

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тверской государственный технический университет »

На правах рукописи



АЛЬ-АЗАЗИ АМИН АХМЕД МОХАММЕД

**АЛГОРИТМЫ И ДЕТЕРМИНИРОВАННАЯ КОМПАРТМЕНТНАЯ
МОДЕЛЬ В УПРАВЛЕНИИ РАЗВИТИЕМ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО
ПРОЦЕССА**

05.13.10 – Управление в социальных и экономических системах
диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
доктор технических наук, профессор
Масленников Борис Иванович

Тверь – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭПИДЕМИЙ.....	9
1.1. Мультикомпарментные модели в эпидемиологии	9
1.2. Модель естественного течения туберкулёза.....	14
1.3. Модель распространения туберкулёза с учётом мероприятий по контролю эпидемии.....	17
1.4. Компарментная модель распространения эпидемии туберкулёза.....	20
1.5. Модель взаимодействия эпидемии ВИЧ и туберкулеза.....	25
1.6. Выводы по разделу. Постановка задачи исследования	29
2 . ПРИМЕНЕНИЕ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЭПЕДИМИИ... ..	31
2.1. Проблемы разработки имитационных моделей.....	31
2.2. Разновидности моделирования.....	34
2.3. Классификация систем компьютерного моделирования.....	46
2.4. Сравнительный анализ статических и динамических характеристик системно-динамического и агентного моделирования.....	51
2.5 Выводы по разделу	57
3. РАЗРАБОТКА ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.....	59
3.1. Структурная идентификация имитационной модели распространения и контроля ТБ-ВИЧ.....	59
3.2. оценка параметров модели ТБ-ВИЧ.	76
3.3 Выводы по разделу	82
4. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА- ВИЧ.....	84

4.1 Влияние импульсного воздействия на модель распространения эпидемий туберкулеза- ВИЧ.....	84
4.2. Сравнение результатов разработанной модели распространение коэпидемии туберкулеза-ВИЧ результатами модели предложенной Трэвисом и Смоллом.....	94
4.3. Выводы по разделу	103
5. РЕАЛИЗАЦИЯ РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.....	105
5.1. Выбор программной среды реализации модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ.....	105
5.2. Реализация модели в программной среде AnyLogic.	105
5.3. Система поддержки принятия решений региональной противоэпидемической службы.....	110
5.4. Выводы по разделу	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	137
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	142
Приложение А. Описание модели средствами языка моделирования anylogic.....	142
Приложение Б. Сравнительный анализ результатов прогнозирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, на основе предложенной нами модели и модели, предложенной Трэвисом и смоллом.....	148
Приложение В. Акты о внедрении	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным Росстата за последние несколько лет число ВИЧ-инфицированных людей на территории России стремительно растет. Согласно медицинским данным туберкулез является основной причиной смерти больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (62%).

Причина заключается в том, что у больных ВИЧ-инфекцией нарушается иммунная система и страдает функция CD4-лимфоцитов, которые имеют большое значение для борьбы с микобактериями туберкулеза. А высокий показатель инфицированности населения Российской Федерации микобактериями туберкулеза, и в частности больных ВИЧ-инфекцией, часто способствует заболеванию их туберкулезом, так как иммунная система не способна сдерживать рост и распространение возбудителей туберкулеза в организме. Более того, ситуация осложняется трудностями диагностики туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита. У ВИЧ больных повышается частота диссеминированных поражений, отрицательных кожных реакций на туберкулин, изменения на рентгенограммах часто становятся нетипичными.

Туберкулез также имеет негативно влияние на течение ВИЧ-инфекции путем стимулирования репликации ВИЧ непосредственно микобактериями туберкулеза или опосредованно за счет высвобождения цитокинов.

Актуальность проблемы распространения туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных больных для России связана с негативным прогнозом о дальнейшем его распространении, что обусловлено высокой степенью инфицированности населения туберкулезом и быстрым распространением ВИЧ-инфекции на отдельных территориях.

Более того, распространенность этих инфекций в одних и тех же группах населения усугубляет частоту их ассоциации. Туберкулез и ВИЧ-инфекция характеризуются общими группами риска – это заключенные, и в последующем освобожденные из следственных изоляторов, больные

наркоманией, социально-обездоленные, лица без определенного места жительства и определенных занятий и мигранты.

Основным методом прогнозирования распространения инфекционных заболеваний является моделирование. Существующие модели распространения туберкулеза-ВИЧ основаны на использовании метода Монте-Карло, результаты которого имеют стохастический характер, что понижает эффективность его применения для прогнозирования. В связи с этим разработка модели распространения инфекционных заболеваний на примере туберкулеза-ВИЧ, отвечающим более высоким требованиям, является актуальной.

Значимость разработки систем поддержки принятия решений, ориентированных на решение практических задач управления противоэпидемической ситуацией, таких как оценка стратегий распределения материальных ресурсов в системах управления эпидемической ситуацией по туберкулезу на фоне ВИЧ-инфекции связана со стремительным ростом случаев туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией.

Целью исследования является разработка совокупностей мер повышения эффективности модели распространения инфекционных заболеваний, позволяющей выполнять прогноз изменения уровня заболеваемости на основе текущих статистических данных (на примере коэпидемии туберкулеза-ВИЧ). Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ существующих моделей распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ и методов прогнозирования их распространения с целью выявления основных достоинств и недостатков моделей.
2. Выбрать подход к моделированию распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, позволяющий преодолеть недостатки существующих моделей.

3. Разработать математическую модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на основе системно-динамического подхода.
4. Разработать алгоритмы и выполнить программную реализацию компьютерной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ для получения прогнозной оценки и управления развитием эпидемического процесса в популяции.
5. Провести анализ созданной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, калибровку её параметров, проверку корректности и оценку её чувствительности и использования её в системе поддержки принятия решений.

Методы исследования. Для решения поставленных задач применялись методы компартментного имитационного моделирования, в частности, системно-динамического и агентного моделирования. Разработанная модель основана на методах имитационного моделирования, в частности, модели системной динамики, ее реализация на основе объектно-ориентированного программирования.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Решена задача применения системно-динамического подхода к созданию имитационной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ.
2. Разработана системно-динамическая модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, позволяющая выполнить прогноз изменения уровня заболеваемости на основе текущих статистических данных и установлена возможность использования их в системе поддержки принятия решений.
3. Разработаны алгоритмы и единая программная система, поддерживающие принятие решений для управления развитием эпидемического процесса в популяции.

Практическая ценность результатов работы. Созданные алгоритмы и программный комплекс позволяют построить краткосрочный прогноз развития коэпидемии туберкулеза-ВИЧ. Разработанная система позволяет оценить эффективность мер предотвращения развития эпидемии и выбрать из них, исходя из текущего уровня заболеваемости, наиболее подходящие.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях.

Публикации по теме. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации:

1. Решение задачи применения системно-динамического подхода к созданию детерминированной компартментной имитационной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ.
2. Системно-динамическая модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, позволяющая выполнить прогноз изменения уровня заболеваемости на основе текущих статистических данных и способна к применению в системе поддержки принятия решений.
3. Алгоритмы и единая программная система, поддерживающие принятие решений для получения прогнозной оценки и управления развитием эпидемического процесса в популяции.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы и двух приложений, изложена на 171 страницах, содержит 53 рисунок, 7 таблиц.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы работы, представлена научная новизна и практическая ценность работы, а также приведено краткое содержание диссертационной работы по разделам.

В первом разделе рассмотрены существующие модели распространения эпидемий туберкулеза и ВИЧ, возможные подходы к их построению и их историческое развитие. Наиболее известной моделью взаимодействия эпидемии ВИЧ и туберкулеза является модель SIR, предложенная Трэвисом Порком (Travis Porco), Питером Смоллом (Peter Small) и Салли Блоуэр.

Второй раздел работы посвящен сравнительному анализу статических и динамических характеристик системно-динамического и агентного моделирования. Агентные и системно-динамические модели распространения эпидемических заболеваний имеют взаимодополняющие свойства, в связи с этим, для совместного применения этих классов моделей для прогнозирования динамики эпидемических систем необходимо всестороннее сравнение их характеристик и свойств.

В качестве примера рассмотрены два вида реализации простой SEIR модели распространения эпидемического заболевания, в среде имитационного моделирования Anylogic версии 5.

В третьем разделе работы представлена предложенная системно-динамическая модель распространения туберкулеза-ВИЧ.

В четвертом разделе работы исследованы динамические свойства разработанной модели. Исследование динамических свойств разработанной модели популяции необходимо как для качественной, так и для количественной оценки её адекватности.

В пятом разделе работы описаны детали компьютерной реализации модели и ее основные режимы работы.

1. Обзор современного состояния математического моделирования эпидемий.

В работе [16] приведён исторический обзор применения численных методов при прогнозной оценке развития эпидемического процесса. Первые математические модели распространения эпидемических заболеваний появились ещё в XVIII-XIX веках, однако лишь к 60-70 годам прошлого века численные методы анализа распространения эпидемических заболеваний активно вошли в инструментарий эпидемиологов. В различные периоды поочерёдно преобладали детерминированные и статистические подходы, что было вызвано неодинаковым уровнем развития соответствующего аппарата и вычислительных мощностей. В настоящее время при анализе эпидемиологической ситуации по различным заболеваниям часто с успехом используются комбинированные количественные методы с использованием универсального и специализированного ПО ЭВМ.

Кроме того, существуют работы, которые описывают подходы к моделированию эпидемий не только с целью прогнозирования, но и управления. К примеру, в публикации [20] была предложена модель эпидемической системы, основанная на положениях теории катастроф, как потенциальной системы, описываемой некоторой непрерывной потенциальной функцией $U(X)$ большого количества переменных X , обладающей экстремумами. При этом предполагается, что между элементами системы происходят взаимодействия на различных уровнях – от молекулярного до популяционного.

1.1. Мультикомпарментные модели в эпидемиологии.

На сегодняшний день компарментные модели являются одним из распространённых классов моделей, используемых различными областями медицины. Неоднозначность перевода английского термина compartment (отделение, отсек, камера, купе) вызывает путаницу в терминологии: во многих русскоязычных источниках говорят о многокамерных моделях [21]. В

то же время в области исследования эпидемий компартмент часто является определённой группой индивидов в сообществе, поэтому для определённости будем использовать понятие «группа», наряду с транслитерацией исходного слова применительно к эпидемиологическим моделям.

Компартментное моделирование заключается в разбиении исследуемого объекта (организма, популяции, сообщества) на несколько взаимосвязанных и взаимодействующих групп (Рисунок 1).

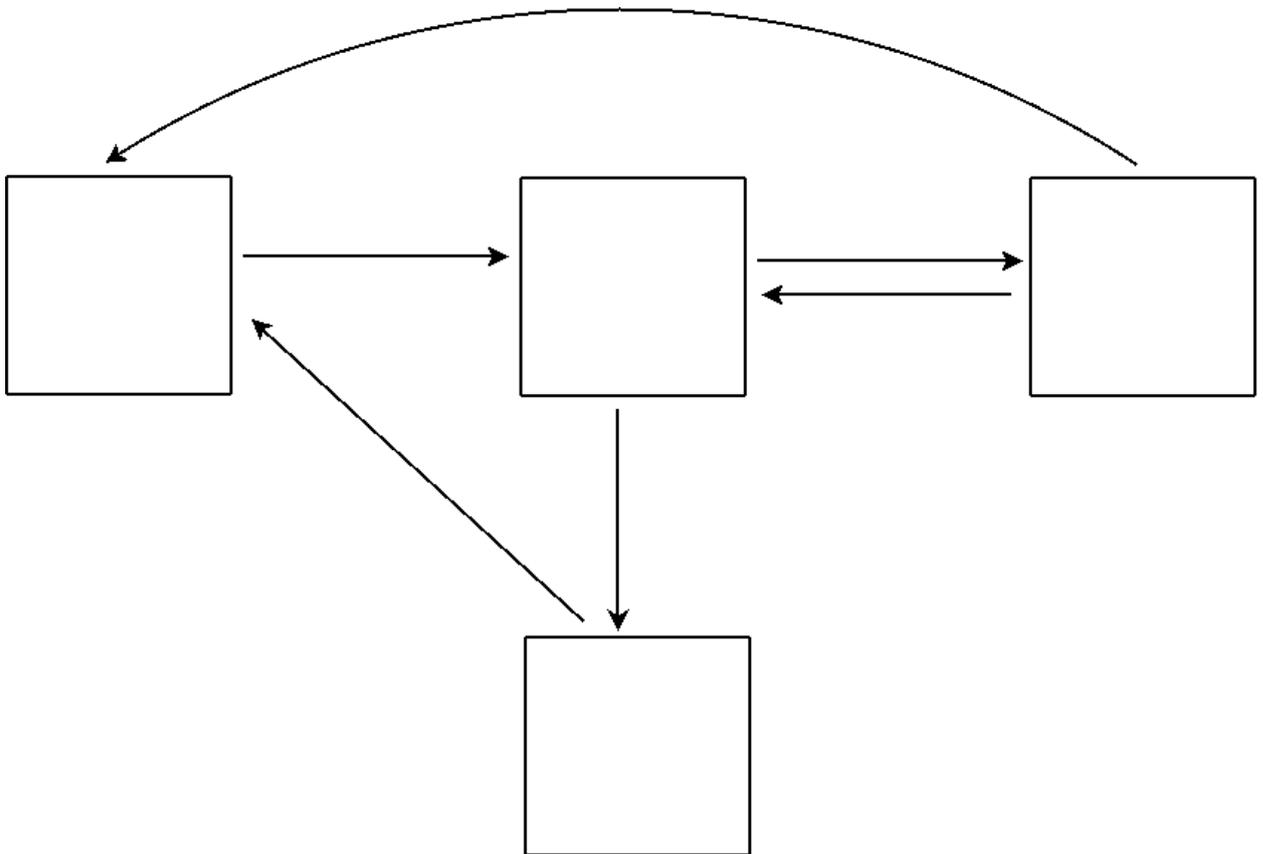


Рисунок 1- Пример графа компартментной модели

На рисунке 2 прямоугольниками обозначены компартменты, выделенные в исследуемой системе, стрелками — возможные переходы содержимого компартментов между ними, изменяющие состояние системы (напр. переходы населения в сообществе из одной группы в другую и т.д.). Процессы между компартментами описывают некоторой математической моделью.

Компартменты могут представлять реальные биологические или социальные объекты, а также могут быть просто удобной математической абстракцией [21].

Среди количественных методов анализа и прогнозирования динамики эпидемий в настоящее время широкое применение получило использование компартментных моделей. При этом сообщество, в котором протекает эпидемия делится на несколько групп (компартментов). В одной из первых моделей были выделены 3 группы: восприимчивые к заболеванию (Susceptible), заражённые инфицирующие восприимчивых (Infectious), выздоровевшие получившие долговременный иммунитет (Recovered). Данный класс моделей обозначают аббревиатурой SIR. Иногда все компартментные эпидемиологические модели обобщённо называют SIR-моделями [15].

В каждый момент времени развитие эпидемического процесса в сообществе или популяции зависит от текущего распределения индивидов по группам. Таким образом, в качестве переменных состояния используют число индивидов в компартментах. Обозначим S — число индивидов в компартменте восприимчивых, I — число распространителей инфекции и R — число выздоровевших (иммунизовавшихся). На Рисунок.1.2 представлена первая SIR модель, предложенная в 20-е годы XX века У.Кермаком и А.Маккендриком (Kermack, W.O. and McKendrick, A.G.).

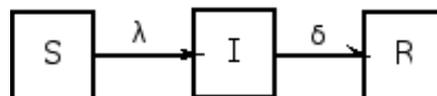


Рисунок.2 - Граф компартментной модели эпидемического заболевания при наличии устойчивого иммунитета у выздоровевших

λ — частота перехода индивида в группу распространителей инфекции,
 δ — частота выздоровления.

