.-L. Barabási, Statistical mechanics of complex networks, *Reviews of modern physics* 74 (1) (2002) 47.
28. Newman M.E. The structure and function of complex networks. *SIAM Review* 45 (2). 2013. C. 167–256.
29. E. Ravasz, A.-L. Barabási, Hierarchical organization in complex networks, *Physical Review E* 67 (2) (2003) 026112.
30. J Liu, B.F. Kochin, Y.I. Tekle, A.P. Galvani 2011 Epidemiological game-theory dynamics of chickenpox vaccination in the USA and Israel. *J.R. Soc. Interface* (2012) 9, 68-76 doi:10.1098/rsif.2011.0001.
31. Virus diseases of guts in children / I. Dzyublik, O. Nadruga, O. Obertynska, S. Voronenko, O. Trokhimenko, I. Samborska, O. Kovaluk, O. Kostenko,

S. Solovyov, G. Litvin // Collection of scientific works of staff members of P.L. Shupyk NMAHE. – Kyiv (Ukraine), 2008 – Vol. 17 (2). – P. 620–632.

32. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study/ A.C. Linhares, F.R. Velazquez, I. Perez-Schael [etal] // Lancet.-2008.- Vol.371.- pp.1181-1189.

33. S. Fortunato, Community detection in graphs, Physics Reports 486 (3) (2010) 75–174.

34. Early protection against severe rotavirus gastroenteritis—RIX4414 experience in Latin America/ P. Lopez, A. Linhares, I. Perez-Schael [etal] //24th Annual Meeting of the European Society of Infectious Diseases; 3-5 may, Basel.- Switzerland, 2006.- P.24-26.

35. Маар А. Сорок дней и Черная смерть. Происхождение и этимология понятия. Карантин и его значение / Алексей Маар., 2014. – 14 с. – (Жизнь интересна; вып. 5).

36. Auld C. Choices, beliefs and infectious disease dynamics / Christopher Auld. // Journal of Health Economics. – 2003. – №22. – С. 361–377.

37. The Vaccination Game. / Geoffrey Heal and Howard Kunreuther, 2005. – 18 с.

38. Dagobert Britto, Eytan Shesinski and Michael Intriligator Externalities and Compulsory Vaccinations / Dagobert Britto, Eytan Shesinski and Michael Intriligator // Journal of Public Economics (1991) 45: 69-90.

39. R. Monasson, Diffusion, localization and dispersion relations on “small-world” lattices, The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems 12 (4) (1999) 555–567.

40. Anderson R. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control / R. Anderson, R. May. // Oxford University Press. – 1991.

41. W. Aiello, F. Chung, L. Lu, A random graph model for massive graphs, in: Proceedings of the thirty-second annual ACM symposium on Theory of computing, Acm, 2000, pp. 171–180.
42. Child Vaccination / M. S. Smailbegovic., 2003. – 303 c. – (Child: Care Health Dev.).
43. Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics." Proc. Roy. Soc. Lond. A 115, 700-721, 1927.
44. 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.
45. A.-L. Barabási, H. Jeong, Z. Néda, E. Ravasz, A. Schubert, T. Vicsek, Evolution of the social network of scientific collaborations, Physica A: Statistical mechanics and its applications 311 (3) (2002) 590–614.
46. S. Boccaletti, G. Bianconi, R. Criado, C. I. Del Genio, J. Gómez-Gardeñes, M. Romance, I. Sendiña-Nadal, Z. Wang, M. Zanin, The structure and dynamics of multilayer networks, Physics Reports 544 (1) (2014) 1–122.
47. S. N. Dorogovtsev, J. F. F. Mendes, A. N. Samukhin, Structure of growing networks with preferential linking, Physical Review Letters 85 (21) (2000) 4633.
48. Philipson Tomas, "Private Vaccination and Public Health: A Theoretical and Empirical Examination," Journal of Human Resources, 1995. – p. 365–372.
49. V. Latora, M. Marchiori, Efficient behavior of small-world networks, Physical Review Letters 87 (19) (2001) 198701.
50. A. E. Krause, K. A. Frank, D. M. Mason, R. E. Ulanowicz, W. W. Taylor, Compartments revealed in food-web structure, Nature 426 (6964) (2003) 282–285.
51. V. Latora, M. Marchiori, Economic small-world behavior in weighted networks, The European Physical Journal BCondensed Matter and Complex Systems 32 (2) (2003) 249–263.

