

Бозоров Э.Х., Кубаев А.Э

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В
ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**



**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ,
НАУКИ И ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

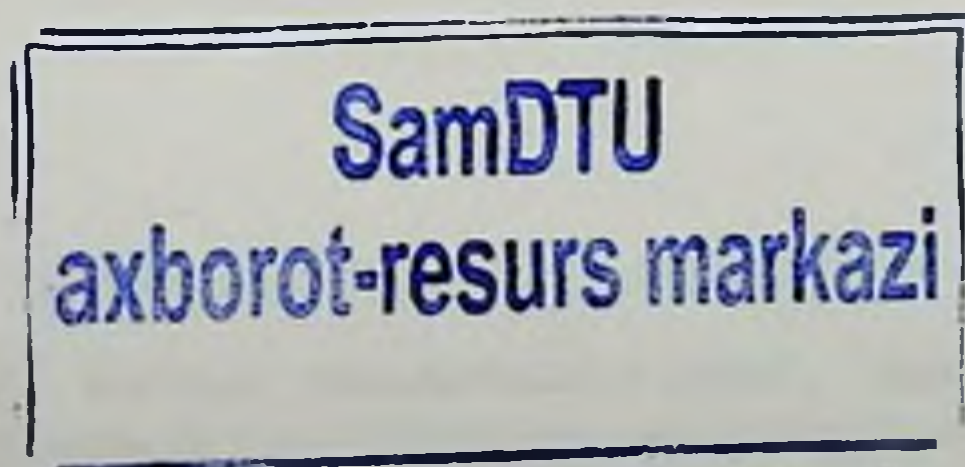
**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ АН УЗБЕКИСТАН

**Бозоров Э.Х
Кубаев А.Э**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В
ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебно-методическое пособие



Самарканд – 2024

УДК: 616.9

Бозоров Э.Х., Кубаев А.Э. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний. Учебно-методическое пособие. – Самарканд: Издательство «СамГИИЯ», 2024. – 38 стр.

Учебно-методическое пособие составлено на основе лекционного курса "основы математического моделирования", в котором рассмотрены основные понятия математического моделирования. Представлены математические модели и принципы их построения. Описаны примеры математического моделирования и прогнозирования в эпидемиологии инфекционных заболеваний в биологии и медицине. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, аспирантов и специалистов, изучающих процессы математического моделирования.

Мы благодарим авторов учебников на основе педагогического анализа материалов, написанных в рамках инновационного проекта под названием "создание мультимедийных учебников для бакалавров и магистров в областях ядерной энергетики, ядерной медицины и технологий", "радиационная медицина и технологии" № АМ-РЗ-2019062031.

Рецензенты:

Институт ядерной физики УзР АН,
Старший научный сотрудник лаборатории
экспериментальной ядерной физики,
д.ф.-м.н., М.Каюмов

Заведующий кафедрой "Информатика,
информационные технологии" Самаркандского
государственного медицинского университета,
доцент С.А.Карабаев

Рекомендовано учебно-методическим советом СамГМУ в качестве учебно-методического пособия приказ № 3 от 1 ноября 2023 г.

© Издательство «СамГИИЯ», 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
2. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний.	6
3. Математическая модель распространения инфекции.....	9
4. Основные допущения, используемые при моделировании..	13
5. Имитационная мультиагентная модель распространения инфекции.....	15
6. Возможности математического моделирования в изучении закономерностей развития эпидемического процесса при сифилитической инфекции.....	21
7. Библиографический список.	36

ВВЕДЕНИЕ

Различные элементы математического моделирования применялись одновременно с появлением точных наук. С данным фактом связано то, что часть из них носят имена Корифеев науки, например, Ньютона и Эйлера, а слово «алгоритм» происходит от имени средневекового ученого Аль-Хорезми. Второе «рождение» этой методологии пришлось на конец 40-х — начала 50-х годов XX века и было обусловлено, по крайней мере, двумя причинами: появлением компьютеров, хотя и скромных по нынешним меркам, но тем не менее избавивших ученых от огромной по объему рутинной вычислительной работы, и беспрецедентным социальным заказом на выполнение национальных программ СССР и США по созданию ракетно-ядерного щита, которые не могли быть реализованы традиционными методами. С помощью математического моделирования данная задача была решена. На первом этапе ядерные взрывы и полеты ракет моделировались посредством ЭВМ, а уже впоследствии были реализованы на практике. Данный факт способствовал дальнейшему развитию методологии моделирования, без которой в настоящее время не реализуется ни один крупномасштабный технологический, экологический или экономический проект.

Технические, экологические, экономические и иные системы, изучаемые современной наукой, больше не поддаются исследованию обычными теоретическими методами. Прямой натурный эксперимент над ними дорог, часто либо опасен, либо попросту невозможен, так как многие из этих систем существуют в «единственном экземпляре». Цена ошибок и просчетов в обращении с ними недопустимо высока. По этому математическое моделирование является неизбежной составляющей научно-технического прогресса.

Математическое моделирование, являясь методологией, используется как инструмент в научных дисциплинах подобно математике, физике и биологии и не конкурирует с ними. Практически во всех сферах творческой деятельности применяется моделирование, начиная от исследователей и

заканчивая военачальниками. Математическое моделирование должно обеспечиваться выполнением следующих требований: четкая формулировка основных понятий и предположений, основанная на опыте (апостериорный), анализ адекватности используемых моделей, гарантированная точность вычислительных алгоритмов и т.д. При моделировании трудноформализуемых объектов нужно дополнительно учитывать разграничение математических и нематематических терминов, а также особенности использования существующего математического аппарата к изучению объектов.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины, где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии. тема посвящена историческим аспектам изучения возможностей применения математического моделирования в медицине. Обзор демонстрирует основные этапы развития, достижения и перспективы данного направления.

Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины, где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии. Принципы математических моделей в эпидемиологии заболеваний сильно отличаются от моделей, применяемых в естественных науках, так как нет определенных неизменяемых зависимостей, доказанных экспериментом. Концепция прогнозирования представлена в том виде, в каком она понимается разработчиками моделей, и может основываться на некоторых классических примерах. Предварительным условием для предоставления достоверных предсказаний является то, что параметры, лежащие в ее основе, соответствуют реальности, но такое соответствие чаще бывает ограничено, так как все модели являются упрощениями реальности [1]. Основным принципом,

лежащим в основе математического моделирования, является то, что мы называем «тезисом надежности»: модель, значения которой приблизительно соответствуют реальности, будет давать прогноз, который будет приблизительно достоверен. Важно изучить результаты различных моделей, чтобы выяснить, каким прогнозам можно доверять. Математическое моделирование в прогнозировании вопросов распространения заболевания может оказать глобальную помощь в принятии решений профилактики, лечения, финансирования. Следует подчеркнуть, что математическая модель — абстрактное воплощение нашего представления о системе или о процессе, представленная в виде математических символов, формул, уравнений, в то время как компьютерная модель — математическая модель, записанная на каком-либо языке программирования и реализованная в виде программы для электронной вычислительной машины (ЭВМ) [2].