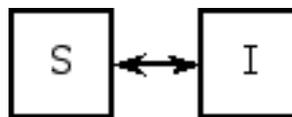
SIR-модель, изображённую Рисунок 2 можно описать системой линейных дифференциальных уравнений (1):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\lambda S; \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda S - \delta I; \\ \frac{dR}{dt} &= \delta I;\end{aligned}\tag{1}$$

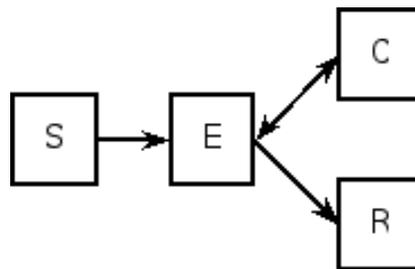
На основе базовой SIR модели возможно создание уточнённых моделей, учитывающих эпидемиологические особенности различных инфекций. На Рисунок 3 представлены примеры таких моделей.



а)



б)



в)

Рисунок 3 - Примеры простых компартментных моделей

E — группа пассивно инфицированных, не распространяющих инфекцию (Exposed) C —инфицированные, болезнь которых перешла в пассивную/хроническую фазу (Carrier)

SEIR-модель (Рисунок 3а) создана для заболеваний, патогенез которых включает фазу пассивного инфицирования, когда индивид является носителем, но не является распространителем инфекции.

Простая SIS-модель (Рисунок 3б) подходит для эпидемий заболеваний, не формирующих у выздоровевших устойчивого иммунитета (например инфекции, активность которых связана с общим охлаждением организма).

На Рисунке 3в модель заболеваний, которые могут принять пассивный характер течения, при котором индивид не является распространителем инфекции, но может вернуться в группу распространителей.

Во второй половине XX века было создано большое количество детерминированных и стохастических компартментных моделей распространения туберкулёза. В качестве математического аппарата в этих работах применялись системы разностных и обыкновенных дифференциальных уравнений. Наиболее совершенные из них учитывали современные представления о патогенезе, взаимодействии с ВИЧ-инфекциями.

В работах [22-27] предложена модель естественного течения туберкулёза, которая хорошо подходит для исторического анализа эпидемий этого заболевания в период до появления эффективных методов лечения в середине XX-в. и для прогнозирования заболеваемости в развивающихся странах с низким уровнем доступности медицинской помощи населению.

Более сложная модель, описанная в работе [28] учитывает вакцинацию восприимчивых и лечение больных активным ТБ, а также явление суперинфекции.

Исчерпывающий обзор и анализ этих моделей приведён в работе [29]. Теми же авторами в работе [30] предложена модель динамики эпидемии ТБ, учитывающая особенности Российской противотуберкулёзной службы.

В последние годы применение компартментных моделей динамики ТБ

переосмысливается. В исследованиях, целью которых является изучение эпидемических процессов на уровне отдельных индивидов и домовладений, предлагается использовать системы имитации дискретных событий, а компартментные модели применять для информирования и идентификации этих систем [40]. Но ранее проведённые исследования показывают, что для анализа и прогнозирования эпидемий заболеваний социального характера в пространственно-временной области на уровне отдельных случаев целесообразно применять геоинформационные системы [31-39].

Далее приведено описание модели естественного течения эпидемии ТБ С.Блоуэр, описанной в работах [22-27] и адаптированной модели К.Авилова и А.Романюхи [30], на основе которых разработана модель, использованная в настоящей работе.

1.2. Модель естественного течения туберкулёза.

В публикациях С. Блоуэр (S. Blower) 1990-х годов был проведен анализ моделей, используемых для исследования процесса распространения эпидемий туберкулеза в развивающихся странах. На Рисунке 4 представлена одна из более сложных моделей естественного течения эпидемии туберкулеза в человеческом сообществе, созданная на основе современных представлений о патогенезе туберкулезной инфекции [65].

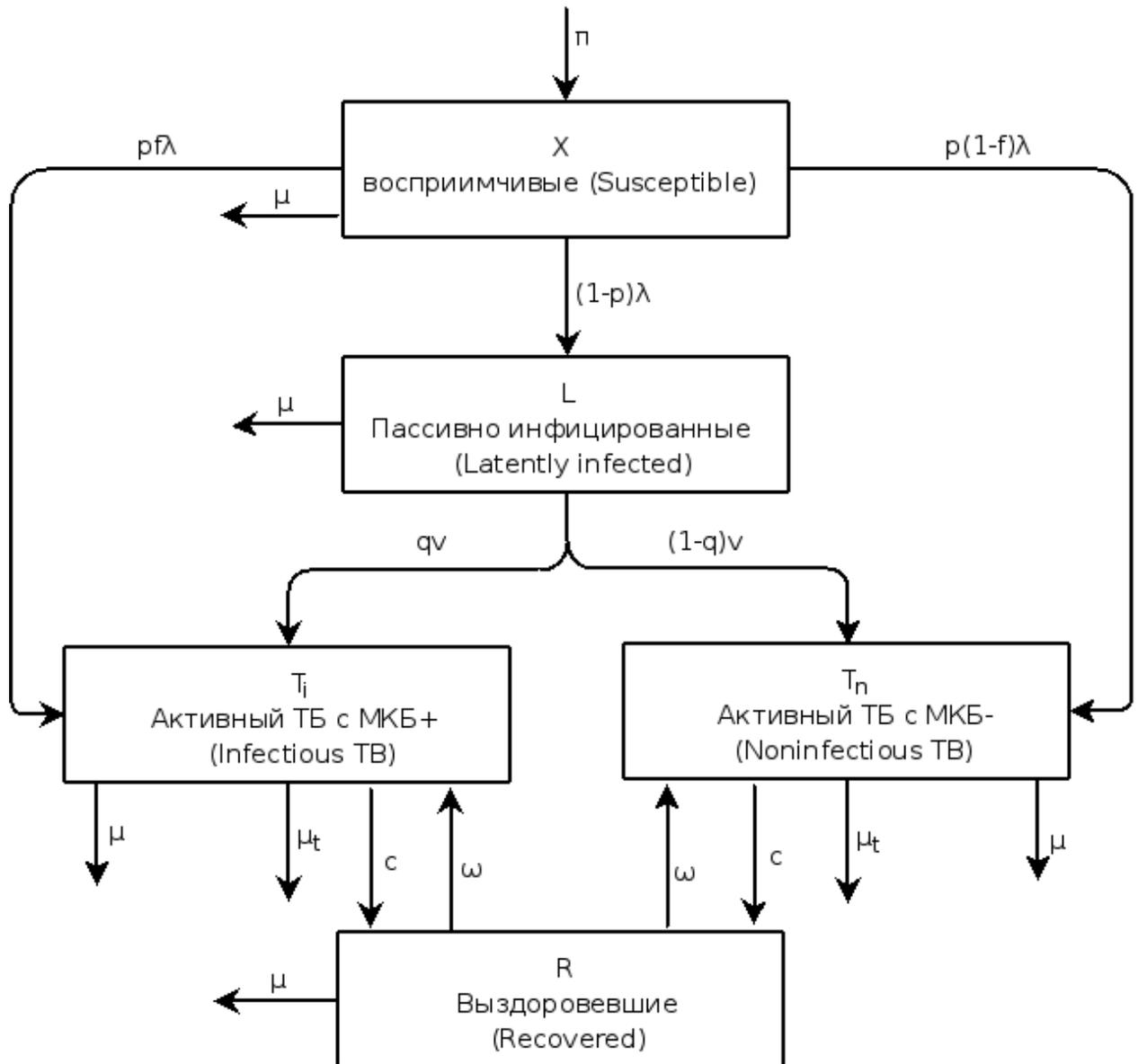


Рисунок 4 - Модель распространения туберкулеза, предложенная С. Блоуэр

π — прирост населения; λ — частота инфицирования (заражения); $1/\mu$ — средняя продолжительность жизни; μ_t — вероятность смерти от туберкулеза; 2ω — вероятность рецидива активного туберкулёза; p — доля случаев инфицирования, ведущих к активному ТБ в течение года; f — вероятность развития инфекционного ТБ (при условии, что инфицирование вызвало «быстрый» активный ТБ); q — частота развития инфекционного ТБ (при условии, что инфицирование вызвало «медленный» процесс); σ —

частота инфицирования (прогрессирование пассивного инфицирования в активный ТБ); c — частота естественного выздоровления от ТБ;

Восприимчивые к туберкулёзу в результате взаимодействия с бактериовыделителями подвергаются постоянному риску заражения. Частота этого заражения (Риск заражения) — λ . Как отмечалось выше, она пропорциональна числу распространителей инфекции (2.2). В данной работе была принята зависимость частоты заражения от числа инфицированных βT_i , а не от распространённости инфекции $\frac{\beta T_i}{N}$.

β называют коэффициентом передачи (частота инфицирования на одного бактериовыделителя).

Модель на рисунке 4 описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \pi - \beta X T_i - \mu X; \\ \frac{dL}{dt} &= (1 - p) \beta X T_i - (\nu + \mu) L; \\ \frac{dT_i}{dt} &= p f \beta X T_i + q \nu L + \omega R - (\mu + \mu_i + c) T_i; \\ \frac{dT_n}{dt} &= p(1 - f) \beta X T_i + (1 - q) \nu L + \omega R - (\mu + \mu_i + c) T_n; \\ \frac{dR}{dt} &= c T_i + c T_n - (2\omega + \mu) R; \end{aligned} \tag{2}$$

Таким образом, эпидемический процесс течения можно рассматривать, как серия связанных подэпидемий: инфицирование бактериовыделителями здоровых индивидов с быстрым развитием активного ТБ у последних; инфицирование восприимчивых здоровых индивидов с пассивным (медленным) течением ТБ у них и возможностью развития со временем активного ТБ под воздействием внешних факторов; рецидив активного ТБ у выздоровевших индивидов. Основная эпидемиологическая

характеристика, репродуктивное отношение определяется, таким образом, как сумма репродуктивных отношений каждого процесса в отдельности.

$$R = R^{\text{быстр}} + R^{\text{медл}} + R^{\text{рецид}} ;$$

Исследование динамики распространения туберкулеза при отсутствии лечения с помощью своей имитационной модели позволило С.Блоуэр сделать очень важные выводы об особенностях исторического развития данной инфекции:

- эпидемия ТБ имеет чрезвычайно медленную динамику по сравнению с другими заболеваниями (периоды эпидемии исчисляются сотнями лет);
- факторами, повлиявшими на быстрый прогресс заболевания в XVII-XVIII вв. в Европе и в XIX в в Северной Америке были рост населения, урбанизация и индустриализация.

Однако анализ данной модели позволяет сделать выводы о некоторых её недостатках.

Процесс «быстрого» развития инфекции, при котором она принимает активную форму длится до 2 лет. В течении этого времени инфицированные не являются распространителями заболевания, но также не являются и контингентом восприимчивых, так как они уже носители ифекции. Таким образом, в течении этого периода их логично отнести к отдельному компартменту пассивно инфицированных с вероятностью активизации процесса выше чем в существующей группе L;

1.3. Модель распространения туберкулёза с учётом мероприятий по контролю эпидемии.

В работе [30] описана адаптированная к российским условиям модель. В основе данной модели лежит деление моделируемой популяции на 6 групп:

- S(t) – неинфицированные индивиды туберкулезом,
- L(t) – инфицированные индивиды (на латентной стадии),

- $T_n^u(t)$ – невыявленные больные без бактериовыделения (БК-),
- $T_i^u(t)$ – невыявленные больные с выделением микобактерии туберкулеза (МБТ+),
- $T_n^T(t)$ – выявленные больные без выделения микобактерии туберкулеза (МБТ-),
- $T_i^T(t)$ – выявленные больные с выделением микобактерии туберкулеза (МБТ+).

Поведение данной модели описывается системой уравнений(3).

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= f_s(t) - (\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)S; \\
\frac{dL}{dt} &= f_L(t, S, \dots, T_i^T) + (1-p)\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S \\
&+ \gamma_L T_n^U + \gamma_{L0} T_n^T - (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)L; \\
\frac{dT_n^U}{dt} &= f_{nU}(t) + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L \\
&+ \gamma_n T_i^U - (\varphi_n + \gamma_i + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU})T_n^U; \\
\frac{dT_i^U}{dt} &= f_{iU}(t) + \delta_i T_n^U - (\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U; \\
\frac{dT_n^T}{dt} &= f_{nT}(t) + \gamma_{n0} T_i^T + \varphi_n T_n^U - (\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T; \\
\frac{dT_i^T}{dt} &= f_{iT}(t) + \delta_{i0} T_n^T + \varphi_i T_i^U;
\end{aligned} \tag{3}$$

Параметры модели приведены в таблице 1.

Таблице 1 – Параметры модели распространения туберкулёза с учётом мероприятий по контролю эпидемии

параметр	Описание
$f_i(t, \dots)$	скорость притока мигрантов в группу i , $i = S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$; $f_S(t)$ и $f_L(t)$
λ	сила инфекции
M	среднепопуляционная смертность для групп S и L
$\mu n U$	смертность среди невыявленных МБТ- - T_n^U
$\mu i U$	смертность среди невыявленных МБТ+ T_i^U
$\mu n T$	смертность среди невыявленных МБТ- - T_n^T
$\mu i T$	смертность среди невыявленных МБТ+ T_i^T
E	констант скорости миграционного оттока из групп S и L
E_i	констант скорости миграционного оттока из группы больных i , $i = T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$
P	вероятность быстрого прогрессирования болезни
Δ	вероятность эндогенной активации
Δ_i	вероятность развития инфекционных форм болезни
γL	вероятность самоизлечения
Γn	вероятность прекращения выделения микобактерии ТБ
Φ_i	вероятность выявления больных с выделением микобактерии ТБ
Φn	вероятность выявления больных без выделения микобактерии ТБ
$\delta i 0$	вероятность развития инфекционных форм болезни на фоне лечения
$\gamma L 0$	вероятность клинического излечения
$\gamma n 0$	вероятность прекращения бактериовыделения на фоне лечения

1.4. Компартментная модель распространения эпидемии туберкулёза.

В работе [1] предлагается модель распространения туберкулеза, основанная на современных представлениях о естественном течении данного заболевания. Преимуществом данной модели является наличие системы противоэпидемических мероприятий. В модели также не учитывается суперинфицирование, поскольку не существует надёжных методов его выявления.

В результате взаимодействия восприимчивых к ТБ индивидов (компартмент S) с распространителями заболевания, бактериовыделителями, (компартмент T_{a+}) восприимчивые подвергаются постоянному риску заражения. Частота этого заражения (частота заражения) — λ . В данном случае $\lambda = \beta T_{a+}$;

β - коэффициент передачи (частота инфицирования на одного бактериовыделителя).

В предложенной авторами модели естественного течения туберкулеза часть инфицированных (p) в течении 1-2 лет заболевает активным ТБ, т.е. имеют быстрый прогресс инфекции (компартмент I_f). Частота этого процесса — α . Остальные $(1-p)$ остаются пассивно инфицированными на неопределённо долгий период, пока под воздействием внешних или внутренних причин также не заболевают (с частотой γ), т.е. имеют медленный прогресс инфекции (компартмент I_s).

