

УДК 51.76:517.22:004.838:007

Аль-Азази Амин Ахмед

ФГБОУ ВПО «Тверской государственный технический университет»
Россия, Тверь¹
Аспирант
E-Mail: aminshic@yahoo.com

Масленников Борис Иванович

ФГБОУ ВПО «Тверской государственный технический университет»
Россия, Тверь
Декан заочного отделения
Профессор, доктор технических наук
E-Mail: Bimnew@yandex.ru

Системно-динамическая имитационная модель распространения эпидемии

Аннотация: Представлено описание процесса структурной и параметрической идентификации имитационной модели системы управления эпидемической ситуацией по туберкулёз-ВИЧ. Имитационная модель системы управления эпидемической ситуацией по туберкулёз-ВИЧ, отличается от других моделей включением в её состав эффекторов процессов лечения и активного выявления больных, а также учитывать влияние процессов пространственного переноса заболевания в популяциях, что позволяет прогнозировать зависимость эффективности противоэпидемических мероприятий от затрат материальных ресурсов. Также, в модели учтены случаи самовольного прекращения лечения, которые могут оказывать серьёзное негативное воздействие на ход эпидемии, смертность по не связанным с туберкулезом причинам с вероятностью μ , смертности туберкулеза, вероятность которого μt и смертность от ВИЧ. Исследованы динамические свойства разработанной модели в отечественном профессиональном инструменте нового поколения AnyLogic, предназначен для разработки и исследования имитационных моделей. Исследование динамических свойств разработанной модели популяции необходимо как для качественной, так и для количественной оценки её адекватности. В описанных в статье экспериментах моделировалось развитие эпидемического процесса в популяции, аналогичной региону европейской части РФ с использованием предложенной нами модели распространения эпидемии туберкулёз-ВИЧ.

Ключевые слова: Медицина; математика; информационная система; имитационная модель; туберкулёз; ВИЧ; эпидемии; вероятность; динамические свойства; AnyLogic.

Идентификационный номер статьи в журнале 30TVN114

¹ : 170026, г. Тверь, наб. Аф. Никитина, 22.

Al-Azazi Amin Ahmed

Russia, Tver

E-Mail: aminshic@yahoo.com

Boris Maslennikov

Tver State Technical University

Russia, Tver

E-Mail: Bimnew@yandex.ru

System dynamics simulation model of the spread of the epidemic

Abstract: The description of the process of structural and parametric identification of simulation model of management epidemiological situation of tuberculosis - HIV. Simulation model of the control system on the epidemiological situation of tuberculosis - HIV differs from other models involving in its composition effectors treatment processes and active case-finding, and consider the impact of spatial transport processes of disease in populations, which allows to predict the dependence of the effectiveness of anti-epidemic measures of the cost of material resources. Also, the model takes into account the cases of abandonment of treatment, which can have a serious negative impact on the epidemic, the mortality rate for unrelated reasons TB with probability μ , tuberculosis mortality, the probability that μt and mortality from HIV. The dynamic properties of the model developed in the domestic professional new generation tool AnyLogic, designed for research and development of simulation models. Investigation of dynamic properties of the population of the developed model is required for both qualitative and quantitative assessment for its adequacy. In the experiments described in the article simulated the development of the epidemic process in the population, similar regions of the European part of Russia with our proposed model of epidemic TB - HIV.

Keywords: Medicine; mathematics; information system; simulation model; tuberculosis; HIV epidemic probability; dynamic properties; AnyLogic.

Identification number of article 30TVN114

Сохранение и укрепление здоровья населения — важная социально-экономическая проблема, неотъемлемым аспектом которой является снижение инфекционной заболеваемости. В решении этой задачи предупредительные меры имеют ключевое значение. Прогнозирование динамики распространения заболевания позволяет разработать и применить адекватные меры противодействия, обеспечить рациональное использование материальных и людских ресурсов.

По данным Росстата за 5 последних лет число случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации увеличилось практически в 2 раза. На конец 2009 года на территории Российской Федерации проживало 454813 граждан, у которых ВИЧ-инфекция была установлена методом иммунного блотинга, что в показателе на 100 тыс. населения составляет 320,5. Непосредственной причиной смерти больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является туберкулез (62%).