Математика предоставляет нам язык для формулирования правил поведения в сжатой и недвусмысленной форме, что вынуждает и помогает нам четко сформулировать наши предположения. Когда математическая модель построена, математический анализ, часто в сочетании с компьютерным моделированием, помогает нам исследовать глобальное поведение модели, выявляя последствия сделанных нами предположений [3]. Метод математического моделирования является важным инструментом изучения закономерностей, лежащих в основе функционирования сложных систем произвольной природы, в том числе биомедицинских. Основной принцип математического моделирования сложных систем — принцип оптимальности [4]. Это означает, что модель должна быть максимально простой, т.е. содержать минимальное число переменных (и, следовательно, уравнений), а также иметь сравнительно простые связи между переменными. В то же время решение о том, какие из предсказаний простой модели являются надежными в том смысле, что их можно с уверенностью применять к реальности, может быть трудным вопросом. Важной процедурой, которую используют разработчики моделей для проверки надежности предсказаний, сделанных

математической моделью, является сравнение различных моделей [5—7]. Таким образом, если очень простая модель делает прогноз, и если такой же или очень похожий прогноз делается с помощью несколько более сложной модели, которая включает в себя некоторые механизмы или детали, которых не было в первой модели, то можно предположить, что прогноз надежный. Математическая модель распространения инфекционного заболевания в популяции описывает передачу патогена между хозяевами в зависимости от характера контактов среди больных и восприимчивых людей, латентного периода от заражения до заражения, продолжительности болезни, степень приобретенного иммунитета после заражения и т.д.

После того как все эти факторы будут смоделированы, можно делать прогнозы о количестве инфицированных людей, пиковой заболеваемости, то есть предсказать всю эпидемию и модель предоставит ожидаемое количество случаев на каждый момент времени. В 1760 году D. Bernoulli (1700—1782) впервые применил математический анализ для изучения инфекционных заболеваний и оценивал с его помощью эффективность различных способов прививки против оспы. Его анализ был впервые представлен в Королевской академии наук в Париже в 1760 году и опубликован в 1766 году [8]. В 1840 году W. Farr с помощью кривой нормального распределения описал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за период с 1837 по 1839 годы. В 1906 году John Brownlee продолжил работу над этим методом, сопоставив ряды эпидемиологических данных на основе распределения Пирсона, что описал в своей статье «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий» [9]. Наиболее известная и парадигматическая модель в математической эпидемиологии — это простая модель SIR, описанная W.O. Kermack и A.G. McKendrick в 1927 году. В ней с помощью систем дифференциальных уравнений (непрерывное время) или разностных уравнений (дискретное время) описывается динамика групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов [10]. В этой модели популяция делится на восприимчивых, инфекционных и выздоровевших особей, причем функции $S(t)$, $I(t)$ и $R(t)$ обозначают их

соответствующие доли в популяциях в момент времени t (измеренный, например, в днях). В упомянутых работах для задач эпидемиологии был впервые применен так называемый «закон действующих масс», согласно которому количество вновь инфицированных в популяции прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных индивидов. При таком математическом моделировании можно сделать выводы об эпидемическом пороге, размере эпидемии, когда она произойдет. Эпидемический порог подразумевает, что если провакцинировать часть населения до прибытия патогена, чтобы снизить начальную долю восприимчивых, то можно предотвратить эпидемию.

Этот результат лежит в основе концепции общего иммунитета, согласно которой профилактика эпидемии может быть достигнута, если вакцинируется достаточно большая часть населения. Если уровень охвата вакцинацией недостаточно высок, то можно только уменьшить масштабы эпидемии, но не предотвратить ее. Есть много моментов, неявных в моделях SIR, которые не являются реалистичными, например, хорошо смешанная популяция предполагает, что каждый человек с равной вероятностью вступит в контакт с любым другим человеком в популяции. Это игнорирует тот факт, что контакты между людьми, которые географически и социально ближе, гораздо более вероятны. Эта модель не учитывает тот факт, что отдельные лица могут отличаться друг от друга способами, которые имеют отношение к передаче инфекции. Есть люди, которые более восприимчивы к инфекции или более заразны, чем другие; и есть люди, которые контактируют с большим количеством людей, чем другие. Экспоненциально распределенная продолжительность заражения — это относится к тому факту, что в модели предполагается, что человек заражается сразу после контакта и что вероятность выздоровления за единицу времени не зависит от времени, прошедшего с момента заражения. Оба предположения нереалистичны [11]. Кроме того, большая популяция — сама форма модели, сформулированная в терминах непрерывных

величин (доли населения), неявно предполагает, что популяция большая (строго говоря, бесконечная). В небольшой популяции (например, в деревне или в школе) стохастические эффекты гораздо важнее, и моделирование с использованием приближений среднего поля (т.е. с помощью дифференциальных уравнений) становится проблематичным [12]. Основным подходом, с помощью которого разработчики моделей могут решить этот вопрос, заключается в построении более сложных моделей, которые заменяют некоторые нереалистичные предположения более представительными. Те прогнозы, которые остаются неизменными или незначительно измененными даже для более реалистичной модели, считаются надежными, и можно быть уверенными в том, что они могут быть применены к реальному миру.

Большая часть литературы по математическому моделированию передачи инфекционных заболеваний состоит именно из ослабления вышеупомянутых предположений и некоторых других, путем построения соответствующих моделей и изучения того, как поведение моделей изменяется по мере изменения предположений модели [12—14]. Возвращаясь к прогнозам, сделанным с помощью простой модели SIR выше, мы можем отметить, что пороговое свойство, прогнозируемое этой моделью, выполняется почти для всех эпидемиологических моделей. Для каждой конкретной модели такой анализ дает нам информацию о том, как можно устранить патоген в контексте конкретной модели. Что еще более важно, — это тот факт, что концепция порога является «универсальной» и встречается почти в каждой модели (интересным исключением является случай моделей передачи инфекции в сетях без масштабов) [15]. Однако следует отметить, что необходимо настороженно относиться к применению количественных прогнозов, полученных из модели SIR, к реальному миру. Например, хотя оценка охвата вакцинацией, необходимая для предотвращения распространения патогена, может быть получена из модели SIR после оценки параметров этой модели по имеющимся медицинским и эпидемиологическим данным, не следует доверять такому количественному прогнозу, если он не был

подтвержден другими более подробными моделями. Таким образом, даже очень простые модели, такие как описанная выше, обеспечивают некоторые допустимые предсказания, но в случае такой простой модели необходимо ограничить область применения предсказания. Чтобы получить количественные прогнозы, необходимо делать модели более реалистичными и следовательно, более сложными. В России в 1889 году врач-эпидемиолог П.Д. Енько разработал и опубликовал модель распространения инфекционного заболевания в дискретном времени, уравнения которой описывают средние значения численностей групп, получаемых в модели Рида—Фроста. Об этом стало известно только благодаря обзору Клауса Дитца и Дитера Шенцле, посвященному истории применения математических моделей в эпидемиологии. Ученые в своих работах обсуждали способы обобщения модели Енько на основе использования различных законов распределений для числа контактов. Работа П.Д. Енько в 1989 году была переиздана на английском языке, а сам русский ученый признан первым в истории специалистом по моделированию эпидемий [16—18]. Работы M.S. Bartlett по исследованию стохастической SIR — модели в непрерывном времени, опубликованные им в 1949 году, дали старт развитию стохастических моделей эпидемиологических процессов [19]. Кроме того, большой вклад в развитие приложений теории случайных процессов к моделированию эпидемий внесли работы N. Baily (1970) [20]. Одна из первых пространственных моделей распространения эпидемий была описана D.G. Kendall в 1957 году на основе уравнений в частных производных [21]. В это же время M.S. Bartlett моделирует распространение эпидемий на узлах пространственной структуры на основе имитационного моделирования. Это было новое направление в науке, основанное на компьютерном моделировании. J. Fox и L. Elveback в 1971 году описали имитационную, индивидуум-ориентированную модель распространения инфекции, которая не сразу была признана мировым научным сообществом из-за недостаточного количества данных для настройки индивидуум-ориентированных моделей и невысокой производительности