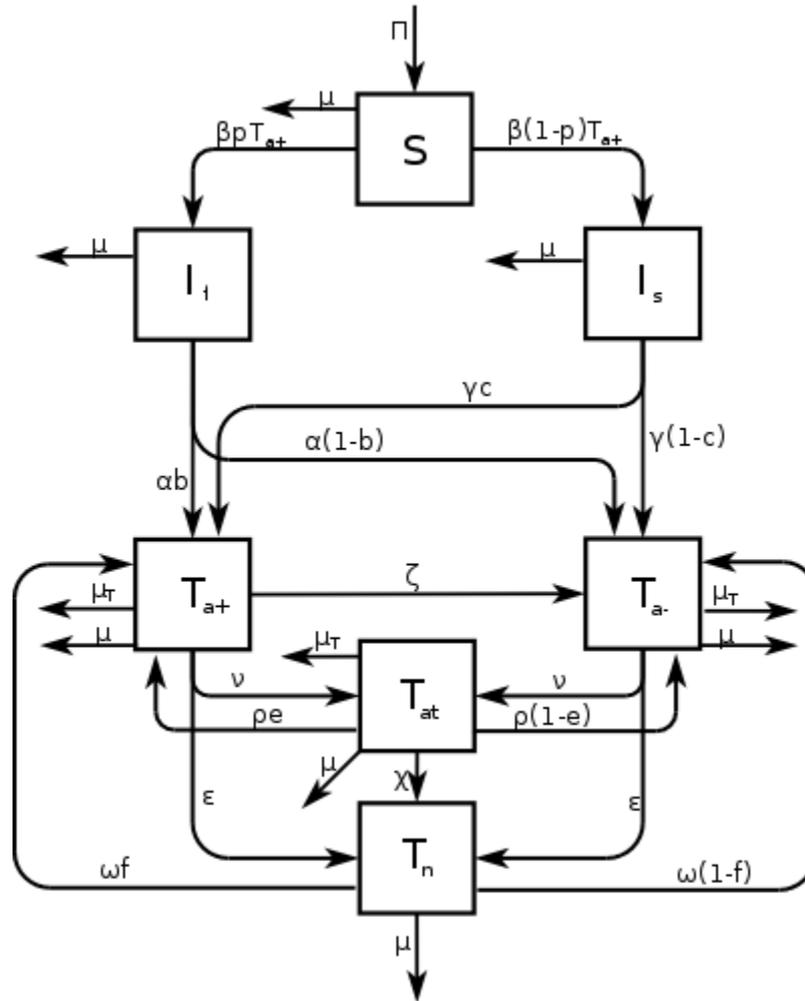


Рисунок 5 - Диаграмма потоков модели распространения туберкулеза [1]

S – восприимчивые к ТБ; I_f – пассивно инфицированные с быстрым прогрессом активного ТБ; I_s – пассивно инфицированные с медленным прогрессом; T_{a+} –больные активным ТБ с МБТ+; T_{a-} – больные с МБТ-; T_{at} – больные, находящиеся под контролем противотуберкулёзного учреждения; T_n – выздоровевшие (неактивный ТБ).

В процессе распространения эпидемии важное значение имеет то факт, что только часть случаев активного ТБ являются бактериовыделителями (компармент T_{a+}). Доли распространителей заболевания среди лиц с быстрым и медленным прогрессом инфекции соответственно b и c . Существует вероятность δ самопроизвольного

прекращения бактериовыделения у больных и перехода их в группу T_a – активный ТБ без бактериовыделения (МБТ-).

Противотуберкулёзная служба осуществляет выявление случаев активного ТБ и контроль над ними, ν – частота выявления. Выявленные и поставленные на диспансерный учёт (ДУ) больные (компармент T_{at}) уже не могут являться распространителями инфекции. Хотя больные, находящиеся под контролем противоэпидемической службы, также могут иметь статус МБТ+ и МБТ-, для развития эпидемического процесса этот фактор не имеет значения, поскольку бактериовыделители можно изолировать от основной массы восприимчивых к заболеванию.

В случае клинического излечения больные переходят в группу неактивного ТБ с частотой τ (группа T_n). Больные, не получающие лечения, также могут естественным образом выздороветь и перейти в T_n с частотой ε . Нередки случаи самовольного прекращения лечения больными с активным ТБ, и частота ρ отражает интенсивность этого явления. Доля e уклоняющихся от лечения возвращается в распространители инфекции, остальные $(1-e)$ имеют статус МБТ-.

У выздоровевших индивидов может происходить процесс рецидива активного ТБ, причём частота рецидива ω отличается от частоты заболевания первичных инфицированных (именно поэтому выздоровевшие переходят в отдельный компармент T_n , а не возвращаются в I_f и I_s). Доля рецидивов активного ТБ МБТ+ - f .

В любом случае происходит естественная убыль членов сообщества с частотой μ , т.е. переход в группу умерших. Больные активным туберкулеза умирают также от этого заболевания с частотой μ_t .

Система уравнений, описывающая модель распространения туберкулеза:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Pi - \beta ST_{a+} - \mu S; \\
\frac{dI_f}{dt} &= \beta p ST_{a+} - (\alpha + \mu) I_f; \\
\frac{dI_s}{dt} &= \beta(1-p) ST_{a+} - (\gamma + \mu) I_s; \\
\frac{dT_{a+}}{dt} &= \alpha b I_f + \gamma c I_s + \rho e T_{at} + \omega f T_n - (\varepsilon + \nu + \zeta + \mu + \mu_t) T_{a+}; \\
\frac{dT_{a-}}{dt} &= \alpha(1-b) I_f + \gamma(1-c) I_s + \zeta T_{a+} + \rho(1-e) T_{at} + \omega(1-f) T_n \\
&\quad - (\varepsilon + \omega + \zeta + \mu + \mu_t) T_{a-}; \\
\frac{dT_{at}}{dt} &= \nu(T_{a+} + T_{a-}) - (\rho + \chi + \mu + \mu_t) T_{at}; \\
\frac{dT_n}{dt} &= \chi T_{at} + \varepsilon(T_{a+} + T_{a-}) - (\omega + \mu) T_n;
\end{aligned} \tag{4}$$

Где, Π - обозначает появление новых индивидов восприимчивых к заболеванию.

Данная модель имеет достаточно простую структуру, однако определение значения её параметров представляет определённую трудность. Часть этих параметров определяется с помощью особенностей заболевания (в данном случае туберкулез), исследуемого сообщества, и их значения можно получить из данных медицинской и социальной статистики. Другие можно определить лишь приблизительно на основе экспертных оценок.

Коэффициент β можно рассчитать соотношением $ЭЧК = \beta\Pi/N$, где ЭЧК - эффективная частота контакта, N - численность сообщества. Поскольку частота смерти по независимым от ТБ причинам на много порядков выше смертности от ТБ, можно считать, что $1/\mu$ - средняя продолжительность

жизни. Остальные параметры получены по данным статистики заболеваемости туберкулеза в Тверской области за 1985 - 2005 гг.

Параметры модели приведены в таблице 2.

Таблице 2 – Параметры компартментной модели распространения эпидемии туберкулёза

Обозначения	Описание	Значение		ЕД. Изм.
		мин	макс	
b	вероятность активного туберкулеза с МБТ+ при условии быстрого развития ТБ процесса у инфицированного	0,4	0,7	
c	частота активного туберкулеза с МБТ+ при условии медленного развития ТБ процесса у инфицированного	0,3	0,5	
e	частота самовольно прекращения лечение больных с МБТ+	0,3	0,5	
f	частота появления больных с МБТ+ среди рецидивов активного ТБ	0,3	0,5	
p	частота инфицирования индивидов, у которых затем наблюдается быстрый прогресс активного ТБ	0,05	0,3	
α	частота развития активного ТБ у инфицированных при условии быстрого развития процесса	0,8	0,95	<i>лет</i> ⁻¹
β	частота передачи инфекции	$2.04 * 10^{-6}$	$8.83 * 10^{-6}$	<i>лет</i> ⁻¹
γ	коэффициент развития активного ТБ у инфицированных медленным развитием процесса	0,0026	0,0053	<i>лет</i> ⁻¹
ε	вероятность прекращения активного ТБ			

	процесса по естественным причинам	0,021	0,086	лет ⁻¹
δ	частота естественного прекращения бактериовыделения у больных активным ТБ	0,086	0,102	лет ⁻¹
ν	частота выявления активного туберкулеза	0,6	0,85	лет ⁻¹
μ	частота смерти по естественным причинам	0,11	0,16	лет ⁻¹
μ_t	частота смерти от туберкулеза	0,06	0,46	лет ⁻¹
Π	скорость появления новых членов сообщества	0,08	0,165	Чел
ρ	частота самовольного прекращения лечения	0,03	0,05	лет ⁻¹
τ	Частота успешного лечения активного туберкулеза	0,171	0,277	лет ⁻¹
ω	частота рецидива активного туберкулеза	0,0007	0,015	лет ⁻¹

1.5. Модель взаимодействия эпидемии ВИЧ и туберкулеза.

В работах [37] и [66] предложена модель, предназначенная для прогнозной оценки динамики и уровня инфицированности и заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных индивидов. В модели носители латентной инфекции туберкулеза можно разделить на группы недавно инфицированных (с большой вероятностью развития болезни, L_f) и давно инфицированных (с маленькой вероятностью развития болезни при условии неинфицированности ВИЧ, L_s), что позволяет моделировать эффект быстрого прогрессирования болезни. Общее количество индивидов в

популяции $N(t)$ считается заданной функцией, поэтому уравнения записываются только для групп L_f , L_s и T (T – группа больных):

$$\frac{dL_f}{dt} = \beta(N(t) - L_f - L_s - T) \frac{T}{N(t)} - (\mu(t) + \delta + \sigma_f + p + A(t))L_f, \quad (5)$$

$$\frac{dL_s}{dt} = pL_f - (\mu(t) + \sigma_s + A(t))L_s, \quad (6)$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L_f + A(t)(L_f + L_s) - (\mu(t) + \mu_T(t) + A(t) + \gamma)T, \quad (7)$$

где функция $A(t)$ выражает воздействие распространения ВИЧ на состояние иммунной системы человека, приводящее к активации туберкулезной инфекции как у индивидов из L_f , так и из L_s . Вид функции $A(t)$ задается так, чтобы решение системы (5)-(7) наилучшим образом описывало динамику заболеваемости туберкулезом на территории США в 1950-2000 годах.

В работе [66] Трэвис Порко (Travis Porco), Питером Смоллом (Peter Small) и Салли Блоуэр была создана и исследована модель воздействия процесса распространения эпидемии ВИЧ на процесс распространения туберкулеза.

Данная модель ВИЧ описывает последовательные переходы между компартментами (группами) : индивид может быть или неинфицированным ВИЧ (нижний индекс $-\theta''$), или иметь одну из четырех стадий ВИЧ по классификации всемирная организация здравоохранения(ВОЗ) (I, II, III, IV) (нижние индексы $-\theta''$ -- $-\theta''$ соответственно). Инфицирование ВИЧ (переход $-\theta'' \rightarrow -\theta''$) осуществляется с удельной скоростью λ_{HIV} , прогрессирование ВИЧ – с удельными скоростями χ_i , $i = 1. . . 3$, индивиды на IV-й стадии ВИЧ подвержены дополнительной смертности μ_A . Данная модель распространения туберкулеза отличается от выше перечисленных тем, что неинфицированные индивиды (S) инфицируются с удельной скоростью λ ($\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} T_j$) и переходят в группу недавно инфицированных индивидов Lr ,

проведя некоторое время t , с вероятностью p переходит в группу быстро развивающих болезнь Lf или с вероятностью $(1-p)$ – в группу носителей латентной инфекции Ls (для больных СПИДом IV стадии принимается $p = 1$, т.е. группа $Ls4$ исключается из модели); индивиды из групп Lf и Ls развивают стадию инфицирования, предшествующую болезни (D), с удельными скоростями δ_f и δ_s соответственно ($\delta_f \gg \delta_s$); находящиеся в группе D с удельной скоростью δ_s переходят в группу больных T , являющихся распространителями инфекции; больные индивиды проходят успешное лечение с удельной скоростью γ или умирают от причин, связанных с туберкулезом, с удельной скоростью μ_T . Кроме того, индивиды из всех групп подвержены смерти от причин, не связанных с туберкулезом, с удельной скоростью μ . Схема модели представлена на Рисунке 6. Динамика перехода индивидов из одного состояния в другое в данной модели задаются набором вероятностей дискретных событий и вычисляются методами Монте-Карло, результаты прогнозирования которого не достаточно точны.

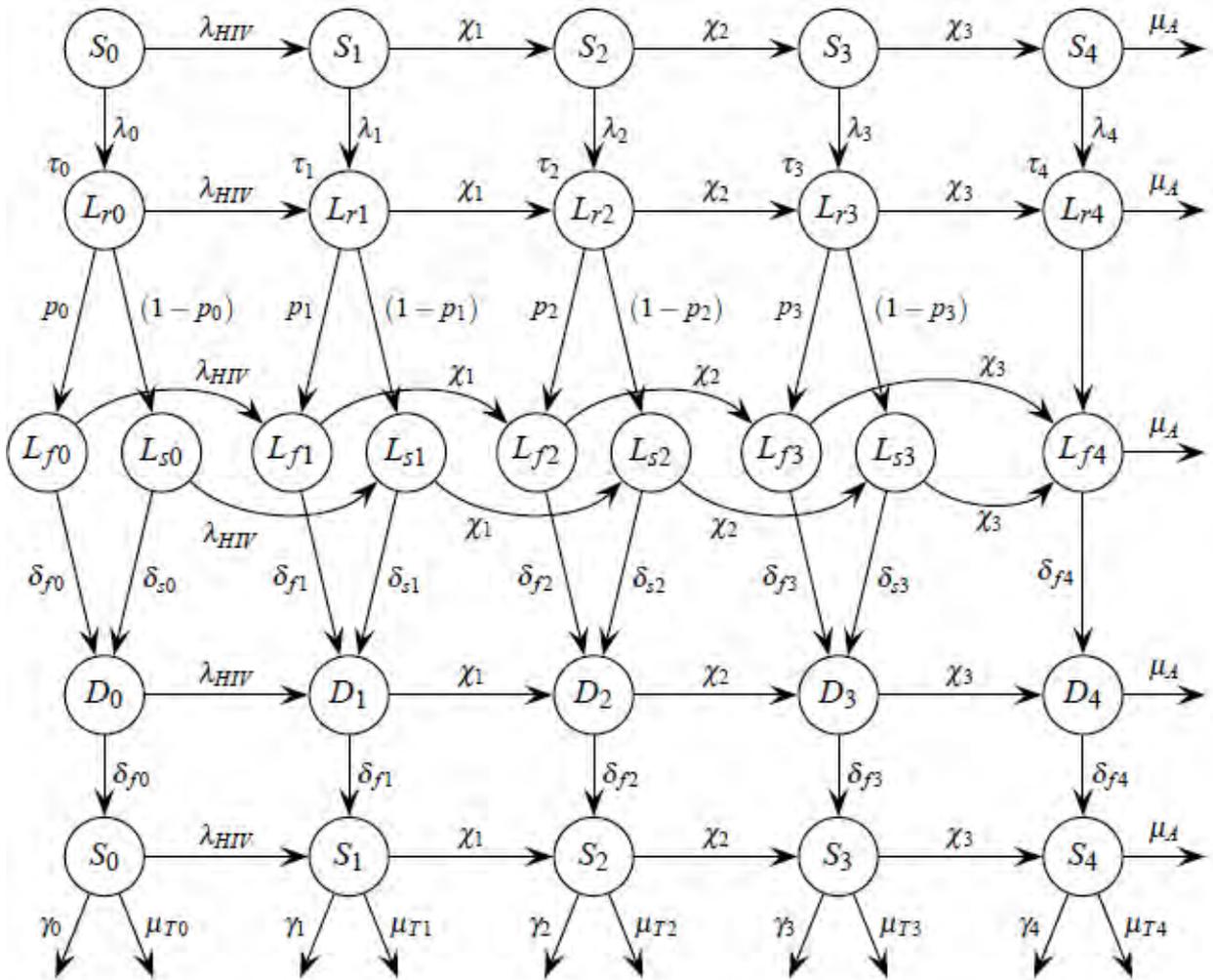


Рисунок 6 - Схема модели коэпидемии туберкулеза и ВИЧ [66].

Данная модель также не учитывает очень важных параметров как потоки рождаемости и фоновой смертности, которые действуют на все группы.