52. G. A. Polis, Ecology: Stability is woven by complex webs, *Nature* 395 (6704) (1998) 744–745.
53. K. McCann, A. Hastings, G. R. Huxel, Weak trophic interactions and the balance of nature, *Nature* 395 (6704) (1998) 794–798.
54. O. Sporns, G. Tononi, G. M. Edelman, Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics, *Neural Networks* 13 (8) (2000) 909–922.
55. A. Barrat, M. Barthelemy, R. Pastor-Satorras, A. Vespignani, The architecture of complex weighted networks, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (11) (2004) 3747–3752.
56. W. Li, X. Cai, Statistical analysis of airport network of china, *Physical Review E* 69 (4) (2004) 046106.
57. D. Li, Y. Jiang, R. Kang, H. Shlomo, Spatial correlation analysis of cascading failures: congestions and blackouts, *Scientific Reports* 4 (2014) 5381.
58. A. Baronchelli, R. Ferrer-i Cancho, R. Pastor-Satorras, N. Chater, M. H. Christiansen, Networks in cognitive science, *Trends in Cognitive Sciences* 17 (7) (2013) 348–360.
59. S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, D.-U. Hwang, Complex networks: Structure and dynamics, *Physics Reports* 424 (4) (2006) 175–308.
60. Newman M.E.J. Spread of epidemic diseases on networks. *Phys. Rev. E*, 66:016128. 2002.
61. T. Gross, B. Blasius, Adaptive coevolutionary networks: a review, *Journal of The Royal Society Interface* 5 (20) (2008) 259–271.
62. P. Holme, J. Saramäki, Temporal networks, *Physics Reports* 519 (3) (2011) 97–125.
63. D. J. Watts, S. H. Strogatz, Collective dynamics of small-world networks, *Nature* 393 (6684) (1998) 440–442.

64. M. E. Newman, Assortative mixing in networks, *Physical Review Letters* 89 (20) (2002) 208701.
65. R. M. May, A. L. Lloyd, Infection dynamics on scale-free networks, *Physical Review E* 64 (6) (2001) 066112.
66. M. E. Newman, Spread of epidemic disease on networks, *Physical Review E* 66 (1) (2002) 016128.
67. M. Boguná, R. Pastor-Satorras, Epidemic spreading in correlated complex networks, *Physical Review E* 66 (4) (2002) 047104.
68. M. Molloy, B. Reed, A critical point for random graphs with a given degree sequence, *Random structures & algorithms* 6 (2-3) (1995) 161–180.
69. A. Vázquez, R. Pastor-Satorras, A. Vespignani, Large-scale topological and dynamical properties of the internet, *Physical Review E* 65 (6) (2002) 066130;
70. M. E. Newman, M. Girvan, Finding and evaluating community structure in networks, *Physical Review E* 69 (2) (2004) 026113.
71. S. H. Strogatz, Exploring complex networks, *Nature* 410 (6825) (2001) 268–276. doi:10.1038/35065725.
72. P. Erdos, A. Rényi, On random graphs, *Publicationes Mathematicae Debrecen* 6 (1959) 290–297.
73. S. N. Dorogovtsev, J. F. Mendes, *Evolution of networks: From biological nets to the Internet and WWW*, OUP Oxford, 2013.
74. M. E. Newman, Properties of highly clustered networks, *Physical Review E* 68 (2) (2003) 026121.
75. E. A. Bender, E. R. Canfield, The asymptotic number of labeled graphs with given degree sequences, *Journal of Combinatorial Theory, Series A* 24 (3) (1978) 296–307.

76. G. Caldarelli, A. Capocci, P. De Los Rios, M. A. Munoz, Scale-free networks from varying vertex intrinsic fitness, *Physical Review Letters* 89 (25) (2002) 258702.
77. N. Masuda, K. Aihara, Global and local synchrony of coupled neurons in small-world networks, *Biological Cybernetics* 90 (4) (2004) 302–309.
78. Z. Toroczkai, K. E. Bassler, Network dynamics: Jamming is limited in scale-free systems, *Nature* 428 (6984) (2004) 716–716.
79. M. Marchiori, V. Latora, Harmony in the small-world, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 285 (3) (2000) 539–546.
80. Экономическая эффективность вакцинации / В.К.Таточенко // Экономическая основа вакцинации: современные представления, 2000, N №7.
81. Экономика вакцинации / Н. Н. Филатов [и др.] // Экономическая основа вакцинации: современные представления, 2000, N №1.
82. Клетков Ю. Л. Обыкновенные дифференциальные уравнения: Matlab versus Mathcad / Ю. Л. Клетков, А. И. Кузнецов // Инновационные и информационные технологии и компьютерные продукты в преподавании математики / Ю. Л. Клетков, А. И. Кузнецов., 2005. – (Математика в высшем образовании). – С. 27–52.
83. Galvani, A.P., Reluga, T.C.& Chapman, G.B. 2007 Long-standing influenza vaccination policy is an accord with individual self-interest but not with the utilitarian optimum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 5692-5697. (doi:10.1073/pnas.0606774104).
84. Eurosurveillance: Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control; www.eurosurveillance.org.
85. Statistics from European Centre for Disease Prevention and Control, an agency of the European Union; ecdc.europa.eu.