ЭВМ того времени [22]. С 80-х годов прошлого века начали появляться математические модели оценки эффективности различных методов диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических. Эти модели разрабатывались как на основе детерминированного, так и на основе вероятностного подходов [16—18]. Выводы. Таким образом, математическое представление биологических процессов обеспечивает прозрачность и точность в отношении эпидемиологических допущений, позволяя проверить понимание эпидемиологии заболевания путем сравнения результатов модели и наблюдаемых закономерностей [23]. Модель также может помочь в принятии решений, делая прогнозы относительно важных вопросов, таких как изменения в распространении заболевания. Факт, который заслуживает особого внимания, заключается в том, что модели передачи основаны на современном понимании инфекционного процесса иммунологических реакций. В случаях, когда такие знания отсутствуют, можно сделать предположения относительно этих процессов. Однако в таких случаях может быть несколько возможных механизмов и, следовательно, несколько разных моделей, которые могут привести к сходным наблюдаемым закономерностям, так что не всегда возможно узнать о базовых механизмах путем сравнения результатов модели. Но разные модели, приводящие к сходным результатам в одном контексте, могут не достигать этого в другом. В таких случаях лучше проводить дальнейшие эпидемиологические и экспериментальные исследования, чтобы найти различные возможные механизмы. В заключение следует отметить, что немаловажная роль математических моделей заключается в том, что они могут предупредить нас о недостатках в нашем нынешнем понимании эпидемиологии различных инфекционных заболеваний и поставить цели и задачи для дальнейших исследований.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Математическое моделирование является достаточно мощным инструментом для изучения сложных объектов и процессов, происходящих в реальном мире. Особенно незаменимо оно в тех областях исследований, где реальные эксперименты над объектами затруднены или просто невозможны. Примером одной из таких областей является эпидемиология. Проблема распространения различного рода инфекций и эпидемий является актуальной для всего человечества. Разработанные математические модели в основном представляют собой системы дифференциальных уравнений. Данный тип моделей имеет ряд недостатков, а именно: модели являются непрерывными, в то время как процесс распространения инфекции — дискретный; не учитываются индивидуальные свойства объектов; в моделях присутствуют «усредненные» параметры, не относящиеся к физическим свойствам объектов; значения некоторых параметров очень трудно или невозможно определить исходя из данных статистики [1, 2]. Принципы моделирования социальных и эпидемиологических процессов существенно отличаются от моделирования в естественных науках. Здесь нет твердо установленных экспериментом и практикой зависимостей, которые всегда остаются справедливыми и не изменяются. При построении моделей таких процессов необходимо учитывать изначальную неточность задания всех данных, отсутствие четкого математического описания переменных и параметров, используемых при моделировании. Важно понимать возможность отклонения статистических данных от их реальных значений. В качестве наиболее подходящего аппарата для моделирования процессов в эпидемиологии предполагается имитационное моделирование с использованием мультиагентного метода. Он позволяет, задавшись начальными параметрами по каждому типу объектов, а также системой правил, согласно которой объекты взаимодействуют друг с другом и окружающей средой, вычислить динамические закономерности развития инфекции и выявить наиболее

существенные свойства агентов, способствующих изменению темпов распространения. Преимуществом данного подхода является то, что учитываются индивидуальные свойства каждого объекта, составляющего сложную систему. Динамика сложного процесса представляет собой результат функционирования и взаимодействия относительно простых объектов [3]. Основная задача аналитика заключается в формулировке правил взаимодействия. Необходимо отметить, что мультиагентный подход применялся для исследования процессов распространения инфекций как в России, так и за рубежом. Учеными Guo Zaiyi, Han Hann Kwang и Tay Joo Sing была разработана модель заражения клеток ВИЧ-инфекцией на основе агентного подхода [4]. Данная модель направлена на исследование распространения клеток ВИЧ-инфекции внутри одного организма и не предназначена для изучения распространения инфекции между людьми. Одним из известных способов моделирования распространения инфекций и эпидемий является имитационное моделирование на основе клеточных автоматов [5]. С использованием мультиагентного подхода была изучена динамика распространения ВИЧ-инфекции среди мужчин-гомосексуалистов в Амстердаме [6]. Данная модель рассматривает распространение инфекции в одной группе риска, необходимо отметить, что такой подход часто встречается при моделировании. Многие приемы, используемые при применении мультиагентного подхода, разработаны в настоящее время в недостаточной степени. В частности, не решались задачи параметрической идентификации указанных моделей, нахождения необходимого числа агентов, обеспечивающих репрезентативность вычислительных экспериментов, проверки мультиагентных моделей на адекватность. По этой причине разработка новых математических моделей, алгоритмов и программ, предназначенных для использования мультиагентного подхода при анализе различных систем, представляет собой актуальную научную задачу. Данная работа направлена на разработку мультиагентной модели распространения инфекции, на основе которой предполагается создание универсального симулятора для моделирования различных инфекций.

ОСНОВНЫЕ ДОПУЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ

Итак, необходимо разработать мультиагентную модель распространения инфекции, позволяющую учесть индивидуальные свойства объектов и проводить вычислительные эксперименты по исследованию процесса распространения. Основные допущения, принятые при разработке математической модели и алгоритмов, лежащих в основе программного комплекса, имеют следующий вид.

1. Моделирование осуществляется на ограниченной территории, где существует вероятность взаимодействия любого агента с любым другим из системы, т. е.

$$\forall O_1, O_2 \in C \Rightarrow \exists P(O_1 \cap O_2) \neq 0.$$

2. Время в модели дискретно. Единицей времени является одна итерация. В реальном времени она может представлять собой один день, месяц, год и т. п. в зависимости от значений параметров модели. Отсчет времени начинается с нуля итераций. Шаг времени равен единице.

3. В начальный момент времени формируется множество агентов системы согласно статистическим данным. Свойства и параметры агентов определяются на стадии формирования всего множества.

4. Максимальная продолжительность жизни агента задается количеством итераций, по истечении которого агент умирает. Максимальная продолжительность жизни может быть изменена в процессе моделирования в случае инфицирования агента.

5. Все агенты разбиваются на типы, определяющие его отношение к инфекции: здоровый агент, инфицированный агент, носитель инфекции (способный к инфицированию других агентов, но при этом не испытывающий негативного влияния инфекции). Здоровые агенты в свою очередь могут обладать иммунитетом либо быть склонными к заражению.

6. Для каждого типа объектов определяется система правил, взаимодействие по которым определяет характер динамики распространения инфекции.

7. Взаимодействие одновременно возможно только между двумя агентами системы. То есть невозможно такое взаимодействие, в результате которого изменяются параметры нескольких (более двух) агентов.

8. Замена типа происходит при взаимодействии объектов разных типов. Результатом взаимодействия является тип, определяющий статус инфицирования объекта.