Параметры модели были выбраны на основе литературных данных или в результате отдельного медицинского мониторинга, без каких либо привязки к реальным данным. В работе Трэвиса Порка указаны только величины некоторых параметров; все они приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Некоторые параметры модели коэпидемии туберкулеза и ВИЧ [66]

Параметр	ВИЧ -0	ВИЧ-1	ВИЧ-2	ВИЧ-3	ВИЧ-4
$\delta_s, 1/\text{месяц}$	0,0002133	0,0002133	0,0009	0,04167	2
p	5-10%	5-10%	20%	80%	100%
$\tau, \text{месяц}$	3	3	3	2	?
$1/\delta_f, \text{месяц}$	6	6	6	4	2
$\mu_T, 1/\text{месяц}$	0,0116	0,0116	0,0231	0,4	1
λ	a	a	a	a	a

Результаты количественного моделирования показывают следующее:

- воздействие ВИЧ усиливает силу вспышек туберкулеза как минимум в 2 раза,
- Для борьбы с эпидемией туберкулеза в странах с высокой степенью распространенности ВИЧ нужно воздействовать, сдерживая или снижая распространенность ВИЧ.

1.6 Выводы по разделу. Постановка задачи исследования

Особенностями предложенной авторами модели распространения туберкулеза являются:

- разделение больных на выявленные и невыявленные ,
- различение инфекционных и неинфекционных форм туберкулеза, причем неинфекционный туберкулез считается ранней стадией болезни, предшествующей развитию тяжелых инфекционных стадий,
- излеченные и самоизлечившиеся от туберкулеза приравниваются к носителям латентной инфекции,
- учтен миграционный фактор.

Однако модели, рассматривающие взаимовлияние туберкулеза и ВИЧ имеют ряд недостатков, к ним относятся:

- существующие модели не учитывают таких факторов как рождаемость естественная смертность.
- выбор параметров для моделей осуществлялись на основе литературных данных или в результате отдельного медицинского мониторинга, без каких либо привязки к реальным данным.
- основаны на стохастическом методе Монте-Карло, результаты прогнозирования которого не достаточно точны, что понижает эффективность его применения.

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточно большой опыт конструирования математических моделей динамики эпидемий, в том числе эпидемий туберкулёза. Наиболее перспективными являются компартментные модели системной динамики, поскольку они являются легко адаптируемыми под особенности конкретных заболеваний и при их использовании получены наиболее значительные результаты. В связи с этим разработка модели распространения инфекционных заболеваний на примере туберкулёза-ВИЧ, отвечающим более высоким требованиям, является актуальной.

2 ПРИМЕНЕНИЕ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЭПЕДИМИИ.

2.1 Основные проблемы разработки имитационных моделей.

Имитационное моделирование имеет достаточно широкую область применения, поэтому можно по-разному подходить к классификации решаемых в ней задач. В соответствии с одной из классификаций эта область насчитывает в настоящее время четыре основных вида: *дискретно-событийное* моделирование, моделирование *динамических систем*, *системная динамика* и *агентное* моделирование. Для каждого из этих видов развиваются свои инструментальные средства, упрощающие разработку и анализ этих моделей. Данные виды (за исключением агентного моделирования) базируются на концепциях и парадигмах, которые появились и были зафиксированы в инструментальных пакетах моделирования несколько десятилетий назад и с тех пор не менялись.

Например, моделирование динамических систем применяются для исследования сложных объектов, поведение которых можно описать системами алгебро-дифференциальных уравнений. Инженерным подходом к моделированию таких объектов в 70х годов была сборка блок-схем из решающих блоков аналоговых компьютеров: интеграторов, усилителей и сумматоров, токи и напряжения в которых представляли переменные и параметры моделируемой системы. Этот подход и сейчас является основным в моделировании динамических систем, только решающие блоки являются не аппаратными, а программными. Он реализован, например, в инструментальной среде Simulink. В другой области идея моделирования систем с дискретными событиями, в которых потоки пассивных заявок обрабатываются активными приборами, была сформулирована более 40 лет назад и реализована в среде моделирования GPSS, которая с некоторыми модификациями до сих пор используется для обучения имитационному

моделированию. Еще одним примером является системная динамика. Идея потоковых диаграмм, отражающих причинно-следственные связи в сложной системе, была предложена Дж. Форрестером еще в 1958 году, она реализована в существующих до сих пор на рынке системах моделирования.

В современном мире информационных технологий десятилетие сравнимо с веком прогресса в традиционных технологиях, и удивительно то, что в имитационном моделировании почти без изменения и почти повсеместно применяются идеи и решения 60-х годов прошлого века. Возникшие тогда парадигмы имитационного моделирования зафиксированы в распространяемых на рынке программных продуктах, они не используют появившихся зачительно позже современных достижений информационных технологий, которые привели к революционным изменениям во многих прикладных областях. Поэтому и сейчас разработка имитационных моделей в рамках традиционных парадигм остается непростой задачей. Кроме того, проблемы анализа современных реальных систем часто требуют разработки моделей, не укладывающихся в рамки одной единственной парадигмы моделирования. Например, при моделировании системы с преобладающим дискретным типом событий может потребоваться введение переменных, описывающих непрерывные характеристики среды. В парадигму блочной модели потоков данных совершенно не вписываются дискретно-событийные системы, поэтому, например, в среде Simulink с большим трудом выражаются сущности дискретно-событийных моделей: события и состояния, поведение, управляемое событиями. В рамках обеих этих парадигм невыразимы такие концепции, как активные объекты, взаимодействующие с окружением, что необходимо использовать, например, для моделирования конкуренции компаний на рынке. В системно-динамической модели часто возникает необходимость учета дискретных событий или моделирования индивидуальных свойств объектов из разнородных групп. Подобные требования, выводящие за рамки

традиционных парадигм при построении моделей, требуют использования скриптовых языков, тонких и сложных средств интеграции внешних программных модулей с моделью и т. п., что существенно усложняет разработку моделей в традиционных средах.

Имитационное моделирование в настоящее время реально используется узким кругом профессионалов, которые должны иметь не только глубокие знания в той прикладной области, для которой строится модель, но также глубокие знания в программировании, теории вероятностей и статистике. Учебники и монографии с названием "Имитационное моделирование", изданные даже в последние годы, приводят в качестве примеров первых простейших моделей программы из сотен строк на алгоритмических языках. Например, имитационные модели в [71] представляются как последовательности операторов языка GPSS. Здесь подробно объясняются программные методы организации связанных списков. В [72] как элемент технологии имитационного моделирования описываются даже методы борьбы с переполнением разрядной сетки компьютера при генерации случайных чисел.

В некоторых монографиях, названных "Имитационное моделирование", эта область рассматривается как часть прикладной статистики: в [73], например, излагается теория вероятностей и математическая статистика с формулировкой и доказательством теорем, а монография [71] рассматривает вопросы статистической подготовки входных данных и обработки выходных данных моделей как основные проблемы имитационного моделирования. Реализационные технические вопросы занимают сегодня основное место в обучении имитационному моделированию.

Как следствие, в оценке трудоемкости разработки имитационных моделей книга [72] повторяет оценку Р. Шеннона 30-летней давности [74]: разработка даже простых моделей требует 5—6 месяцев и стоит порядка 30

000 долларов, а сложных — на два порядка больше. Иными словами, трудоемкость построения сложной имитационной модели традиционными методами оценивается в сотню лет.

2.2. Разновидности моделирования

Моделирование в широком смысле – это изучение объектов познания с помощью их моделей; построение и изучение моделей реально существующих предметов, процессов или явлений с целью получения объяснений этих явлений, а также для предсказания явлений, интересующих исследователя.

Исследователь имеет дело с моделью, а не его оригиналом. Классификацию видов моделирования можно проводить по разным признакам: по характеру моделей, по характеру моделируемых объектов, по сферам приложения моделирования. Мы выделим следующие виды моделирования [82-87]:

- информационное (концептуальное) моделирование – процесс описания информации об объекте, с помощью формализованных, неформализованных языков, образно-иллюстративных материалов и фиксированные в реальном материале эти представления и факты;
- эстетическое моделирование – процесс описания информации и объектов и явлений через ощущения и восприятия человека посредством живописи, декоративно-прикладного искусства и музыки;
- физическое моделирование – процесс разработки, конструирование натуральных, физических, аналоговых или масштабных моделей объектов и исследование свойств и картины поведения объекта и реальных явлений на этих моделях;
- математическое (аналитическое и имитационное) моделирование;
- компьютерное моделирование.

В узком содержательном смысле, под моделированием мы будем понимать ряд процессов:

- процесс описания или формализации объекта-оригинала, преследующей целью – создание аналога (модели), адекватного объекту;
- процесс конструирования или проектирования объекта или его модели;
- изменение существующей модели в целях создания другой модели, более адекватной объекту-оригиналу;
- процесс проведения эксперимента на модели в целях: прогнозирования и выяснения картины возможного поведения объекта-оригинала; для изучения различных характеристик и свойств объекта.

Рассмотрим более подробно виды математического и компьютерного моделирования. Математическое моделирование подразделяется на аналитическое и имитационное.

Аналитическое моделирование. Под аналитическим моделированием мы будем понимать процесс формализации реального объекта и нахождение его решения в аналитических функциях.

Модель, сформулированная на языке математики, физики, химии или другой науки с помощью системы специализированных символов с точными правилами сочетаемости, называется аналитической моделью, чаще всего они представляются в виде формул, неравенств, линейных и нелинейных уравнений, в том числе дифференциальных и интегро-дифференциальных уравнений и их комбинаций.

Специалисты, занимающиеся математическим моделированием, исследование объекта или явления обычно начинают с поиска возможных аналитических решений упрощенной математической модели, используя различные приближения, т.е. на самом деле решают упрощенную задачу (модель).

Полученные аналитические решения для упрощенной модели удовлетворительно характеризует суть явлений. Аналитические решения позволяют понять и наглядно представить основные закономерности,

особенно при изучении нового явления или процесса.

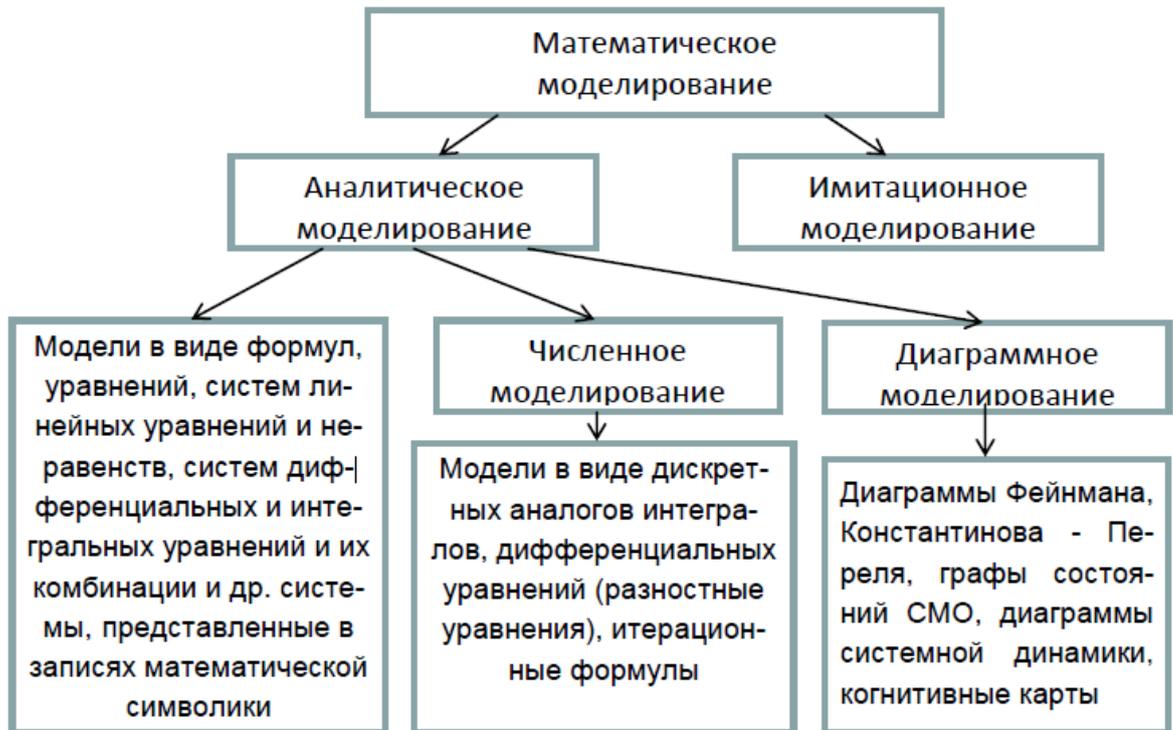


Рисунок 7 - Виды математического моделирования

Однако возможности нахождения аналитического решения при исследовании непростых моделей ограничены, поэтому решения часто строятся в виде алгебраических итерационных формул. Итерационные модели, представленные в виде алгебраических уравнений, можно решать приближенно, используя численные методы.

Процедуру построения математической модели какого-либо реального явления или процесса и нахождение численного решения с помощью итерационных формул часто называют численным моделированием.

Теорию аналитического моделирования реальных процессов и технологии разработки компьютерных моделей можно изучать по книгам [82-86,88-94].

Компьютерное моделирование – это применение компьютерных технологий решения математических моделей на электронно-вычислительных машинах.

Появление компьютеров позволило ускорить процесс нахождения решения математических моделей. Аналитические, численные и другие методы реализованы на ЭВМ. Были разработаны множество компьютерных технологий моделирования. Это технологии моделирования на языках программирования, в системах компьютерной математики и схмотехнического моделирования. С помощью этих технологий создаются компьютерные вычислительные установки. Компьютерная имитация позволяет исследовать модель, как в определенные моменты времени, так и в течение продолжительных периодов времени. Для нахождения решений (характеристик) при моделировании требуется его многократное воспроизведение с последующей обработкой, чаще всего с помощью компьютерных средств визуализации. В результате использования этих технологий мы получаем «компьютерное решение» рассматриваемой задачи.

Имитационное моделирование. В связи со стремительным развитием информационных и компьютерных технологий возможности моделирования реальных объектов расширились. Появились новые методы и технологии, позволяющие моделировать сложные объекты и процессы в промышленности, здравоохранении, в экономических и социальных системах, в науке и других сферах. Появление новых систем (пакетов) моделирования привело к созданию нового типа компьютерных моделей – «имитационных моделей».

Под имитационным моделированием понимается *«разработка модели системы в виде программы для компьютера и проведение экспериментов с программой, вместо проведения экспериментов с реальной системой или объектом».*

Имитационное моделирование применяется, когда невозможно построить аналитическую модель системы, учитывающую причинные связи, последствие, нелинейности, стохастические переменные, когда необходимо имитировать поведение системы во времени, рассматривая различные

возможные сценарии ее развития при изменении внешних и внутренних условий.

Таким образом, имитационное моделирование – это высокоуровневая информационная технология с применением компьютеров и чаще всего используется при моделировании сложных систем и написано достаточное количество работ по разным подходам и точки зрения к имитационному моделированию [71, 95-121].

Появление новых современных программных продуктов существенно снижает требования к разработчику модели, и открывают для специалистов широкого профиля, не обладающих навыками программирования, возможность разработки моделей, в том числе и для достаточно сложных систем. В то же время увеличивает требования к постановщику задач. Вышесказанное предопределяет чрезвычайно широкие возможности по применению методов имитационного моделирования при изучении социальных явлений, образовательной деятельности, при обучении управленческих кадров и т.д. специалистами в этих отраслях. Однако существуют другая опасность в разработке и интерпретации результатов имитационных моделей сложных систем. Речь идет о разработке плохих и уродливых моделей [97].

Модель представляет собой упрощенное отображение реальности – это менее детальное, менее сложное, менее подробное воспроизведение реально существующего объекта, системы или феномена, процесса. При этом, когда мы говорим о моделировании социальных феноменов, модель представляет не просто упрощение реальности, а отображение реальности через призму определенного теоретического подхода, или мнения эксперта.