ДОДАТОК А

ПОШИРЕННЯ ГРИПУ У КРАЇНАХ ЄС

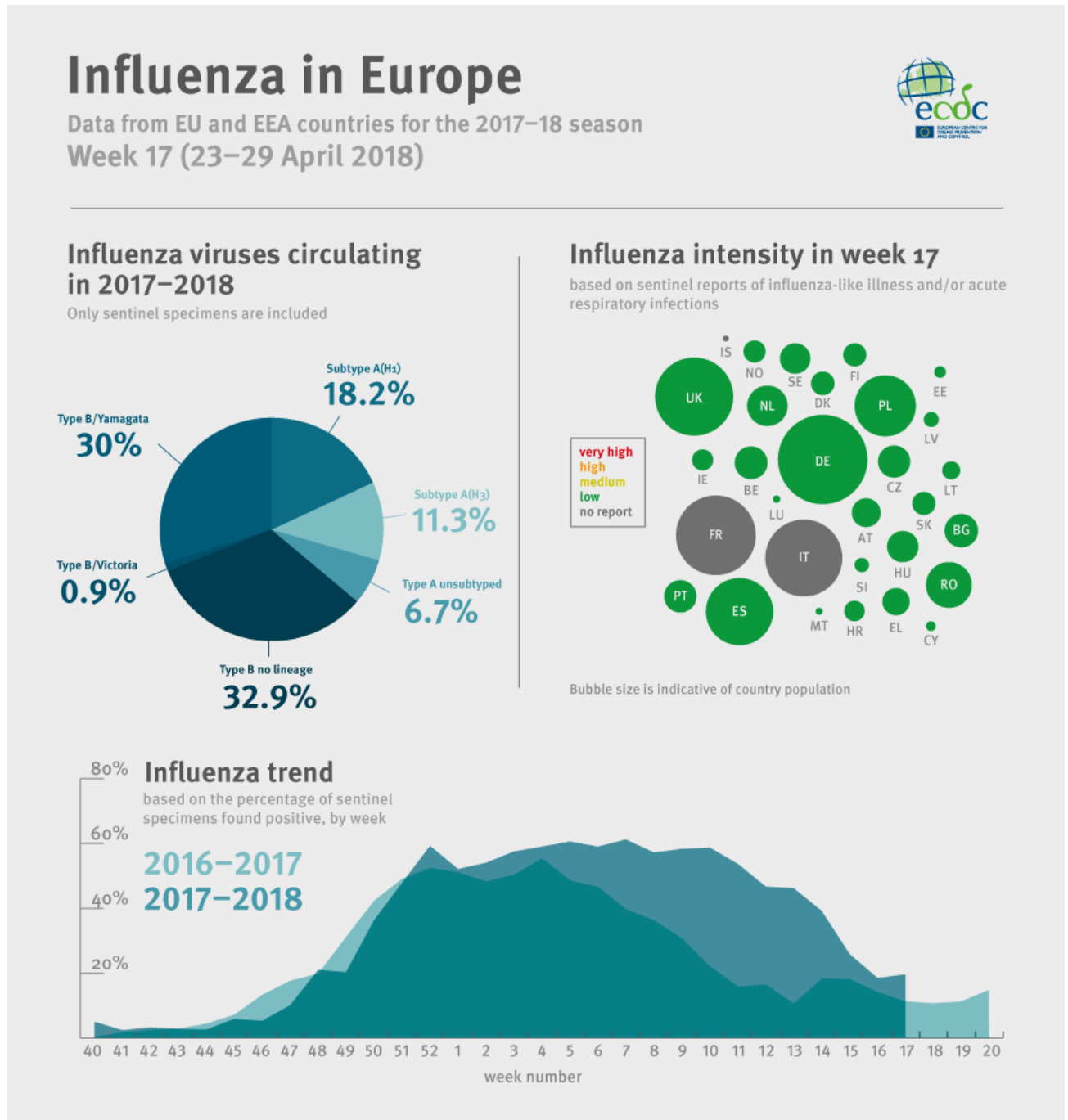


Рисунок А.1 – Поширення грипу у країнах ЄС