ИМИТАЦИОННАЯ МУЛЬТИАГЕНТНАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Общее количество инфицированных агентов на любой итерации всегда можно рассчитать по формуле:

$$K_{inf} = K_v + K_i - K_e.$$

$K_{inf} = K_v + K_i - K_e$, где

K_{inf} – общее количество инфицированных,

K_v – количество инфицированных в результате внутренних процессов,

K_i – количество инфицированных иммигрантов,

K_e – количество инфицированных эмигрантов. Количество инфицированных в результате внутренних процессов рассчитывается по формуле:

$$K_v = \sum_i K_{z_i} - D.$$

где k_{z_i}

K – количество инфицированных различными путями заражений,

D – количество умерших среди инфицированных,

Z_i – i -й путь передачи инфекции. В начальный момент времени имеется множество

M – множество объектов различного типа:

$M = \{\{C_1\}, \{C_2\}, \dots, \{C_p\}\}$, где p – количество типов объектов.

$$C_k = \{c_1^k, c_2^k, \dots, c_{n_k}^k\}, \quad k = \overline{1, p}, \quad (1)$$

где C_k – множество объектов типа k , n_k – общее количество объектов типа k в начальный момент времени. Каждому объекту из множества, определенного выражением (1), соответствует следующий набор параметров:

$$c_i^k \mapsto (s_i^k, a_i^k, am_i^k, w_i^k, p_i^k, h_i^k), \quad i = \overline{1, n_k}.$$

Где C_i^k – пол объекта,

a_i^k – возраст объекта в начальный момент времени,

am_i^k – максимальная продолжительность жизни объекта,

axborot-resurs markazi

w_i^k — количество взаимодействий объекта с другими объектами.

p_i^k — вероятность инфицирования при взаимодействии,

h_i^k — продолжительность жизни инфицированного объекта.

Функционирование объектов подчинено следующим правилам.

Возникновение i -го объекта типа k в момент времени $t+1$ определяется выражением (2), а его гибель выражением (3).

$$(C_k)_t \rightarrow (C_k + \{c_i^k\})_{t+1}. \quad (2)$$

$$(C_k)_t \rightarrow (C_k - \{c_i^k\})_{t+1}. \quad (3)$$

Система правил (4) определяет изменение

a^k — возраста объекта типа k за единицу времени.

Согласно нашим допущениям, время дискретно и измеряется в итерациях. На каждой итерации будем увеличивать возраст объекта на единицу времени. Согласно второму правилу системы, необходимо исключить объект из множества объектов типа k , если отведенный ему максимальный срок жизни уже истек.

$$\begin{cases} (c_i^k)_{t-1} \rightarrow (c_i^k)_t : (a_i^k)_t = (a_i^k)_{t-1} + 1 \\ (a_i^k)_t \geq am_i^k \Rightarrow (C_k)_t \rightarrow (C_k - \{c_i^k\})_{t+1}, \end{cases} \quad (4)$$

$k = \overline{1, p}, i = \overline{1, n_k}$.

Выражение (5) позволяет уменьшать максимальный срок жизни объектов типа k на заданное количество итераций h_i (максимальная продолжительность жизни i -го объекта после изменения типа) в случае изменения типа объекта в результате взаимодействия объектов разных типов

$$\begin{aligned} \{c_i^k \in C_k \mid k_{t+1} \neq k_t\} &\Rightarrow (am_i^k)_{t+1} = \\ &= \begin{cases} (a_i^k)_t + h_i, (a_i^k)_t + h_i < am_i^k \\ am_i^k, (a_i^k)_t + h_i \geq am_i^k. \end{cases} \end{aligned} \quad (5)$$

Вероятность нового инфицирования при взаимодействии двух агентов существует, если выполняется условие:

$$\{c_i^k \in C_k, c_j^m \in C_m \mid k \neq m\} \Rightarrow \text{ЭР}(A \cap B) \neq 0,$$

где элементарное событие A – это взаимодействие здорового агента с инфицированным агентом $A \in W$, W – пространство элементарных событий при взаимодействии агентов; элементарное событие B – передача инфекции в результате взаимодействия $B \in \Omega$, Ω – пространство элементарных событий при передаче инфекции; $i = 1, n_k$, $j = 1, n_m$, n_k – количество объектов заданного типа k , n_m – количество объектов заданного типа m . Замена i -го объекта типа k на j -й объект типа m происходит при изменении статуса инфицирования в соответствии с выражением:

$$\begin{cases} (C_k)_t \rightarrow (C_k - \{c_i^k\})_{t+1} \\ (C_m)_t \rightarrow (C_m + \{c_j^m\})_{t+1} \end{cases}$$

Итак, для имитационного моделирования распространения инфекции на основе агентно-ориентированного подхода необходимо определить начальные параметры по каждому типу объектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что проблема распространения инфекций остается актуальной и требует выявления основных причин и факторов, способных снизить темпы распространения. В данной работе для решения этих задач предлагается использовать дискретную модель распространения инфекции с использованием мультиагентного подхода. Обозначены основные допущения, используемые при моделировании, произведена формализация имитационной модели распространения инфекции на основе агентного подхода. Вычислительные эксперименты, даже при значительном упрощении модели (что отражено в допущениях), позволяют проводить исследования процесса распространения. Таким образом, можно рекомендовать мультиагентный подход для имитационного моделирования распространения инфекций и иных социальных процессов, в которых поведение сложной системы представляет результат взаимодействия составляющих ее объектов.

ВОЗМОЖНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

В обзоре представлены подходы к моделированию эпидемического процесса при сифилисе. Математическое моделирование среди современных методов является одним из самых мощных инструментов исследования такой сложной системы, как заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Оно позволяет рассматривать большее число альтернатив воздействия на эпидемическую систему, существенно улучшить качество управленческих решений, дает возможность экспериментировать с ними на модели, что особенно важно для определения роли «ядерных групп», демографических, социальных, влияние поведенческих факторов на заболеваемость в популяции. Математическое моделирование может быть незаменимым при выборе оптимальных групп населения для проведения первичной и вторичной профилактики ИППП.

Первые попытки привлечь математические методы исследования для оценки динамики эпидемических процессов связаны с именами D. Bernoulli, W. Farr, П.Л. Енько [1—3]. В 1909 г. R. Ross [4] предложил исследовать для прогнозирования течения инфекции базовое репрезентативное число (R_0) инфекции, определяемое как число пациентов, которое может инфицировать один больной, появившийся в популяции. В 20-е гг. XX века аналитический подход получил дальнейшее развитие в Великобритании [5]. С появлением первых ЭВМ число работ по математическому моделированию эпидемии увеличилось, стали разрабатываться все более сложные модели, которые чаще носили стохастический (вероятностный) характер [6]. Существует небольшое число работ по математическому анализу моделей развития инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Возможно, это связано с особенностями их эпидемиологии: отсутствие линейной зависимости от плотности населения (в отличие от ОРВИ), возможность длительного