Имитационное моделирование условно может быть представлено различными разновидностями или направлениями, соответственно имеющими свои методологии (Рисунок 8). Рассмотрим эти направления:

Статистическое моделирование является разновидностью имитационного моделирования. Изначально оно появилось в теории случайных процессов и математической статистике как способ вычисления статистических характеристик случайных процессов путем многократного воспроизведения течения процесса с помощью модели этого процесса [98, 122-124]. Этот подход к исследованию реального процесса был назван методом статистических испытаний (методом Монте-Карло). Модели здесь строятся для явлений и систем объектов, входы и (или) функциональные соотношения между различными компонентами которой содержат элементы случайности или полностью случайных процессов, подчиняющиеся вероятностным законам.



Рисунок 8 - Разновидности имитационного моделирования

Реализация решения вероятностной модели реального объекта осуществляется на ЭВМ. Машинная имитация позволяет исследовать модель, как в определенные моменты времени, так и в течение продолжительных периодов времени. Для нахождения устойчивых решений (характеристик) при численном статистическом моделировании требуется его многократное

воспроизведение с последующей статистической обработкой. Здесь проводится имитация воздействия многочисленных случайных факторов на различные элементы модели. Каждое воздействие на процесс в модели представляется в виде «розыгрыша» случайного явления с помощью процедуры, дающей случайный результат. Множество таких реализаций в ходе одного варианта имитации дает одну реализацию (историю) процесса. Затем вычисляются средние статистические характеристики по многим историям [99, 122, 85, 123].

Статистическое моделирование в зависимости от области применения подразделяется на несколько направлений (Рисунок.2.3).

Вероятностное моделирование (методы Монте-Карло) это направление развивается как способ решения математических задач – вычисление интегралов, решение систем линейных уравнений, решение дифференциальных уравнений.

Вероятностно-имитационное моделирование – применение теории вероятностей и методов Монте-Карло для построения имитационных моделей в молекулярной, статистической, квантовой, нейтронной физике, геофизике, газовой динамике, химической кинетике, в передаче и защите информации,

в моделях массового обслуживания, финансовой математики, математической биологии и др.

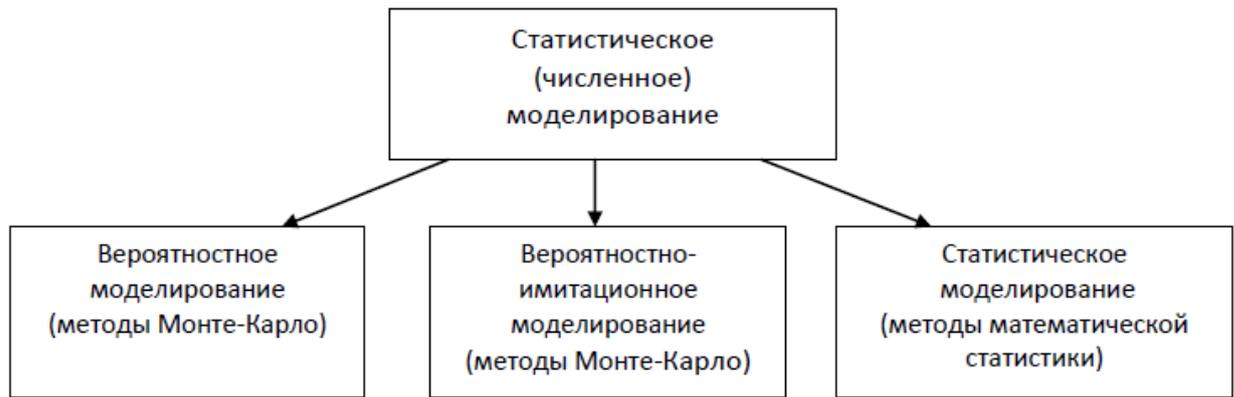


Рисунок 9 - Классификация видов статистического моделирования по типу решаемых задач

Статистическое моделирование представляет собой применение математической статистики для статистического оценивания и прогнозирования, корреляционно-регрессионного и многомерного статистического анализа, оптимизации систем, определения экстремума функций большого числа переменных и др. в различных отраслях производства и науки.

В экономических и социальных науках чаще всего используется статистическое моделирование. Здесь при разработке модели решаются задачи формализации экспертного знания и различных теоретических концепций, при разработке модели максимально исчерпывающе описываются положения теоретической концепции или результаты экспертного анализа. Сама по себе подобная формализация является важным результатом, и моделирование в этом свете может рассматриваться в качестве своеобразного формального языка и выступать в качестве определенного аналога математики для естественных наук. Результатом применения статистического моделирования является возможность проведения прогноза. Одним из наиболее ценных приложений имитационного моделирования является прогнозирование.

Динамические системы. Под *динамической системой* понимается любой объект, процесс или явление, для которого однозначно определено

понятие состояния как совокупности некоторых величин и задан закон, который описывает изменение начального состояния с течением времени, двигающуюся в пространстве и изменяющуюся во времени. Динамическими объектами могут быть механические, производственные, физические, химические, биологические объекты, вычислительные процессы и др.

Динамические системы можно описать различными способами: дифференциальными уравнениями, дискретными отображениями, марковскими цепями, графическими образами и др. Они классифицируются в зависимости от вида оператора отображения и структуры фазового пространства. Различают линейные и нелинейные, непрерывные и дискретные операторы в соответствии определяются системы линейные и нелинейные, системы с *дискретным* временем и системы с *непрерывным* временем.

В основе методологии *моделирования динамических систем* и построения объектно-ориентированных моделей в технических системах лежит агрегативный подход, который был заложен в 1960-70-х годах гениальным советским ученым Н.П.Бусленко, здесь сложная система представлялась в виде агрегата (черного ящика), имеющего множество входных и выходных сигналов и воздействующих управляющих сигналов. Математически агрегат задается совокупностью множеств T , X , G , U , Z и случайными операторами H и G , где T – множество моментов времени, X , G , U – множества входных, управляющих выходных сигналов агрегата, H и G операторы переходов и выхода. Этот подход широко используется при исследовании сложных индивидуальных управленческих систем, к которым относятся АСУ[95, 125, 126]. Агрегативные системы позволяют описать широкий круг объектов исследования с отображением системного характера этих сложных объектов, с возможностью расчленения сложной системы на конечное число подсистем, с сохранением связей между ними и взаимодействия частей. В теории автоматического управления основным

объектом изучения являются системы управления сложными динамическими (техническими) объектами и ее элементами. Математические модели систем автоматического управления и ее элементов представляются в виде уравнений динамики (движения), которые записываются либо в форме дифференциальных, интегральных и разностных уравнений, либо в виде уравнений «вход-выход» (в общем случае матричных уравнений) в пространстве состояний, благодаря которому они нашли широкое применение в инженерной практике. Описание динамических систем и элементов в пространстве состояний позволяет легко перейти к уравнениям для моделирования на ЭВМ, а также провести моделирование систем автоматического управления в виде структурных схем с помощью аппарата передаточных функций и динамических звеньев [126-128]. Для моделирования динамических систем используются так называемые среды схемотехнического моделирования: VISSIM, SIMULINK+MATLAB, PowerSim, Multisim, LabView, Easy5, MvStudium и др.

Дискретно-событийное моделирование основано Дж. Гордону. В начале 1960-х он спроектировал и реализовал на IBM систему дискретно-событийного программирования GPSS (Global Purpose Simulation System). Основным объектом в этой системе является пассивный транзакт (заявка на обслуживание), который может определенным образом представлять собой работников, клиентов, покупателей, детали, сырье, документы, сигналы и т. п. «Перемещаясь» по модели, транзакты становятся в очереди к одноканальным и многоканальным устройствам, захватывают и освобождают эти устройства, расщепляются, уничтожаются и т. д. Таким образом, дискретно-событийную модель можно рассматривать как глобальную схему обслуживания заявок. Аналитические результаты для большого количества частных случаев таких моделей рассматриваются в теории массового обслуживания.

Этот подход используется для описания функционирования системы (процесса) из одного состояния в другое дискретным образом в виде события. Подход к построению имитационных моделей, предлагающий аппроксимировать реальные процессы такими событиями, и называется "дискретно-событийным" моделированием (discrete event modeling) [96, 101-102, 115]. Этот вид моделирования чаще всего используется для производственных процессов, где динамика системы может быть представлена как последовательность операций («процессное моделирование»). Данный подход широко применяется в теории массового обслуживания, который изучает широкий класс случайных процессов в системах распространения информации, информационно-коммуникативных системах (компьютеры, интернет, связь и т.д.) и в различных отраслях массового обслуживания (железнодорожный, автомобильный транспорт, аэропорты, поликлиники, санаторные и лечебные учреждения, любые торговые предприятия, сферы обслуживания и др.) [102, 107, 116].

Системная динамика – вид моделирования, где исследуемая система строится в виде графических диаграмм причинных связей и влияний одних параметров на другие во времени, а затем созданная на основе этих диаграмм модель имитируется с помощью ЭВМ [129]. Данный метод используется для анализа сложных систем с нелинейными обратными связями [130-140]. По сути, такая разновидность моделирования лучше всех помогает понять суть происходящего выявления причинно-следственных связей между объектами и явлениями. С помощью системной динамики строят модели общества, мировой динамики, развития города, бизнес-процессов, динамики популяции, модели производства, экологии и развития эпидемии и другие [133, 129]. Системная динамика имитационного моделирования благодаря своим методам и инструментам позволяет понять структуру и динамику сложных систем. Также моделирования системной динамики применяются для создания точных компьютерных моделей сложных систем для

дальнейшего использования с целью проектирования более эффективной организации и политики взаимоотношений с данной системой.

Системная динамика в основном используется в долгосрочных, стратегических моделях и принимает высокий уровень абстракции. Люди, продукты, события и другие дискретные элементы представлены в моделях Системной Динамики не как отдельные элементы, а как система в целом.

Агентное моделирование (agent-based model (ABM)) – разновидность имитационного моделирования, современный метод, позволяющий исследовать работу децентрализованных агентов и то, как такое поведение определяет поведение всей системы в целом [104, 106, 71].

В отличие от системной динамики аналитик определяет поведение агентов на индивидуальном уровне, а глобальное поведение возникает как результат деятельности множества агентов (моделирование «снизу вверх»). Ингредиенты агентного моделирования.

Агент – это некая сущность, обладающая активностью, автономным поведением, может принимать решения в соответствии с некоторым набором правил, взаимодействовать с окружением, а также самостоятельно изменяться. Агентами могут быть: люди (потребители, жители, работники пациенты, доктора, клиенты, солдаты и др.); транспорт, оборудование (автомобили, краны, самолёты, вагоны, станки, ...); нематериальные вещи (проекты, продукты, инновации, идеи, инвестиции...); организации (компании, политические партии, страны, ...).

Среда – пространство, в котором находятся агенты, характеризуемая своими состояниями и факторами, агенты находятся в определенном месте этого пространства, с возможностью ориентирования и передвижения в данном пространстве;

Правила взаимодействия – законы взаимодействия агентов в окружающей среде, с процедурами принятия решения и выбора стратегии при очередном шаге взаимодействия.

Задача имитационного моделирования при агентном подходе заключается в определении характеристик состояния агентов и среды, изучения поведения агентов при различных ситуациях взаимодействия и изменяющихся состояниях среды.

Через изучение поведения множества агентов в некотором пространстве согласно некоторым правилам взаимодействия, прогнозирование поведения системы в целом.

Цель создания агентных моделей — получить представление об этих глобальных правилах, общем поведении системы, исходя из предположений об индивидуальном, частном поведении ее отдельных активных объектов и взаимодействии этих объектов в системе.

Агентный подход позволяет исследовать задачи коллективного взаимодействия, эффективно решать задачи прогнозирования. Агентные системы позволяют исследовать процессы самоорганизации, дают возможность естественного описания сложных систем, обладают высокой гибкостью [134].

2.3. Классификация систем компьютерного моделирования

Имитационная модель представляется в виде компьютерной программы, компьютерной установки, которая описывает структуру и воспроизводит поведение реальной системы во времени. Имитационная модель позволяет получать подробную статистику о различных аспектах функционирования системы в зависимости от входных данных.

Имитационные модели могут создаваться в виде программ технологией прямого программирования, а также с помощью систем компьютерного моделирования, представленных на рисунке 10.

В системах компьютерной математики, технического и имитационного моделирования предусмотрены возможности создания статистических (метод монте-карло) имитационных моделей (генераторы случайных чисел,

генераторы случайных величин, распределений и т.д.) и компьютерных имитационных моделей сложных систем.

В настоящее время идет стремительное развитие направления разработки инструментальных средств имитационного моделирования (ИСИМ) целенаправленно поддерживающих те или иные методологии и направления имитационного моделирования сложных систем (ИМСС):

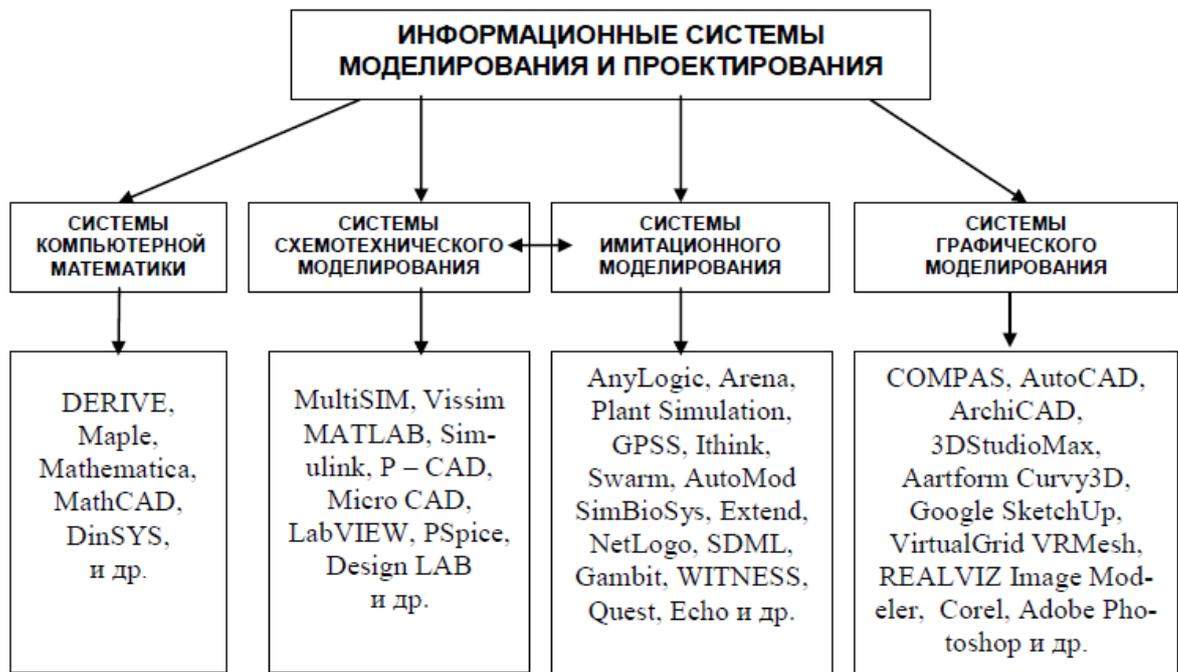


Рисунок 10 - Условная классификация информационных систем по типу решаемых задач

- AnyLogic — программного обеспечения для имитационного моделирования сложных систем и процессов, позволяющего поддерживать на правление агентного моделирования, дискретно-событийного моделирования и разработки моделей системной динамики (разрабатывается российской компанией (англ. XJ Technologies) «Экс Джей Текнолоджис»);
- GPSS (англ. General Purpose Simulation System — общецелевой системы моделирования) — языка объектно-ориентированного программирования, используемого для имитационного моделирования

систем массового обслуживания, различных информационных процессов и разработки имитационных моделей в сети интернет;

- Arena – разрабатываемого компанией Systems Modeling Corporation программного обеспечения для имитационного моделирования, позволяющего создавать подвижные компьютерные модели, используя которые можно адекватно представить очень многие реальные системы;
- Plant Simulation — программной среды имитационного моделирования систем и процессов, предназначенного для оптимизации материалопотоков, загрузки ресурсов, логистики и метода управления для всех уровней планирования от целого производства и сети производств до отдельных линий и участков;
- SimBioSys: C++ – оболочки агентно-базового эволюционного моделирования в биологических и общественных науках;
- системы моделирования SWARM и его расширения MAML (MultiAgent Modelling Language) для моделирования искусственного мира;
- пакетов Ascape(Agent Landscape) и RePast (Recursive Porous Agent Simulation Toolkit), написанных на платформе языка Java, для поддержки агентно-базового моделирования;
- NetLogo и MIMOSE (Micro- and Multilevel Modelling Software) информационных систем, предназначенных для создания имитационных моделей и технологий моделирования в общественных науках;
- SPSS, Statistica, PilGrim, Z-Tree – систем статистического моделирования для исследования экономических, педагогических и психологических явлений и процессов.