Значимость проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией для России связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего его распространения, что обусловлено высокой инфицированностью населения микобактериями туберкулеза и широким распространением ВИЧ-инфекции на отдельных территориях.

Качественный прогноз распространения заболевания достижим только на основе адекватных математических моделей. К сожалению, традиционные модели распространения заболеваний используют допущения (например, однотипность индивидуумов, их непрерывное равномерное перемешивание на моделируемой территории), делающие результаты прогнозирования с их помощью недостаточно точными. Учитывая последние достижения в области математического и имитационного моделирования, формирование моделей, не обладающих такими ограничениями, является в настоящее время вполне реализуемой задачей [8-10].

Целью работы является создание модели распространения инфекционных заболеваний на примере туберкулеза-ВИЧ, позволяющей выполнить прогноз изменения уровня заболеваемости на основе текущих статистических данных.

В работах [1-3] и [5-6] построена модель, предназначенная для предсказания динамики уровней инфицированности и заболеваемости туберкулезом (ТБ) на фоне коэпидемии с ВИЧ/СПИД.

Более сложная модель воздействия эпидемии ВИЧ/СПИД на процесс распространения туберкулеза, описанная в работе [7] учитывает смерть от причин, не связанных с туберкулезом.

Предлагаемая мной в настоящей работе модель распространения ТБ-ВИЧ, в отличие от описанных в [5-7] учитывает наличие системы противоэпидемических мероприятий.

Поскольку не существует абсолютного врождённого иммунитета к данной инфекции и люди не рождаются инфицированными микобактериями туберкулёза (МБТ). Таким образом, от рождения, с точки зрения статуса по ТБ, все являются здоровыми, но восприимчивыми к инфекции. Данная группа обозначается S (susceptible — восприимчивый).

Подвергшиеся аэрогенному, алиментарному или иному воздействию инфекции индивиды при неблагоприятных условиях могут получить пассивный ТБ процесс — стать инфицированными. Как известно, вероятность заболевания убывает при увеличении времени с момента инфицирования. Таким образом, принято считать, что часть инфицированных в течении 1-2 лет заболевает активным ТБ, другая (значительно большая) часть остаётся инфицированными неопределённо долгое время, пока не заболевает под воздействием внутренних (эндогенная реактивация), внешних (экзогенная реактивация или суперинфекция)

причин. Группа инфицированных, у которых происходит быстрая активизация процесса обозначена I_f (Infected fast — инфицированные с быстрым прогрессом). Группа инфицированных, не болеющих в первые годы обозначена I_s (Infected slow — инфицированные с медленным прогрессом)[4].

Существует большое количество клинических форм протекания ТБ процесса, однако наиболее важным с эпидемиологической точки зрения различием между ними является то, выделяет ли больной МБТ в окружающую среду и, соответственно, является ли источником заражения окружающих членов популяции. В связи с этим в модели выделены группы заразных больных $Ta+$ (TB active MBT+ - активный ТБ МБТ+) и не распространяющих инфекцию $Ta-$ (TB active MBT- - активный ТБ МБТ-).

В результате активного или пассивного выявления больных они ставятся на диспансерный учёт, в случае необходимости изолируются и лечатся. Таким образом, выявленные больные не являются источником дальнейшего распространения инфекции вне зависимости от того, выделяют или не выделяют МБТ в окружающую среду. Для упрощения модели все выявленные случаи ТБ объединены группой Tat (TB active treated — активный ТБ с лечением). При проведении эффективного курса лечения наступает клиническое излечение, кроме того возможно самопроизвольное прекращение ТБ процесса. Теоретически, в этом случае индивид становится инфицированным, но не больным ТБ и может входить в группы I_f и I_s , однако после выздоровления риск повторного заболевания (рецидива) значительно выше чем риск активизации ТБ у ранее не болевшего. По этой причине все случаи прекращения активного ТБ относятся в данной модели к группе Tn (TB nonactive — неактивный ТБ).