бессимптомного течения, наличие гетерогенных групп в популяции по степени половой активности [7]. Чаще всего при ИППП используется вариант модели SIS (susceptible-infected-susceptible). Эта модель предполагает, что к заболеванию нет иммунитета и перевести ее можно как «восприимчивый — инфицированный — восприимчивый». Впервые Н. Hethcote и U. Yorke [8], изучая эпидемию гонореи в Сан-Франциско, установили, что важное значение имеет ядерная группа (core group), являющаяся субпопуляцией гомосексуальных мужчин с большим количеством половых контактов. При этом общая популяция «N» может быть разделена на подгруппы, каждая из которых имеет I количество половых партнеров в единицу времени: $N = Z \cdot N \cdot I$. Возможности инфицирования партнеров за определенное время составляет $I \cdot \lambda$, где λ — возможность заражения от любого полового партнера. Появление ВИЧ-инфекции в середине 80-х годов XX века воскресило интерес к математическому моделированию ИППП. R. Anderson и R. May усовершенствовали математический подход предыдущих авторов. Они предложили простейшую модель расчета воспроизводства ИППП, условно определяемую формулой: $RO = B \cdot C \cdot D$, где RO — среднее количество новых заражений, возникающих от одного первичного случая (базовая репродуктивная скорость инфекции); B — средняя вероятность передачи инфекции на каждого нового полового партнера (заразность); D — средняя продолжительность периода инфекционности; C — средняя частота приобретения новых половых партнеров в единицу времени. Из этой математической модели авторы сделали несколько важных выводов. 1. Для поддержания эпидемической цепи и распространения ИППП в популяции основное значение могут иметь количественно небольшие группы и сегменты популяции, характеризующиеся быстрой сменой партнеров (ядерные группы). 2. Возбудитель инфекции сможет распространяться и существовать в популяции только в том случае, если среднее число новых заражений (вторичных случаев), возникающих от одного первичного, больше или равно 1; иначе после появления нескольких вторичных случаев инфекционная цепь прервется. 3.

Контроль за распространением ИППП может осуществляться по трем направлениям: сокращение периода инфекционности, уменьшение вероятности инфицирования и снижение длительности течения инфекции.

Что мы имеем при ИППП? Как ни странно, многие из этих инфекций не обладают высокой заразностью, хотя показатели у разных авторов разные.

J. Wasserheit и S. Aral [27] считают, что вероятность заражения при разных формах сифилиса (B) равна $0,25—0,3—0,5$. В качестве факторов, влияющих на заразность (B), называют количество половых партнеров — C , количество половых актов с половым партнером, среднюю скорость смены половых партнеров ($c = m \pm \sigma / m$), где m — среднее количество половых партнеров в группе [9]. Заразность, в свою очередь, зависит от техники секса («сухой секс»), наличие обрезания, использования презервативов, величины вирусной нагрузки (при ВИЧ) или выраженность клинических проявлений сифилиса у партнера [10]. В подборе эмпирических коэффициентов есть одно слабое место: выбор показателя, определяющего заразность, т.е. показателя, определяющего сколько заразилось лиц из числа контактировавших с больным сифилисом. С самого начала было ясно, что этот показатель зависит от клинической формы инфекции [11, 12]. Вместе с тем эти показатели, определяющие по сути динамику эпидемического процесса в единицу времени, в ряде работ различаются в больших пределах. В работе О.Т. Тесаловой и соавт. [13] приведен размытый эмпирический показатель: «каждые сто больных в регионе в изучаемый период воспроизводили в течение года от 58 до 115 новых больных». В некоторых работах этот показатель определяется в 60% [7]. Еще сложнее с эмпирическими показателями у Г.Л. Оксмана и соавт. [12] которые, на основании имеющихся данных литературы сделали допущение, что показатель частоты передачи при первичном сифилисе составляет 0,3, а при вторичном сифилисе (по собственной гипотезе) не более 0,075. Гипотеза основывается на том, что сифилиды в этом периоде «сухие» (сыпи, алопеция и лимфаденопатия), а менее 30% пациентов имеют высоко контагиозные «влажные» поражения. Более того,

он утверждал, что «больные ранним скрытым сифилисом вообще не контагиозны, так как имеют иммунитет и не восприимчивы к сифилитической инфекции». Такая оторванность математической модели от клиники и эпидемиологии сифилитической инфекции требует значимой коррекции. Для создания математической модели сифилиса необходимо изучение реальной популяции, в которой происходит распространение инфекции. Она неоднородна в плане скорости и степени распространения заболевания, имеет группы повышенного риска.

Наиболее приближенной к реальным процессам моделью может быть изучение эпидемических цепочек. Были изучены 58 эпидемических очагов, с вовлечением в эпидемический процесс 624 больных сифилисом и 289 здоровых лиц. При этом вероятность заражения зависела от клинической формы сифилиса и составляла при первичном сифилисе — 0,8; вторичном сифилисе — 1,6; скрытом сифилисе — 3,5, в среднем по всем формам — 1,6 [14]. Период заразительности (D) одни авторы (R) определяют в 24 мес, в некоторых работах этот период составляет 6 мес [7]. Количество половых партнеров в 1 год на основании опроса 199 здоровых молодых людей составило $1,4 \pm 0,2$ — для женщин и $2,1 \pm 0,3$ — для мужчин. Средний возраст начала половой жизни для мужчин — $17,0 \pm 0,25$ года и для женщин — $18,4 \pm 0,19$ года. Возрастной состав опрошенных $25,3 \pm 0,45$ года — для женщин и $24,7 \pm 0,68$ года — для мужчин [15]. Как показало изучение в эпидемических очагах, среднее количество половых контактов на одного больного сифилисом составило 2,9 [14]. Известно, что количество половых партнеров снижается по степенному закону — характерно для так называемых непараметрических сетей [16]. Не так давно было показано, что в непараметрических сетях нет эпидемического порога, то есть эпидемия, один раз проникнув в такую сеть, будет существовать в ней чрезвычайно долго, даже если RO и будет меньше 1,0 [17]. Непараметрические сети предполагают, что небольшое число людей имеет очень большое количество половых контактов. Но их партнерами обычно являются лица с небольшим количеством половых контактов. Поэтому если мы

попытаемся выяснить, кто заразил данного больного, то, как правило, представителями группы риска будут несколько субъектов с обычным половым поведением [17]. Г.Л. Оксманом и соавт. [12] математическая модель была преобразована для более углубленного изучения социологических и поведенческих факторов, влияющих на развитие и угасание эпидемии сифилиса. В работе использована мультикомпаратментная итерационная компьютерная модель, основанная на уравнении Anderson—May [6], с применением эмпирических входных данных. Моделирование осуществлялось в четыре этапа. На первом этапе проводили испытания промежуточных моделей с использованием гипотетических данных о популяции — для отработки программ и определения общих признаков модели, которые могут оказывать сильное или слабое воздействие на результаты.

На втором этапе — испытание моделей с использованием четырех, основанных на эмпирических данных, популяционных сценариев для определения, какой из этих сценариев может породить или поддержать распространение эпидемического процесса. На третьем этапе после определения сценария модели, поддерживающего распространение инфекции, испытывали влияние различных параметров. К ним относились число и частота смены половых партнеров в группах с высоким уровнем половой активности, иммунитет популяции. Проводили также поиск другого возможного механизма угасания эпидемии. Подсчет числа случаев выполняли на итерационной основе, причем итерация представляла одну неделю. Каждая модель запускалась на 208 итераций (т.е. 4 года). Число свежих случаев заболевания в каждой из шести групп, квалифицированных по полу и половой активности, определяли отдельно. В одной итерации каждую группу моделировали как взаимодействующую со всеми другими группами, которые могли служить источниками инфекции. При этом получали 9 «наборов» новых случаев, отражающих передачу инфекции от мужчин женщинам и 9 — от женщин к мужчинам. Эти «наборы» суммировали для получения общего числа пар, включающих мужчин этой группы и женщин каждой из трех групп половой

активности. Авторы установили, что эпидемическое распространение сифилитической инфекции в модели резко возрастает при добавлении небольшой ядерной группы, характеризующейся очень высоким показателем частоты смены половых партнеров (300—400 в год). Угасание эпидемии может быть следствием нарастания иммунитета в популяции или определенных изменений в числе или частоте смены половых партнеров в ядерной группе [12]. Допущение авторов об иммунности к сифилитической инфекции лиц, перенесших ту или иную ее заразную форму, явно не выдерживает критики. Но авторы и не настаивают на нем, считая, что это может быть не иммунная невосприимчивость, а охранительные изменения в поведении лиц, перенесших сифилис.