Перечень программного обеспечения и инструментальных средств имитационного моделирования можно посмотреть на сайте

<http://dic.academic.ru/dic.nsf>, а также сайте Национального общества имитационного моделирования: www.simulation.su.

В отрасли имитационного моделирования реальных объектов условно выделяются четыре основных вида: *дискретно-событийное* моделирование, моделирование *динамических систем*, *системная динамика* и *агентное* моделирование.. В таблице 2.1 приведены языки и средства автоматизации имитационного моделирования, которые однозначно, а некоторые условно можно отнести к соответствующим подходам (методологиям) имитационного моделирования.

Как видно из таблицы систем имитационного моделирования достаточно много, однако, не все перечисленные программные продукты доступны для использования. Многие программные продукты, представленные в таблице 4, по автоматизации имитационного моделирования не используются в России.

Это связано с тем, что отсутствуют представительства разработчиков этих систем имитационного моделирования или большинство из представленных инструментальных средств являются коммерческими и недоступны по причине дороговизны продукта как для университетов, так и для коммерческих ИТ – компаний занимающихся имитационными исследованиями.

Наиболее широко используемые зарубежные системы имитационного моделирования в России: Arena (www.interface.ru), GPSS World (www.gpss.ru), платформа ARIS (www.softwareag.com/ru), VISSIM, VISUM (www.ptvvision.ru), Quest Delmia Solution (www.3ds.com) и др.; свободно распространяемые и студенческие продукты имитационного моделирования Simplex3, Plant Simulation и др.

Таблица 4 - Инструментальные средства имитационного моделирования

Динамические Системы	Системная Динамика	Дискретное событийное моделирование	Агентное Моделирование
Dynamo, PowerSim, MIMIC, АРТОНMIDAS, РАСТОЛУС, CSSL, СЛАМ, GASP, НЕДИС, МИКС, MATLAB+Simulink, MultisimVisSim, LabView, Easy5, MvStudium и др.	AnyLogic, Arena, SimBioSys, eMPlant, Tecnomatix, Plant Simulation, SimuLab, VenSim, PowerSim, Pilgrim, Dynamo, Stella, Ithink и др.	AnyLogic, Arena, Extend, PowerSim Studio, Witness, ProModel, Pilgrim, Taylor Simulation, GPSS, SimScript, Quest, SIMULA, SIMUL8, Modelling, SimProcess, AutoMod, Enterprise Dynamics, FlexSim и др.	AnyLogic, Swarm+MAML, SimAgent, SimBioSys, C++, Java, AgentSpeak, Oz, TeleScript, RePast, NetLogo, Ascape, Mason и др.

Системная динамика и дискретно-событийное моделирование – традиционные устоявшиеся подходы, агентное моделирование – относительно новый подход. Подход динамического моделирования позволяет увидеть поведение модели во времени при движении в прошлое (для получения исторического результата) и в будущее (для выявления возможных исходов). При изменении параметров модели можно наблюдать причины успеха или неудачи, находить оптимальные решения. Математически, системная динамика и динамические системы оперируют в основном с непрерывными во времени процессами, тогда как дискретно-событийное и агентное моделирование – в основном с дискретными.

Для разработки моделей сложных систем по данным подходам используются среды имитационного моделирования, разработанные в России: AnyLogic (www.anylogic.ru), Pilgrim (www.mfpa.ru), Rand Model

Designer (www.mvstudium.com), расширенный редактор GPSS (www.elina-computer.ru) и др.

2.4. Сравнительный анализ статических и динамических характеристик системно-динамического и агентного моделирования

Одним из основных приложений методов имитационного моделирования является прогнозирование распространения эпидемических процессов. В этой области находят применение системно-динамический и агентный подходы.

Целью агентного моделирования является получение представления об этих глобальных правилах, общем поведении системы, исходя из предположений об индивидуальном, частном поведении ее отдельных активных объектов и взаимодействии этих объектов в системе [1,2].

Исследование сравнения характеристик и свойств агентных и системно-динамических моделей распространения эпидемических заболеваний необходимо для совместного их применения для прогнозирования динамики эпидемических систем, поскольку они дополняют друг друга.

В среде имитационного моделирования Anylogic версии 5 рассмотрено две реализации простой SEIR модели распространения эпидемического заболевания (на примере гриппа) [81].

Системно-динамическая структура SEIR модели распространения гриппа 5 представлена на рисунке 10. [3].

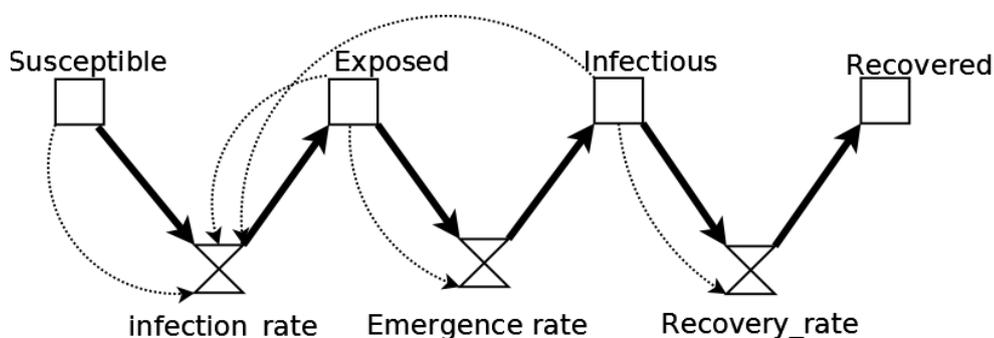


Рисунок 11 - Системно-динамическая структура модели распространения эпидемии

В модели обозначены:

- Susceptible (S) - здоровые индивиды, восприимчивые к гриппу.
- Exposed (E) - индивиды, заболевание у которых находится в инкубационном периоде.
- Infectious (I) - число больных гриппом.
- Recovered (R) - переболевшие гриппом индивиды, более к нему не восприимчивые.
- infection_rate (β) - доля заразных больных в единицу времени среди инфицированных индивидов.
- Emergence rate (μ) - доля инфицированных гриппом в единицу времени среди восприимчивых индивидов.
- N - общее число индивидов.
- c – частота контакта индивидов.
- e - вероятность контакта с инфицированным человеком.
- i - вероятность контакта с заразным человеком.
- σ - вероятность инфекции в E-периоде.
- φ - вероятность инфекции в I-периоде;
- τ - среднее время инкубации.
- T - средняя продолжительность гриппа.

Динамика модели, структура описывается следующей системой алгебро-дифференциальных уравнений(2.1):

$$\frac{d(S)}{dt} = -\beta \ ;$$

$$\frac{d(E)}{dt} = \beta - \mu \ ;$$

$$\frac{d(I)}{dt} = \mu - \alpha \quad ;$$

$$\frac{d(R)}{dt} = \alpha \quad ; \tag{8}$$

$$\beta = \frac{S}{N * c * (E * e * v + I * i)} \quad ;$$

$$\mu = \frac{E}{\tau} \quad ;$$

$$\alpha = \frac{I}{T} \quad .$$

Начальные значения параметров эксперимента:

$N = 1000$; $S = N - 1$; $E = 1$; $c = 5$; $e = 0.8$; $i = 0.25$; $\sigma = 0.05$; $\varphi = 0.06$;
 $\tau = 15$; $T = 15$.

В начале эксперимента инфицированным является только один индивид . Если восприимчивый (S) индивид подвергается инфекции (E) , то он с вероятностью φ становится инфицированным. Через определённое время τ он переходит из группы инфицированных (E) в группу инфекционных больных (I), а через время T после прохождения лечения переходит в группу здоровых (R).

На рисунке 12 представлен граф переходов для агентной SEIR модели распространения гриппа.