Очевидно, что скорость перехода индивидов между группами прямо пропорциональна численности исходной группы, и её можно определить как $V_{1,2} = p_{1,2}NI$, где $p_{1,2}$ — доля членов группы 1, переходящая в группу 2 в течении единичного интервала времени, NI — численность группы 1. Коэффициенты перехода между группами далее обозначаются греческими буквами. В зависимости от используемого при описании динамики выделенных групп аппарата методов данные коэффициенты могут иметь различный смысл. В случае детерминированной математической модели они являются константами скорости перехода членов популяции между группами, а в случае стохастических моделей коэффициент — это вероятность перехода отдельного члена популяции из исходной группы в группу назначения в течении единичного временного интервала.

Вероятность инфицирования здорового члена популяции обозначена λ , следовательно скорость инфицирования можно определить: $V_{s,I} = \lambda S$. Следуя логике разбиения моделируемой популяции на группы, можно представить процесс инфицирования, как два независимых процесса — инфицирование с последующим быстрым прогрессом заболевания и инфицирование с медленным прогрессом. Обозначив p долю инфицированных первого типа получим $V_{s,I_f} = \lambda Sp$, $V_{s,I_s} = \lambda S(1-p)$.

Аналогичным образом находятся выражения для скорости потоков индивидов между другими группами. Вероятность активизации ТБ процесса для группы I_f обозначена a , следовательно $V_{I_f,T} = aI_f$. Доля b индивидов из группы I_f становится распространителями инфекции (попадает в группу $Ta+$), остальные заболевают ТБ без выделения МБТ (группа $Ta-$). Исходя из этого выражаются $V_{I_f,Ta+} = aI_f b$, $V_{I_f,Ta-} = aI_f(1-b)$. Обозначив γ вероятность заболевания в группе I_s , c — долю ТБ с бактериовыделением среди них получим $V_{I_s,Ta+} = \alpha I_s c$, $V_{I_s,Ta-} = \alpha I_s(1-c)$.

Как разъяснялось в обзоре эпидемиологии ТБ, у части больных с бактериовыделением оно самопроизвольно прекращается со временем. Вероятность прекращения бактериовыделения обозначена ζ , а скорость этого процесса $V_{Ta+,Ta-} = \zeta Ta +$. Существует также вероятность перехода ТБ процесса в неактивную фазу без лечения, обозначенная ε . Таким образом, $V_{Ta+,Tn} = \varepsilon Ta +$ и $V_{Ta-,Tn} = \varepsilon Ta -$. Здесь допущением модели является то, что наличие или отсутствие бактериовыделения не влияет на вероятность самопроизвольного выздоровления.

Вероятность повторного заболевания в группе неактивного ТБ Tn обозначена ω и $V_{Tn,T} = \omega Tn$. Доля заразных форм ТБ среди случаев рецидива обозначается f , откуда $V_{Tn,Ta+} = \omega Tn f$, $V_{Tn,Ta-} = \omega Tn(1 - f)$.

Переход членов моделируемой популяции из групп $Ta+$ и $Ta-$ в Tn — это выявление больных. Как следует из декомпозиции процесса выявления (диаграмма САВ003) деятельности по управлению эпидемической ситуацией в регионе России, выявление состоит из двух процессов: эффективное на ранних стадиях заболевания, но относительно ресурсоёмкое активное выявление и пассивное выявление, практически не требующее затрат. Вероятность активного выявления случая ТБ обозначим va , вероятность пассивного - vp , откуда $V_{Ta+,Tat} = (va + vp)T * Ta +$, $V_{Ta-,Tat} = (va + vp)T Ta -$.

Выявленные случаи ТБ, входящие в группу Tat , выздоравливают как самопроизвольно (с вероятностью ε), так и за счёт эффективных курсов лечения. Вероятность успешного излечения обозначена χ , поэтому $V_{Tat,Tn} = \varepsilon Tat$.

Исходная модель ТБ-ВИЧ описывает последовательные переходы из одного состояния в следующее: индивид может быть или неинфицированным ВИЧ (нижний индекс “0”), или иметь одну из четырех стадий СПИД по классификации ВОЗ (I, II, III, IV) (нижние индексы “1”-“4” соответственно). Инфицирование ВИЧ (переход “0”→“1”) осуществляется с удельной скоростью σ_0 , прогрессирование СПИД – с удельными скоростями σ_i , $i = 1 \dots 3$.