Данный вывод о важном значении «ядерных групп» в эпидемиологии сифилиса позволяет направить профилактические программы именно в эти группы, где необходимо добиваться внедрения «поведенческих мер профилактики» [18]. Таким образом, использование даже простых моделей распространения ИППП позволяет оценить размеры эпидемии и особенности ее течения, а также наметить стратегию профилактики с учетом особенностей развития инфекционного процесса. О.Т. Тесалова и соавт. [19], сохранив в основе математического аппарата уравнение балансового типа, значительно дополнили теоретический подход, пытаясь определить категории, отражающие активность работы лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) по профилактике сифилиса. В этой модели рассматривались следующие категории: — здоровое населения региона; — население региона, пораженное инфекцией; — больные, находящиеся под наблюдением, лечением и контролем. Больные, находящиеся под наблюдением, были разделены на самостоятельно обратившихся в ЛПУ и активно выявленных. При этом численность самостоятельно обратившихся в определенный интервал времени отражала собственно динамику эпидемического процесса, в то время как численность активно выявленных больных — деятельность органов здравоохранения. Между блоками в каждой дискретный момент времени

осуществляются динамические переходы. На процесс перехода из первого блока во второй влияют следующие факторы: — количество невыявленных больных в регионе; — демографические показатели: половозрастная структура, миграция внутри региона; — культурный уровень населения; — показатели профилактики (первичной и вторичной). Процесс перехода из второго блока в третий отражается показателями деятельности ЛПУ по выявлению больных (обеспеченность кадрами, койками, лабораторией). В основу модели было положено уравнение балансового типа, описывающего динамику соотношения и отражающее динамику численности больных в регионе: $X_{t+1} = X_t + E_t - V_t - W_t$, где X_t — число невыявленных больных в момент t ; E_t — число вновь заболевших во временном интервале $(t, t+1)$; V_t — число больных, активно выявленных ЛПУ в интервале $(t, t+1)$; W_t — число больных, самостоятельно обратившихся в ЛПУ в интервале $(t, t+1)$.

При описании контингента лиц, обратившихся самостоятельно, авторы исходили из того, что заболевшие делятся на три группы: а) обратились бы самостоятельно в ЛПУ; б) не обратились бы самостоятельно. После структурного соотнесения постоянных этих групп получали численность больных, которые самостоятельно обратились бы в ЛПУ в интервале $(t, t+1)$ — $X_t \cdot \beta$, и численность больных, которые самостоятельно не обратились бы $X_t \cdot (1 - \beta)$. Как уже отмечалось, одной из специфических черт сифилиса является наличие и особая роль латентности. В связи с этим многие параметры модели не могут быть непосредственно измерены, и можно говорить лишь об их косвенной оценке. О.Т. Тесалова и соавт. [19] считают, что наилучшие приближения модели и реальных данных получены для наиболее крупных регионов страны, что, на их взгляд связано с большей «инерционностью» эпидемического процесса в этих регионах, меньшим влиянием неучтенных факторов, в частности, фактора межрегиональной миграции. Именно межрегиональная миграция, по мнению авторов, приводит к некоторым колебаниям в развитии эпидемического процесса в относительно малых регионах. Для

таких регионов в наибольшей степени подверженных миграции характерны меньшие сближения реальных данных и моделей, что приводит к необходимости дальнейшего их развития с целью повышения адекватности применительно к указанным регионам за счет введения фактора межрегиональной миграции [19]. Ряд авторов предлагает прогнозировать развитие эпидемии сифилиса на основе общестатистических моделей (наиболее часто используются корреляционный и регрессионный анализы). Е.С. Крутских и соавт. [20] использовали статистические материалы заболеваемости сифилисом в России в виде цифрового материала форм №9 («Отчет о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых, кожных заболеваниях и чесотке») за 15 лет (1980—1995), а также данные численности населения страны, разделяемого по полу и возрастным группам.

При математическом моделировании динамики заболеваемости сифилисом была использована разработка последовательно усложняющихся моделей, где были учтены параметры воздействия на заболеваемость органов и учреждений здравоохранения, применены вероятные факторы, влияющие на развитие заболевания. При оценке параметров был использован регрессионный анализ, в процессе моделирования имитированы различные управленческие ситуации, которые могут влиять на распространение сифилиса. Было использовано балансовое соотношение, отражающее динамику большинства эпидемических процессов, проводилась верификация модели на реальных статистических массивах. Аналогичный подход был использован в работе Р. Килмагх и соавт. [21], которые изучали динамику распространения сифилиса в США за период с 1984—1993 гг. Ими были изучены более 10 различных социальных факторов, влияющих на распространение сифилиса. Интересную поправку на цикличность эпидемии сифилиса предложили сделать Г.И. Мавров и соавт. [22]. В предлагаемой авторами модели гипотетической половой инфекции рассматривались два состояния: наличие инфекции и ее отсутствие. Движение людей из одного состояния в другое описывалось аналитически. Данное движение можно представить в виде системы обычных дифференциальных

уравнений, каждое из которых представляет характер изменений основной переменной по отношению к другой переменной в данный момент времени. Члены уравнения, представляющие вход в данное состояние, имеют знак «+», а члены уравнения, представляющие выход из данного состояния, — знак «-». Функция dY/dt отражает характер изменения числа инфицированных (а значит и заболеваемости) во времени. Чтобы вывести эти члены, авторы делали ряд допущений в отношении потоков: например, вход в неинфицированное состояние при рождении обозначен в этом уравнении символом B . Эта величина является функцией от размера популяции N и рождаемости каждого среднего члена популяции g .

Таким образом, $B = g \cdot N$. Если допустить, что размер популяций в целом остается неизменным, то рождаемость g равна смертности i , т.е. $B = I - N$. Всего человек из категории неинфицированных X имеет C половых контактов в единицу времени. Тогда доля этих контактов, приводящих к заражению, является пропорцией инфицированного населения Y/N и вероятности заражения при каждом контакте инфицированного C с неинфицированным B . Следовательно, заболеваемость (число случаев заболевания по отношению ко всему населению в данный момент времени) можно описать как $X \cdot C \cdot B \cdot (Y/N)$, а болезненность (число случаев заболевания по отношению к здоровому населению) — как $C \cdot B \cdot (Y/N)$. Последняя величина в инфекционной эпидемиологии часто обозначается как A — сила инфекции. Частота выздоровления в данной модели принимается как константа частоты инфицирования v , не зависящая от длительности состояния инфицирования. Это предполагает, что число инфицированных будет уменьшаться экспоненциально при средней продолжительности инфекции: $1/(v+i)$. Предложенная модель может быть решена аналитически с таким равновесием переменных, где скорость изменений является нулевой. Одно состояние равновесия — отсутствие заболевания, другое — эпидемическое состояние, когда каждый случай инфекции приводит к новому заражению одного человека [22]. Вместе с тем в некоторых работах по математическому моделированию принимаются математические подходы, противоречащие закономерностям

патогенеза заболевания. На наш взгляд, для работы с математической моделью сифилиса требуется очень четкое клиническое и патогенетическое понимание моделированных структур. В частности, в работе G. Garnett и соавт. [23] использовались довольно спорные допущения: «после заражения сифилисом больные проходили через все стадии заболевания или умирали», «после лечения индивидуума вновь попадают в класс восприимчивых лиц или, приобретая иммунитет, не подвергаются риску заражения, переходя в класс иммунных», «лечение латентной инфекции увеличивает заболеваемость вторичным сифилисом, но не оказывает влияние на уровень заболеваемости ранней стадии сифилиса». Есть в работе совершенно ошибочные допущения: «лечение латентных случаев пополняет прослойку восприимчивых лиц и, вероятно, приводит к увеличению общей популяции заболевших, а одновременно и частоты случаев первичного и вторичного сифилиса». Здесь явно математический аппарат при формализации эпидемических процессов превалировал и исказил логику представлений о патогенезе сифилиса [24].