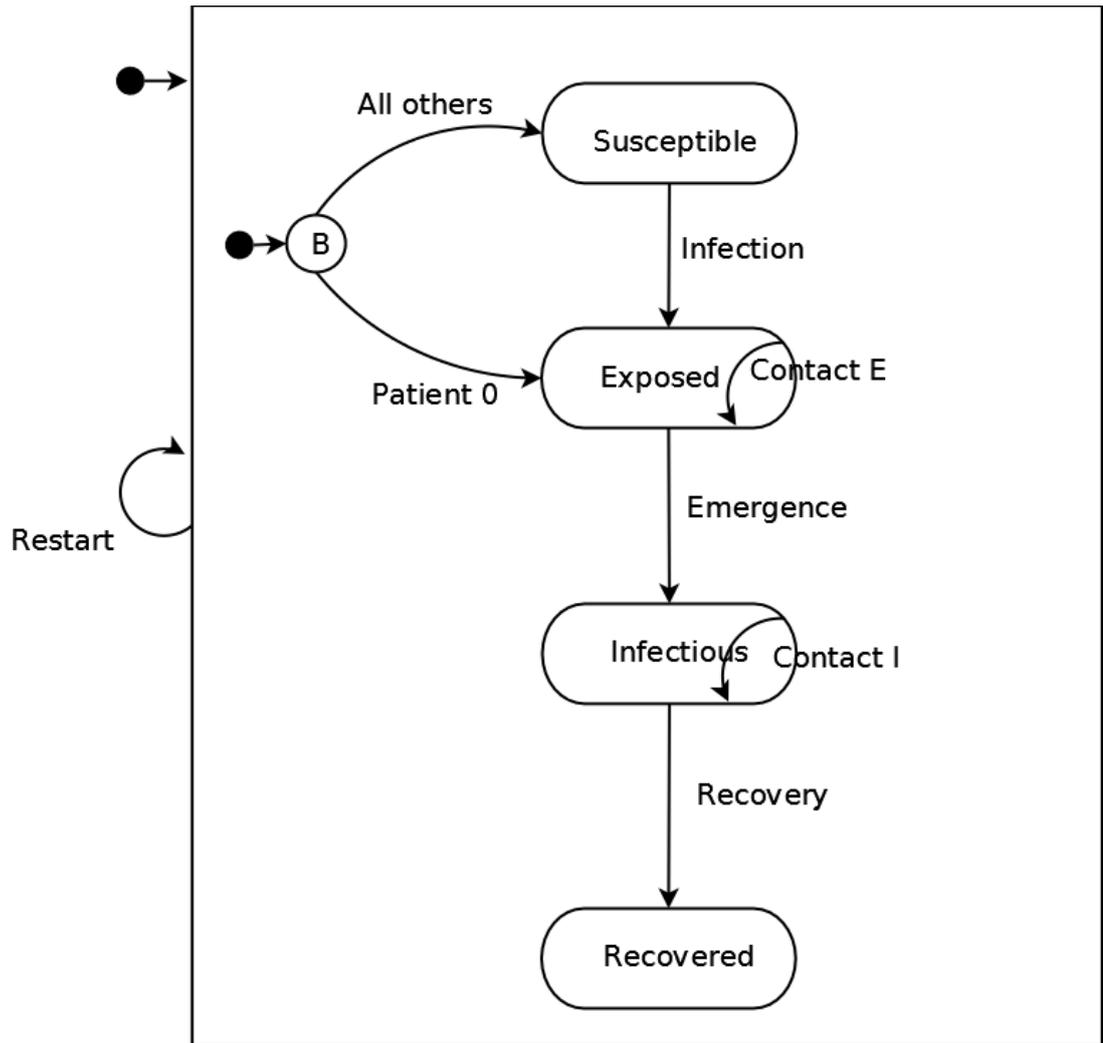


Рисунок 12 - Граф переходов для агентной SEIR модели распространения гриппа

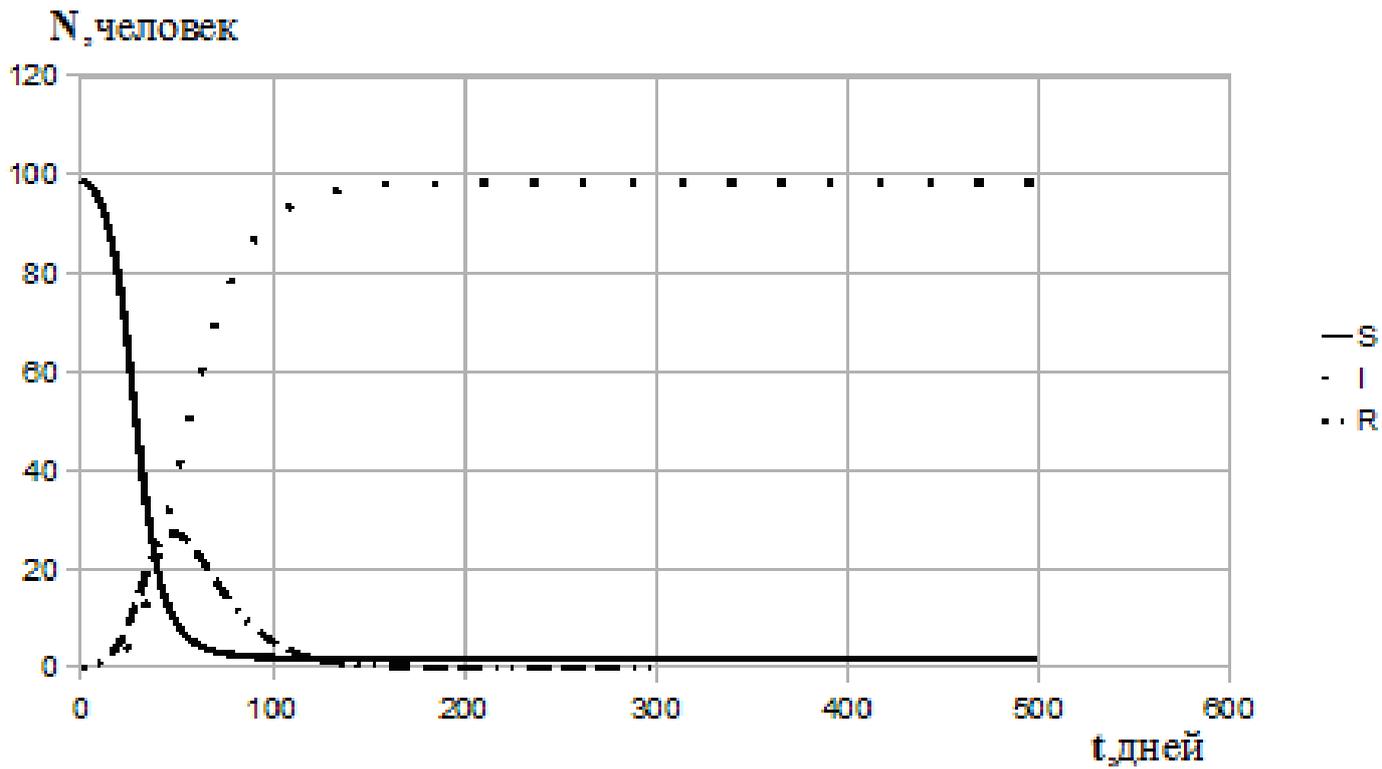


Рисунок 13 - Результаты эксперимента с СД-моделью при $N=100$

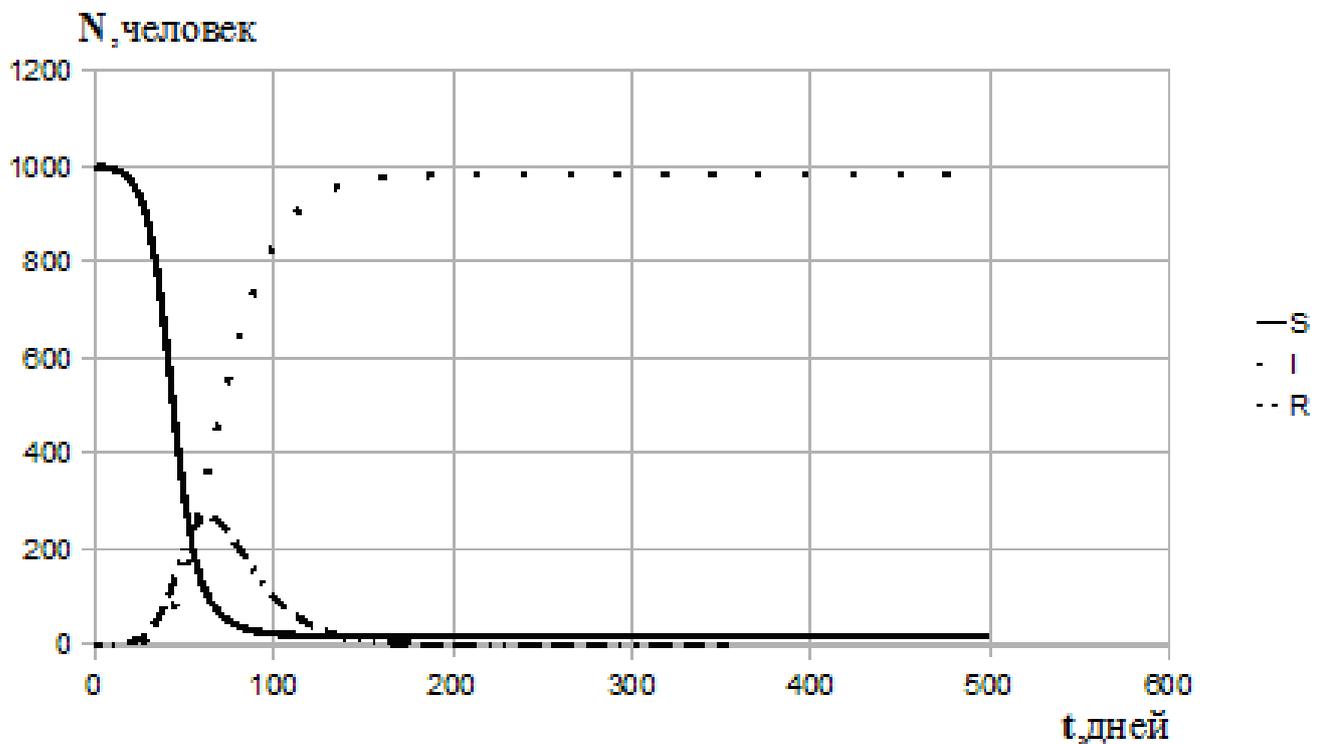


Рисунок 14 - Результаты эксперимента с СД-моделью при $N=1000$

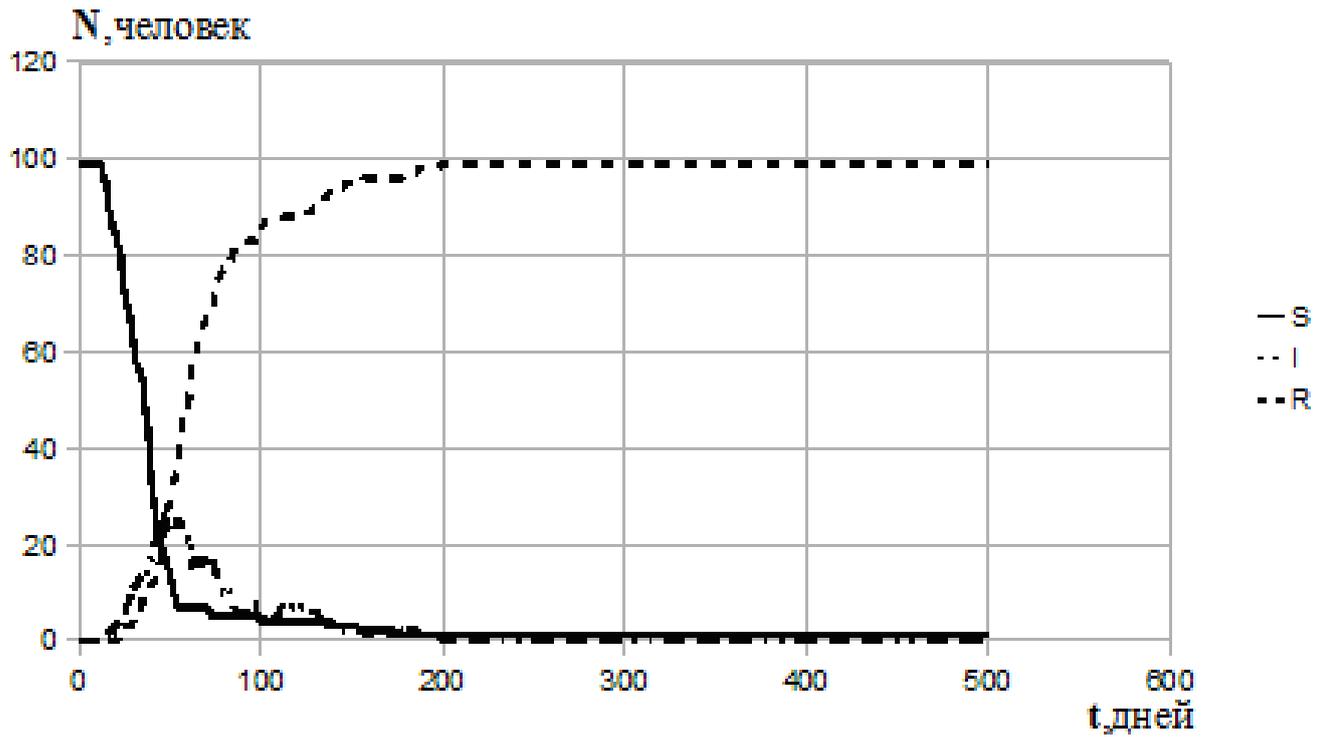


Рисунок 15 - Результаты эксперимента с агентной моделью при $N=100$

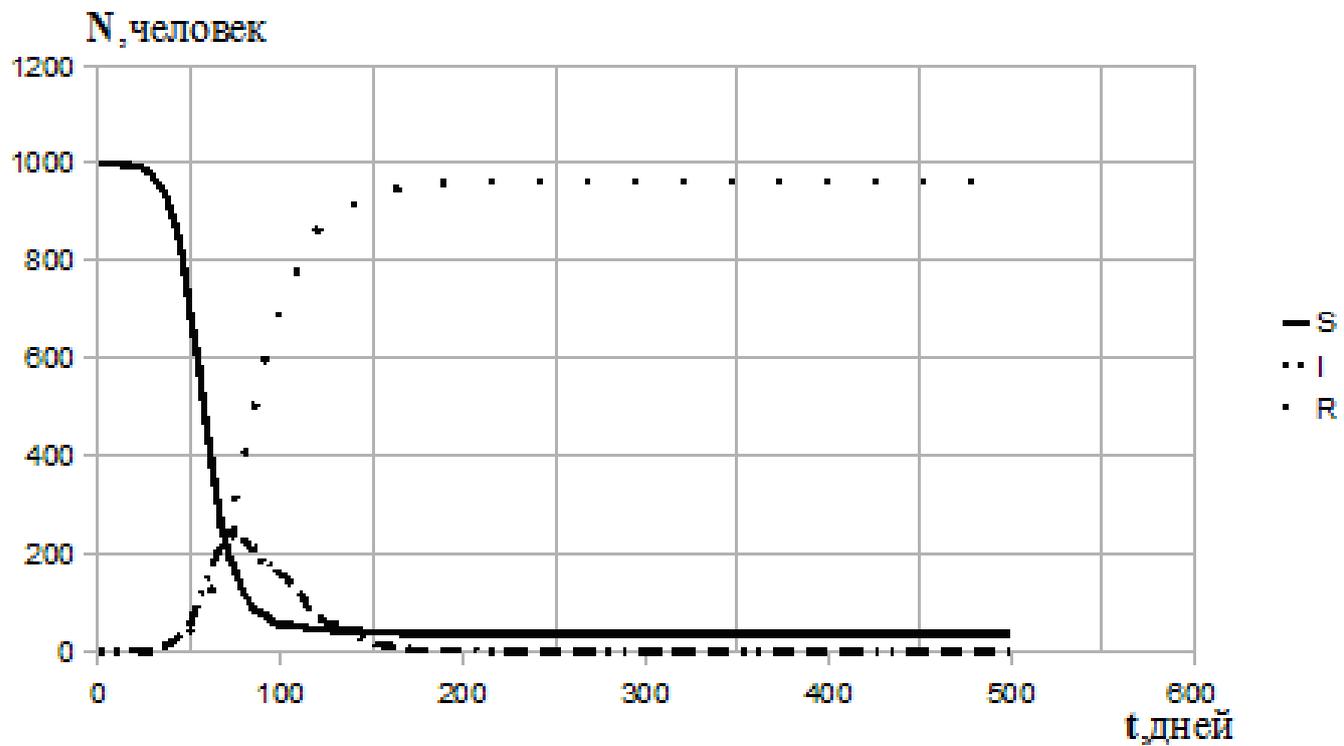


Рисунок 16 - Результаты эксперимента с агентной моделью при $N=1000$

На рисунках 13 и 14 представлены результаты распространения гриппа на основе системно-динамического подхода, при числе людей 100 и 1000 соответственно.

Результаты распространения гриппа на основе агентного подхода, при числе людей 100 и 1000 соответственно представлены на рисунках 15 и 16.

Таким образом, результаты сравнения динамических и статических характеристик агентного и системно-динамического модели распространения эпидемического заболевания – гриппа, показали то, что с увеличением числа агентов поведение агентной модели приближается к аналогичной системно-динамической. Однако при этом возрастают требования к вычислительным мощностям, обслуживающим эксперименты с моделью, что делает актуальными разработки в области высокопроизводительных реализаций агентных имитационных моделей.

Отсюда можно сделать вывод о возможности применения системно-динамического подхода к построению моделей сложных процессов и к созданию имитационной модели распространения заболеваний.

2.5. Выводы по разделу

Исследование сравнения характеристик и свойств агентных и системно-динамических моделей распространения эпидемических заболеваний необходимо для совместного их применения для прогнозирования динамики эпидемических систем, поскольку они дополняют друг друга.

Результаты сравнения динамических и статических характеристик агентного и системно-динамического модели распространения эпидемического заболевания – гриппа, показали то, что с увеличением числа агентов поведение агентной модели приближается к аналогичной системно-динамической. Однако при этом возрастают требования к вычислительным мощностям, обслуживающим эксперименты с моделью, что делает

актуальными разработки в области высокопроизводительных реализаций агентных имитационных моделей.

Обоснована теоретически и проверена экспериментально возможность применения системно-динамического подхода к построению моделей сложных процессов и к созданию имитационной модели распространения заболеваний.

Осуществлена постановка задачи применения системно-динамического подхода к созданию имитационной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ.

3. РАЗРАБОТКА ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.

3.1. Структурная идентификация имитационной модели распространения и контроля ТБ-ВИЧ.

Одним из основных элементов проблемно-ориентированных систем поддержки принятия решений (СППР) в здравоохранении являются компьютерные имитационные модели управляемых процессов. В работе [63] описана динамическая модель распространения туберкулёза в условиях региона России и её программная реализация. В последнее время важнейшим фактором, влияющим на распространение туберкулёза является ВИЧ-инфекция. Существующие в настоящее время медицинские системы поддержки принятия решений основаны на моделях, не учитывающих эту связь [67].

Таким образом, важной задачей является разработка имитационной модели совместного распространения туберкулёза и ВИЧ-инфекции, а также реализация, позволяющая разрабатывать на её основе СППР фтизиатрической службы.

Как известно, для моделирования причинно-следственных связей между параметрами системы и их взаимного влияния применяется парадигма системной динамики [68-70].

На рисунке 17 изображена структура существующих моделей распространения эпидемии а) туберкулёз б) ВИЧ.

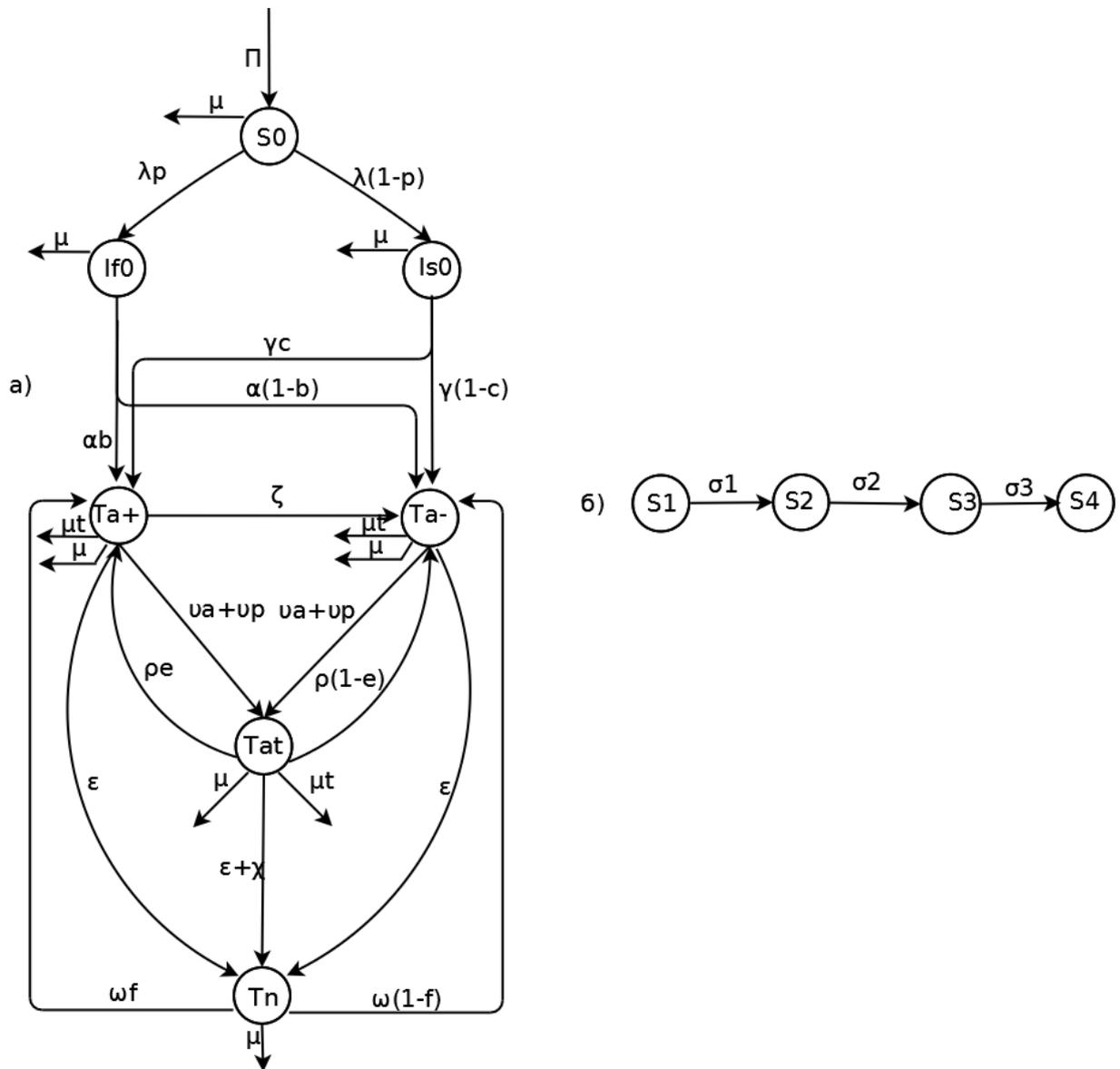


Рисунок 17 - Граф переходов модели распространения эпидемии а) туберкулёз, б) ВИЧ

Где, S - группа здоровых индивидов восприимчивых к заболеванию; If - группа инфицированных индивидов с быстрым прогрессом заболевания; Is - Группа инфицированных индивидов с медленным прогрессом заболевания; Ta^+ - Группа невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ м; Ta^- - Группа невыявленных больных без выделения микобактерии ТБ; Tat -

Группа выявленных больных; T_n - Группа неактивного ТБ; α - Вероятность заболевания в группе с быстрым прогрессом; λ - Вероятность инфицирования индивидов; γ - Вероятность заболевания индивида ТБ с медленным прогрессом; ε - Вероятность самопроизвольного выздоровления больных; δ - Вероятность самопроизвольного прекращения выделения микобактерии ТБ; μ - Вероятность естественной смерти; μ_t - Вероятность смерти от туберкулёза; ρ - Вероятность самовольного прекращения лечения; ν_a - Вероятность активного выявления случая туберкулёза; ν_p - Вероятность пассивного выявления случая туберкулёза; τ - 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; $\delta_{1,2,3}$ - Скорость перехода с одной стадии ВИЧ в другую; $S_{1,2,3,4}$ - обозначают стадии ВИЧ

Предлагаемая нами в данной работе модель распространения туберкулеза-ВИЧ создана на основе модели естественного течения туберкулеза С.Блоуэр и модели воздействия эпидемии ВИЧ на процесс распространения туберкулеза Трэвис Порко (Travis Porco) в соавторстве с Питером Смоллом (Peter Small) и Салли Блоуэр и впервые опубликована в работе [66]. Разрабатываемая модель должна использоваться в вычислительных экспериментах при поддержке решений по распределению ресурсов между процессами, составляющими деятельность по управлению эпидемической ситуацией по туберкулёзу среди ВИЧ-инфицированных индивидов. В результате изучения достижений в области моделирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ был сделан вывод о том, что ни одна из существующих моделей не может быть прямо использована для этих целей.