Неинфицированные индивиды (группа S) инфицируются с удельной скоростью λ ($\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} T_j$) и с вероятностью p переходит в группу быстро развивающих болезнь I_f или с вероятностью $(1 - p)$ – в группу медленно развивающих болезнь I_s (для больных СПИДом IV стадии принимается $p = 1$, т.е. группа I_s исключается из модели); индивиды из групп I_f развивают стадию инфицирования с удельной скоростью α и с вероятностью b переходит в группу невыявленных больных с бактериовыделением T_{a+} или с вероятностью $(1 - b)$ – в группу невыявленных больных без бактериовыделения T_{a-} (для больных СПИДом IV стадии принимается $b = 1$, т.е. группа T_{a-} исключается).

Также, в модели учтены случаи самовольного прекращения лечения, которые могут оказывать серьёзное негативное воздействие на ход эпидемии, вероятность которых обозначена ρ , доля заразных форм среди них — e , откуда $V_{Tat,Ta+} = \rho T_{at} e$, $V_{Tat,Ta-} = \rho T_{at} (1 - e)$. На рис.1 приведён граф предлагаемой модели распространения ТБ-ВИЧ.

Все параметры рассматриваемой модели распространения ТБ-ВИЧ приведены в Таблице 1.

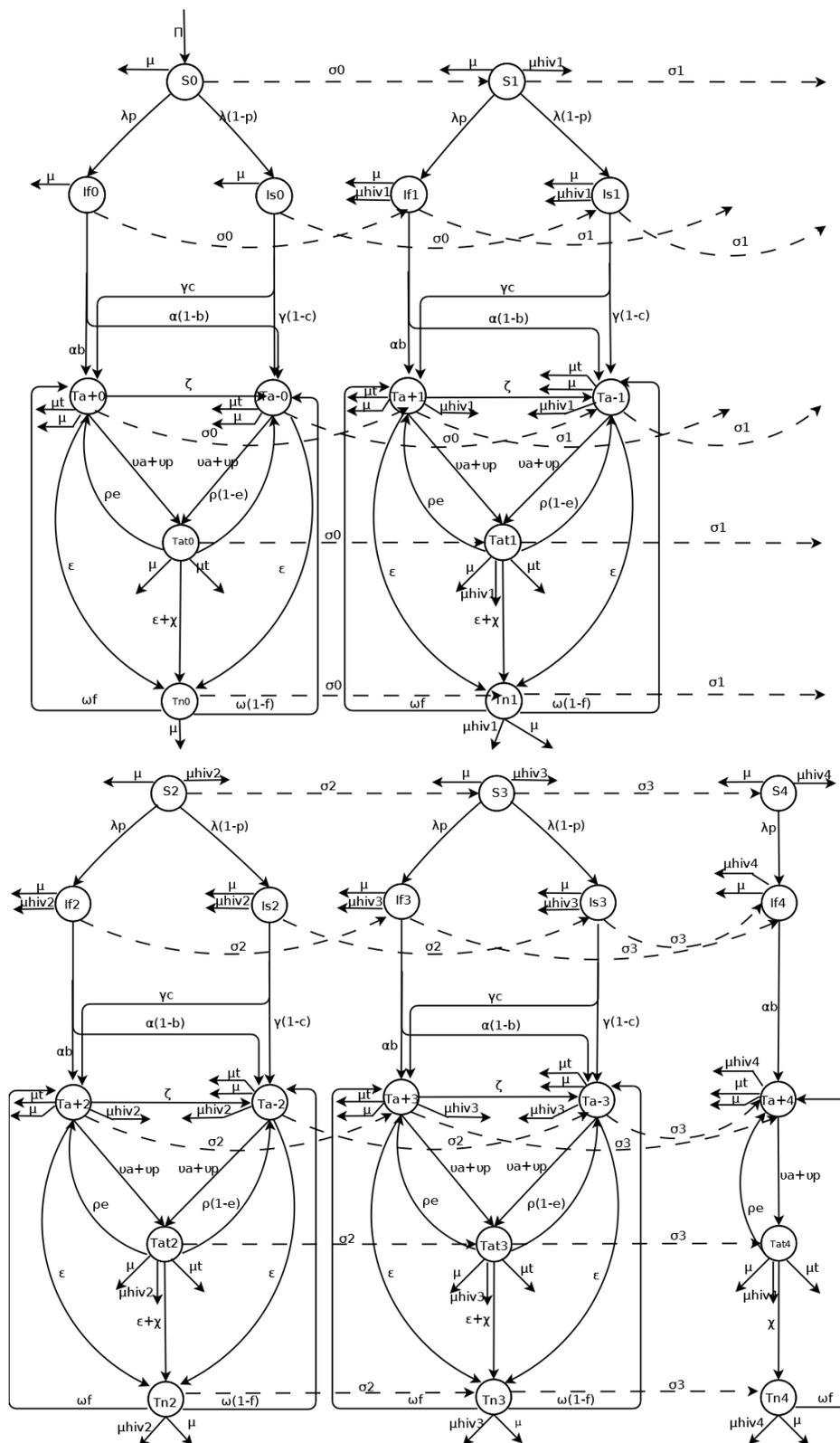


Рис. 1. Граф переходов модели распространения ТБ-СПИДА

Таблица 1

Обозначения модели распространения ТБ-ВИЧ

Параметр	Описание
S	Группа здоровых восприимчивых к заболеванию
I_f	Группа инфицированных с быстрым прогрессом заболевания
I_s	Группа инфицированных с медленным прогрессом заболевания
T_{a+}	Группа невыявленных больных с бактериовыделением
T_{a-}	Группа невыявленных больных без бактериовыделения
T_{at}	Группа выявленных больных
T_n	Группа неактивного ТБ
A	Вероятность заболевания в группе с быстрым прогрессом
λ	Вероятность инфицирования здорового члена популяции
Γ	Вероятность заболевания в группе с медленным прогрессом
E	Вероятность самопроизвольного выздоровления больных
Z	Вероятность самопроизвольного прекращения бактериовыделения
M	Вероятность естественной смерти