При анализе эпидемических цепочек мы очень быстро — через несколько эпидемических звеньев — встретимся с представителями ядерных групп, которые были выделены Н. Hethcote и U. Yorke [8], как группы, имеющие большое число половых контактов и имеющие большое значение для R_0 — базового числа инфекции. Вместе с тем в последующие годы рамки самого понятия ядерной группы стали размываться, как и границы понятий ядерная группа и группа риска. Существует расширенное понятие ядерной группы. С социологической и культурологической точек зрения на ИППП, ядерные группы объединяют индивидуумов, зараженных или незараженных, с одинаковым типом сексуального поведения, определяющего повышенный риск заражения и передачи ИППП (работники секс-бизнеса, водители дальнобойщики, рабочие-эмигранты, лица, имевшие более 5 половых партнеров за последние 12 мес). С точки зрения современных представлений об эпидемиологии ИППП, работники секс-бизнеса и их клиенты, мужчины гомосексуальной или бисексуальной ориентации, имеющие множество половых партнеров, наркоманы, использующие

внутривенные наркотики, образуют основное ядро распространения инфекции в общую популяцию [10]. Стоит ли так расширять и социально маркировать ядерные группы, тем более, что все эти социальные и профессиональные группы объединяются одним основным признаком — высокой половой активностью с частой сменой половых партнеров? Формируется закономерный вопрос: что важнее для распространения сифилиса: количество и типы половых контактов в самой популяции или их особенности в ядерных группах? Среди лиц с большим количеством партнеров, которые связаны друг с другом через сексуальные связи, относительная важность количества и типов сексуальных контактов людей в общей популяции сравнивалась с количеством и типом сексуальных контактов в ядерной группе.

При дизайне профилактических программ эти вопросы оставались достаточно спорными [10]. Среди трех непосредственных детерминант эпидемии ИППП складываются следующие взаимоотношения: В, С, D — могут воздействовать на то, будет ли сексуальное поведение общей популяции или ядерной группы более важным в определении скорости и распространения ИППП в популяции. Если уточнить, то для ИППП с высокой заразностью (В) и короткой продолжительностью заразного периода (D), — таких как, гонорея, — сексуальное поведение ядерной группы в определении скорости и распространения ИППП является более важной. Для инфекции с низкой заразностью, но относительно длинным заразным периодом, таких как ВИЧинфекция и инфекция вируса простого герпеса типа II, сексуальное поведение популяции в целом может быть более важным [25, 26]. Кроме того, в модели «динамической топологии» [27] утверждается, что во время начальных фаз роста и в конечных низких эндемических фазах эпидемий поведение ядерной группы является более важным в определении скорости распространения инфекции. С точки зрения эпидемиологии сифилиса, очень важен тезис о том, что роль ядерных групп возрастает не в период эпидемии (превалирует сетевой процесс), а в период начала эпидемии и в эндемический (межэпидемический) период. Именно в этот период больные

сифилисом концентрируются в ядерных группах, но неясно, имеют ли эти ядерные группы вышеупомянутые социальные маркировки (группы риска), или этих больных объединяет лишь скрытое течение сифилиса. В формировании таких групп могут играть большую роль иммунные, этнические, генетические, конституциональные факторы [27—31]. Если рассматривать клиническую форму сифилиса как один из признаков ядерной группы, то наибольшие показатели заразительности, число половых контактов выявлены при раннем скрытом сифилисе [29].

Накопление скрытых форм сифилиса в популяции, связанные с этим иммунные изменения в популяции и, возможно, циклические изменения вирулентности бледной трепонемы лежат в основе циклических (8—10 лет) изменений заболеваемости сифилисом в глобальном масштабе [11, 24]. Таким образом, исследование роли ядерных групп в поддержании ИППП в популяции не позволяет выработать общую точку зрения на их эпидемическую роль. При этом вызывает сомнение использование описательных определений (подростки, работники коммерческого секса, гомосексуалисты и т.д.) [32, 33]. Более того, в некоторых случаях гетерогенность в поведении риска и наличие асимптомных случаев инфекции не могут объяснить наличие инфекции в некоторых регионах. В этих случаях применяется сетевая модель с описанием эффекта ее размеров, с определением типа скрещивания, уровнем конкурентных отношений и продолжительности существования инфекции во времени. Размер сети и ее структура обеспечивают постоянство инфекции за счет постоянного формирования и распада небольших групп, связанных друг с другом индивидуумов с одновременными партнерами. Однако, учитывая стиль сексуальной жизни работников коммерческого секса, гомосексуалистов и подростков, в исследованиях можно сфокусировать внимание на этих группах, как на «сетях высокого сексуального риска», которые формируются с большей вероятностью вокруг членов этих категорий, чем вокруг других индивидуумов в популяции [34—37]. Желание измерить и описать распространение рисков заражения ИППП и

передачи ИППП в ядерных группах привела некоторых исследователей к измерению параметров ядерной группы таких, как ее размеры [38—40]. В одной работе оценено количество работниц коммерческого секса (в эквивалентах постоянных работниц) в США на протяжении с 1970 до 1988 г., и было показано, что их число составляло 23 на 100 тыс., а среднее число партнеров-мужчин в последние 12 мес на 1 работника коммерческого секса составляло 694 [41].

Недавнее исследование продемонстрировало, что количество мужчин в возрасте от 15 до 49 лет, которые посещают работниц коммерческого секса, составляет 19 970 или 12,9% популяции [37]. Один из этих вопросов связан с размером ядерной группы: остается ли она постоянной, или она меняется в ответ на экономическое «давление»? М. Влоог и соавт. [40] предполагают, что размеры популяции работниц коммерческого секса, которая может экономически существовать в данном регионе, является фиксированной. Это предположение может быть большим упрощением. Плата за сексуальную работу довольно вариабельна и может значительно меняться. Во время экономического кризиса это обуславливает миграцию секс-работников. Многие из концепций, обсуждавшихся выше, включая абсолютный и относительный размер ядерной группы, а также абсолютный и относительный объем контакта между ядерной группой и популяцией в целом уже описывались в литературе по ИППП [42—44]. Однако эмпирические данные, соответствующие этим концепциям в различных социальных условиях, различны и воздействие этих переменных на распространенность и количество новых случаев ИППП или эволюцию эпидемий ИППП, пока еще не изучено. В другой работе [45] обнаружено перекрытие между различными видами поведения риска (включая использование наркотиков, а также гомосексуальные и гетеросексуальные контакты с большим количеством партнеров) среди членов тесно переплетенной ядерной группы мужчин, которые занимаются сексом с мужчинами в обмен на деньги. Многие из этих мужчин би- и гетеросексуальны, достаточно мобильны, они часто приходят и уходят из этой ядерной группы, находясь примерно около трех

месяцев в сети, связывающей ядерную группу. В добавление к этому, эта группа мужчин также высоко подвижна, и они перемещаются из города в город, а также внутри города [46]. В 90-х гг. XX века произошел большой приток работниц коммерческого секса. Некоторые из этих миграционных потоков имеют свое начало в странах бывшего Советского Союза и Восточной Европе, другие — в Африке и Азии. Например, число женщин, не имеющих гражданства Великобритании, составляло 25% среди работниц коммерческого секса (изучение проводилось в Лондоне с 1985 по 1991 г.).