μ_t	Вероятность смерти от ТБ
μ_{hiv}	Вероятность смерти от СПИДА
P	Вероятность самовольного прекращения лечения
v_a	Вероятность активного выявления случая ТБ
v_p	Вероятность пассивного выявления случая ТБ
X	Вероятность эффективного лечения
Ω	Вероятность рецидива активного ТБ у выздоровевших
B	Доля ТБ с МБТ+ среди заболевших из группы I_f
C	Доля ТБ с МБТ+ среди заболевших из группы I_s
E	Доля ТБ с МБТ+ среди прекративших лечение
Π	Скорость появления новых восприимчивых к популяциям
F	Доля ТБ с МБТ+ среди случаев рецидива
P	Доля лиц с быстрым прогрессом инфекции среди инфицированных
δ_0	Вероятность инфицирования СПИДОМ
$\delta_{1,2,3}$	Скорость перехода с одной стадии СПИДА в другую

Детерминированный подход к математическому описанию компартментных моделей заключается в том, что популяция, в которой происходят эпидемические процессы считается динамической системой. Действительно, с увеличением масштабов популяции растёт и численность компартментов, значения которой являются переменными состояниями. Хотя они и представляют собой агрегаты реальных объектов – индивидов, при больших значениях переменные состояния можно считать непрерывными физическими величинами. В этом случае поведение системы во времени будет определённым, а её динамику можно описать системой дифференциальных уравнений первого порядка.

Исследование динамических свойств разработанной модели популяции необходимо как для качественной, так и для количественной оценки её адекватности. В описанных ниже

экспериментах моделировалось развитие эпидемического процесса в популяции, аналогичной региону европейской части РФ с использованием предложенной модели. Для этого начальные условия эксперимента изменяются. $S = 1.4 \cdot 10^6$, $I_f=I_s=I_a=I_{at}=I_n=0$, $I_{a1} + I_{ТБ.ВИЧ} = 100$, $I_{a2} + I_{ТБ.ВИЧ} = 1000$, $I_{a3} + I_{ТБ.ВИЧ} = 10000$, что соответствует появлению в популяции ТБ и ВИЧ в данный момент времени 100, 1000, и 10 000 больных.

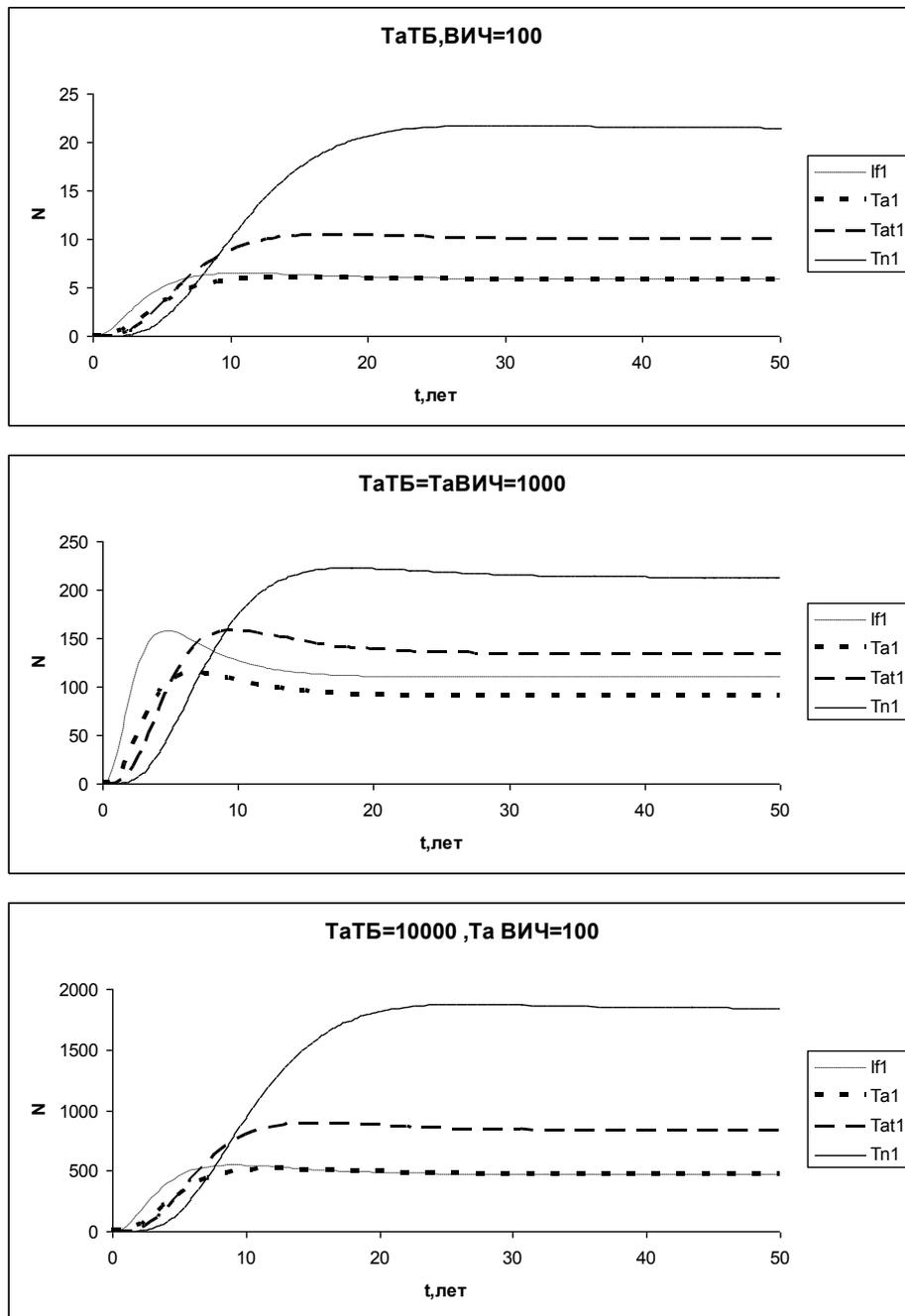


Рис.2. Реакция системы на импульсное воздействие

Как следует из графиков Рис.2, число появившихся распространителей инфекции влияет на характер развития процесса, на установившееся число инфицированных, и на длительность задержки начала эпидемии. Также возможно сделать вывод о том, что в системе существует запаздывание изменения числа выявленных и выздоровевших больных от изменения числа фактически инфицированных и больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев В.В., Кравченко А.В. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией 2007. – www.hivrussia.ru/pub/2007.
2. Попова А.А., Ситдыкова Ю.Р., Кравченко А.В. и др. Изменения, системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией и Туберкулезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008.-№4. – С.54-55.
3. А.В. Скворцов, Б.И. Масленников, А.В. Хованов. Компьютерное имитационное моделирование в управлении эпидемической ситуацией по туберкулёзу в регионе России [Текст] // Математика. Компьютер. Образование. Под ред. Ризниченко Г.Ю. Сборник научных тезисов. Выпуск 16, ч.1, М., Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2009. с. 192.
4. Аль-Азази А. А., Скворцов А. В., Масленников Б. И. Средства any logic для построения моделей системной динамики//Интернет-журнал «Наукovedение». 2013 №3 (16) [Электронный ресурс].-М. 2013. – Режим доступа: <http://naukovedenie.ru/PDF/50tvn313.pdf>, свободный – Загл. с экрана.
5. Feng Z., Castillo-Chavez C., Capurro A.F. A Model for Tuberculosis with Exogenous Reinfection. Theoretical Population Biology. 2000. 57. 235–247. // 237, 249, 254, 260.
6. Castillo-Chavez C., Song B. Dynamic models of tuberculosis and their applications. Mathematical Biosciences and Engineering. 2004. 1 (2). 361–404. // 207, 249, 260.
7. Porco T.C., Small P.M., Blower S.M. Amplification Dynamics: Predicting the Effect of HIV on Tuberculosis Outbreaks. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2001. 28. 437–444. // 233, 234, 235.
8. Jay W. Forrestter. Industrial dynamics. Productivity press. Portland Oregon, 1961.