Эта пропорция увеличилась до 57% в когорте, которая была изучена в период между 1995 и 2000 г. В 2000 г. 34% составляли работницы коммерческого секса из Восточной Европы и бывшего Советского Союза [47]. Подобный тип миграции может оказать важное влияние на эволюцию эпидемии ИППП. Технологические, социальные, экономические, демографические составляющие могут приводить к быстрым и важным изменениям в размерах, распределении, структуре и функционировании ядерной группы. Например, в Москве до экономического кризиса в августе 1998 г. число работниц коммерческого секса оценивалось в 15—30 тыс. Следом за кризисом это количество увеличилось до 30—90 тыс. Высокая половая активность женщин коммерческого секса проиллюстрирована в некоторых работах [48, 49]. Так, одна больная сифилисом проститутка при среднем числе партнеров в неделю $5,2 \pm 2,8$, при 25 рабочих днях, за 1 мес может заразить $0,6 \cdot 5,2 \cdot 25 = 78 \pm 42$ человека (при $V=60\%$) [11]. В более бедных странах ядерные группы могут иметь более значимую роль в эпидемии ИППП. Систематические наблюдения также позволяют предположить, что в развивающихся странах, которые отмечены бедностью и высоким неравенством в доходах, эволюция эпидемии ИППП может застыть на эпидемических фазах в результате неспособности профилактических вмешательств проникнуть во все уровни общества. В процессе глобализации сжимающиеся пространственное и временное измерения позволяют людям, расположенным на большом расстоянии друг от друга, быть

связанными друг с другом за счет электронных средств информации, и быстро перемещаться за счет ускорения способов передвижения [50, 51]. Изменения в индустрии сексуальной работы, обсуждавшиеся ранее – это примеры воздействия глобализации на одну из детерминант эпидемии ИППП (С). Общий эффект глобализации на эволюцию эпидемии ИППП должен быть оценен в будущих исследованиях. Одна из гипотез, которую можно было бы выдвинуть, заключается в том, что эволюция эпидемий ИППП будет пространственно расширяться и одновременно сжиматься во временном отношении по мере воздействия процессов глобализации, подобно другим эволюционным процессам [10].

S. Aral [10], пытаясь дать стратегический прогноз эволюции ИППП предполагает, что в условиях глобализации возможны контакты ядерных групп, сформированных в разных странах и социальных слоях с формированием мощных глобальных сетей инфекции. В более общих выражениях автор формулирует в будущем взаимодействие между глобализацией и динамикой передачи ИППП с увеличением показателя С за счет движения и взаимодействия ядерных групп и показателя D за счет коллапса системы здравоохранения. Взаимосвязь ядерных групп различных географических регионов и взаимодействия сетей инфекции общих популяций, происходящие в короткие временные периоды, по мнению S. Aral, могут привести к глобализации эпидемии. Резюмируя обзор литературы, следует отметить важную роль ядерных групп в эпидемиологии сифилиса. Вместе с тем сама дефиниция ядерной группы противоречива, размыта, неясно соотношение ядерных групп и групп риска (гомологичны ли эти структуры или разнородны?). Недостаточно изучена роль дальнейших сетевых процессов, происходящих в обычной популяции, их скорость, величина, разнородность в различных группах и территориальных образованиях. Слабо изучены эпидемиологические «челноки», связывающие ядерные группы с обычной популяцией. Наверное, не описательные методы, а совершенствующийся математический анализ может дать ответы на эти вопросы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Улыбин А.В. Математическая модель распространения инфекции // Вестник ТГУ. 2011. Т. 16. № 1. С. 184—187.
2. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математическое моделирование в биомедицине // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. XX. № 1. С. 11.
3. Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С. Введение в математическое моделирование патологических процессов. М.: Медицина, 1980. 262 с.
4. Белоцерковский О.М., Холодов А.С. Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. 300 с.
5. Леоненко В.Н. Математическая эпидемиология: учебно-методическое пособие по выполнению лабораторных работ. СПб.: Университет ИТМО, 2018. 38 с.
6. Енько П.Д. О ходе эпидемий некоторых заразных болезней // Врач. 1889. 46—48.
7. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970. 327 с.
8. Бароян, О.В. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа на территории СССР / О.В. Бароян, Л.А. Рвачев, Ю.Г. Иванников. — М., 1977. — 546 с.
9. Бароян, О.В. Прогнозирование эпидемий гриппа в условиях СССР / О.В. Бароян, Л.А. Рвачев // Вопросы вирусологии. — 1978. — № 2. — С. 131–137.
10. Бокс, Дж. Анализ временных рядов прогноз и управление / Дж. Бокс, Г. Дженкинс. — М.: Мир, 1974. — 200 с.
11. Кизим, Н.А., Доровской А.В. Анализ и прогнозирование тенденций заболеваемости населения Украины и Харьковской области / Н.А.
12. Кизим, А.В. Доровской // Проблемы экономики. — 2010. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-i-prognozirovanie-tendentsiyzabolevaemosti-naseleniya-ukrainy-i-harkovskoy-oblasti> (дата обращения: 21.04.2021).
13. Ковалев, С.В. Мультиагентное моделирование распространения эпидемий /

14. С.В. Ковалев, Рюмин Н.Н., Ковалева О.А., Сидляр М.Ю., Хромова Т.А. // Вестник технологического университета. — 2021. — Т.24. — №1. — С. 91-97.

15. Кондратьев, М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. — 2013. — Т. 5. — № 5. — С. 863–882.

16. Овсянников, Д.А. Моделирование и оптимизация динамики пучков заряженных частиц. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. — 312 с.

17. Харгл, Г. Смертность от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом // Всемирная организация здравоохранения. — 2017. — URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-ofrespiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> (дата обращения: 14.04.2021).

Бозоров Э.Х
Кубасев А.Э

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В
ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебно-методическое пособие

Издательство, «Самаркандский государственный
институт иностранных языков» – 2024
Адрес: 140104, г. Самарканд, ул. Бустонсарой, д. 93.

Редактор: С. Каримова
Корректор: З. Усманова
Тех.редактор: Ш. Абдурахимов

Потверждение издательство:
№ 1243-7560-5999-432с-2125-1811-8655

Подписано в печать 15.01.2024 г.
Формат бумаги 60x84 ^{1/16}. Бумага офсетная. Объем 2,3 п.л.
Отпечатано офсетным способом. Тираж 100 экз. Заказ №15/01.

Отпечатано в типографии СамГИИЯ.
Адрес: г. Самарканд, ул. Бустонсарой, д. 93.