9. Д. Ю. Каталевский. Основы имитационного моделирования и системного анализа в управлении, 2011
10. Карпов Ю. Имитационное моделирование систем. Введение в моделирование с AnyLogic 5. СПб.: БХВ-Петербург, 2006. - 400 с.

Рецензент: Дмитриев Г. А., зав. Кафедрой Автоматизации технологических процессов, Тверского государственного технического университета, доктор технических наук, профессор.

REFERENCES

1. Belyaev VV Kravchenko AV Improving TB care to patients with HIV in 2007 . - www.hivrussia.ru/pub/2007.
2. Popov AA, Sitdykova YR , AV Kravchenko and other changes of the immune system in patients with HIV infection and tuberculosis / / Epidemiology and Infectious bolezni.2008 . - № 4 . - P.54 -55 .
3. A.V. Skvortsov, BI Maslennikov , AV Hovanov . Computer simulation in the management of tuberculosis epidemic situation in the region, Russia [Text] / / Math . Computer. Education. Ed. Riznichenko GY Collection of scientific abstracts. Issue 16, Part 1, Moscow-Izhevsk : NITs "Regular and Chaotic Dynamics ", 2009 . s. 192 .
4. Al Azaz - AA Skvortsov, AV , BI Tools Maslennikov any logic for modeling system dynamics / / Internet magazine " Science of Science ." 2013 № 3 (16) [electronic resource] . -М . 2013 . - Mode of access : <http://naukovedenie.ru/PDF/50tvn313.pdf>, free - Caps . from the screen.
5. Feng Z., Castillo-Chavez C., Capurro A.F. A Model for Tuberculosis with Exogenous Reinfection. Theoretical Population Biology. 2000. 57. 235-247 . // 237 , 249, 254, 260.
6. Castillo-Chavez C., Song B. Dynamic models of tuberculosis and their applications. Mathematical Biosciences and Engineering. 2004 . 1 (2) . 361-404 . // 207 , 249, 260.
7. Porco T.C., Small P.M., Blower S.M. Amplification Dynamics: Predicting the Effect of HIV on Tuberculosis Outbreaks. Journal of Aquired Immune Deficiency Syndromes. 2001 . 28. 437-444 . // 233 , 234, 235.
8. Jay W. Forrestter. Industrial dynamics. Productivity press. Portland Oregon, 1961 .
9. D. Yu Katalovsky . Fundamentals of simulation and analysis system to manage, 2011
10. Karpov Yu Simulation modeling systems. Introduction to modeling with AnyLogic 5 . St. Petersburg. : BHV- Petersburg, 2006. – 400.