Выделение групп в сообществе. Принципиальным вопросом построения компартментных эпидемиологических моделей является выбор набора компартментов, на которые можно разделить моделируемая популяция. Набор компартментов для модели должен быть достаточным для адекватного описания эпидемического процесса с учётом последних научных представлений о конкретном заболевании, и в тоже время не должен быть избыточным, чтобы результаты экспериментов с моделью оставались интерпретируемыми. В дальнейшем изложении компартменты будут обозначены заглавными латинскими буквами.

Как следует из точки зрения эпидемиологии туберкулеза, не существует людей с абсолютным врождённым иммунитетом к данной инфекции и в тоже время люди не рождаются инфицированными МБТ. Таким образом, от рождения, с точки зрения эпидемиологии туберкулеза, все являются здоровыми, но восприимчивыми к инфекции. Данная группа обозначается S (susceptible — восприимчивые индивиды).

Индивиды, подвергшиеся инфекции при неблагоприятных условиях могут получить пассивный туберкулез и стать инфицированными. Вероятность заболевания туберкулезом обратно пропорциональна времени, т.е. она снижается при увеличении периода времени с момента инфицирования. Таким образом, можно считать, что часть инфицированных туберкулезом в течении 1-2 лет заболевает активным ТБ, другая часть остаётся инфицированными неопределённо время, пока не заболевает под воздействием эндогенной, экзогенная реактиваций или суперинфекции. Группа инфицированных индивидов, у которых происходит быстрая активизация процесса ТБ обозначена If (Infected fast — инфицированные с быстрым прогрессом). Группа инфицированных индивидов, не болеющих ТБ в первые годы обозначена Is (Infected slow — инфицированные с медленным прогрессом)[80].

С точки зрения эпидемиологии туберкулеза существует достаточно большое количество форм протекания туберкулеза, однако наиболее значимым различием между ними является то, выделяет ли больной микобактерии туберкулёза (МБТ) в окружающую среду и, соответственно, является ли источником заражения окружающих индивидов популяции. В связи с этим в предложенной мной модели выделены группы заразных больных Ta^+ (ТВ active МБТ+ - активный ТБ МБТ+) и не распространяющих инфекцию Ta^- (ТВ active МБТ- - активный ТБ МБТ-)[80].

В случае обнаружения пассивных или активных больных туберкулезом, их ставят на диспансерный учёт, затем изолируются и проходят необходимый курс лечения. Следует отметить, что выявленные больные не могут быть источником дальнейшего распространения туберкулеза, несмотря на то что, выделяют ли они МБТ в окружающую среду или нет. Для того чтобы упростить модель все выявленные больные туберкулезом были объединены группой Tat (ТВ active treated — активный туберкулез с лечением). После проведения эффективного курса лечения наступает клиническое излечение туберкулез, кроме того к преимуществам данной модели можно отнести то что в ней учтено самопроизвольное прекращение течение туберкулеза. Теоретически, в этом случае индивид становится инфицированным, но не больным туберкулезом и может переходить в группы I_f и I_s , однако после выздоровления Рисунокк повторного заболевания (рецидива) значительно выше, чем Рисунокк активизации туберкулеза у ранее не болевшего. Поэтому все случаи прекращения активного ТБ можно отнести в данной модели к группе T_n (ТВ nonactive — неактивный туберкулез)[80].

Моделирование потоков между группами. Следует отметить, что скорость перехода индивидов между компартментами прямо пропорциональна числу индивидов 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 единицу времени[80],

NI — число индивидов группы 1. Коэффициенты перехода между компартментами 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 за единицу времени[80].

Вероятность инфицирования здорового члена популяции обозначена λ , отсюда следует, что скорость инфицирования можно определить: $V_{S,I} = \lambda S$. Согласно логике разбиения моделируемой популяции на компартменты, можно представить процесс инфицирования, как два независимых друг от друга 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 находим выражения для скорости потоков индивидов между другими компартментами. Вероятность активизации ТБ процесса для группы I_f обозначена α , следовательно $V_{I_f,T} = \alpha I_f$. Доля b индивидов из группы I_f становится распространителями инфекции (переходит в группу T_{a+}), остальные заболевают туберкулезом без выделения МБТ (группа T_{a-}). Исходя из этого выражаются $V_{I_f,T_{a+}} = \alpha I_f b$, $V_{I_f,T_{a-}} = \alpha I_f (1-b)$. Обозначив γ вероятность заболевания в группе I_s , c — долю больных туберкулезом с выделением микобактерии ТБ среди них получим $V_{I_s,T_{a+}} = \alpha I_s c$, $V_{I_s,T_{a-}} = \alpha I_s (1-c)$.

Как известно из эпидемиологии туберкулеза, у части больных со временем самопроизвольно прекращается выделение микобактерии ТБ. Вероятность прекращения выделение микобактерии ТБ обозначена δ , а скорость этого процесса $V_{Ta+,Ta-} = \zeta Ta +$. В модели также учтена вероятность перехода ТБ процесса в неактивную фазу без лечения, обозначенная ε . Таким образом, $V_{Ta+,Tn} = \varepsilon Ta +$ и $V_{Ta-,Tn} = \varepsilon Ta -$. Для исходной модели существует допущение - то, что наличие или отсутствие выделения микобактерии туберкулеза никак не может влиять на вероятность самопроизвольного выздоровления[80].

Вероятность повторного заболевания в группе неактивного туберкулеза 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 индивидов моделируемой популяции из компартментов $Ta+$ и $Ta-$ в Tn — это выявление больных туберкулезом. Выявление больных ТБ состоит из двух видов:

Активное – эффективное и ресурсоёмкое на ранних стадиях заболевания;

Пассивное выявление – практически не требующее затрат. Вероятность активного выявления случая ТБ обозначим va , вероятность пассивного - vp , откуда $V_{Ta+,Tat} = (va + vp)Tta +$, $V_{Ta-,Tat} = (va + vp)Tta -$.

Выявленные случаи ТБ, входящие в группу Tat , выздоравливают как самостоятельно (с вероятностью ε), так и за счёт эффективных курсов лечения[80]. Вероятность успешного излечения обозначена χ , отсюда $V_{Tat,Tn} = \varepsilon Tat$.

Исходная модель распространения эпидемии ВИЧ описывает последовательные переходы из одного состояния в следующее: индивид может быть или неинфицированным ВИЧ (нижний индекс θ''), или иметь одну из четырех стадий СПИД по классификации ВОЗ (I, II, III, IV) (нижние

индексы $-1''$ - $-4''$ соответственно). Инфицирование ВИЧ (переход $-0'' \rightarrow -1''$) осуществляется с удельной скоростью σ_0 , прогрессирование СПИД – с удельными скоростями $\sigma_i, i = 1 \dots 3$ [80].

Исходная модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ заметно отличается от предложенной ранее Трэвисом и Смоллом: 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 выделением микобактерии ТБ T_{a+} или с вероятностью $(1-b)$ – в группу невыявленных больных без выделения микобактерии ТБ T_{a-} (для больных СПИДом IV стадии принимается $b = 1$, т.е. группа T_{a-} исключается) [80].

В модели учтены случаи самовольного прекращения лечения, оказывающие серьёзное негативное воздействие на ход эпидемии, вероятность которых обозначена ρ , доля заразных форм среди них — e [80], откуда $V_{Tat, Ta+} = \rho T_{Tat} e$, $V_{Tat, Ta-} = \rho T_{Tat} (1 - e)$.

Во всех группах существует вероятность фоновой смертности μ . В группах с активным туберкулезом существует вероятность смертности от туберкулеза μt . В модели учтена вероятность смертности от СПИДа μ_{HIV} .

На рисунке 18 приведён граф предлагаемой модели распространения туберкулеза-ВИЧ [80].

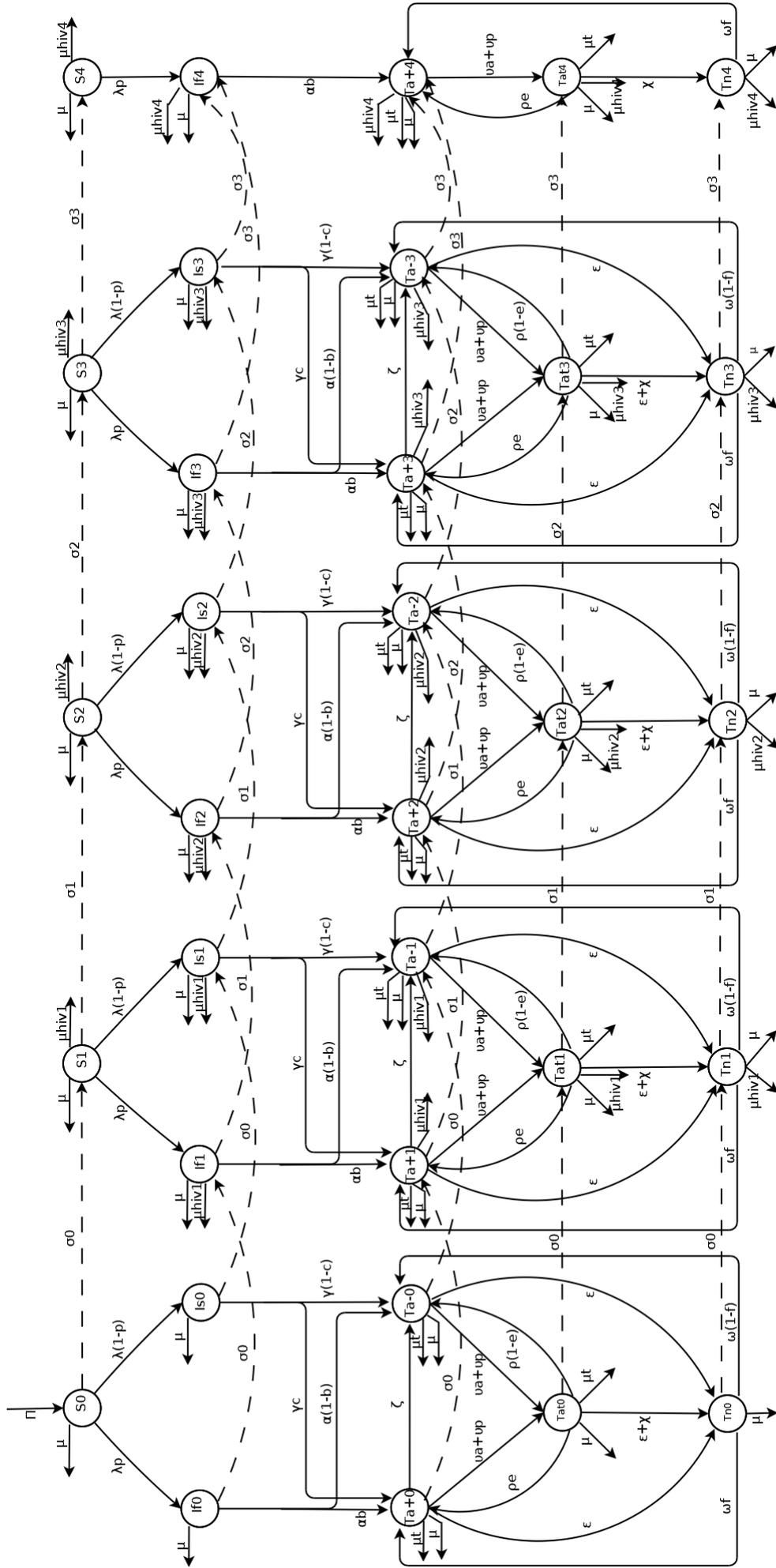


Рисунок 18 - Граф переходов системно-динамической модели распространения козидемии туберкулеза-

ВИЧ

Параметры рассматриваемой модели приведены в Таблице 5

Таблице 5 - Параметры системно-динамической модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ

параметр	Описание
S	Группа индивидов восприимчивых к заболеванию
I_f	Группа инфицированных индивидов с быстрым прогрессом заболевания
I_s	Группа инфицированных индивидов с медленным прогрессом заболевания
T_{a+}	Группа невыявленных больных с выделением микобактерии туберкулеза
T_{a-}	Группа невыявленных больных без выделения микобактерии туберкулеза
T_{at}	Группа выявленных больных
T_n	Группа неактивного туберкулеза
α	Частота заболевания в группе с быстрым прогрессом
λ	Вероятность инфицирования туберкулезом здорового члена популяции
γ	Вероятность заболевания в группе с медленным прогрессом
ε	Вероятность самостоятельного выздоровления больных
δ	Вероятность самопроизвольного прекращения выделения микобактерии туберкулеза
μ	Вероятность смерти по естественным причинам
μ_t	Вероятность смерти, связанная с туберкулезом
μ_{hiv}	Вероятность смерти от ВИЧ
ρ	Вероятность самовольного прекращения лечения от туберкулеза
ν_a	Вероятность активного выявления случая туберкулеза

ν_p	Вероятность пассивного выявления случая туберкулеза
τ	Вероятность эффективного лечения туберкулеза
ω	Вероятность рецидива активного ТБ у выздоровевших
b	Доля больных туберкулезом с МБТ+ среди заболевших из группы I_f
c	Доля больных туберкулезом с МБТ+ среди заболевших из группы I_s
e	Доля больных туберкулезом с МБТ+ среди прекративших лечение
Π	Скорость появления новых индивидов восприимчивых к популяциям
f	Вероятность появления больных туберкулезом с МБТ+ среди случаев рецидива
P	Вероятность инфицирования ТБ с быстрым прогрессом заболевания
δ_0	Вероятность инфицирования ВИЧ
$\delta_{1,2,3}$	Скорость перехода с одной стадии ВИЧ в другую

Согласно, детерминированному подходу к математическому описанию компартментных моделей популяция, в которой происходят эпидемические процессы считается динамической системой. Действительно, с увеличением масштабов популяции растёт и число индивидов в компартментах, значения которой являются переменными состояния. 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.

Уравнение (10) описывает изменение численность в группе здоровых индивидов, восприимчивых к заболеванию S_0 . Где: Π - скорость появления новых восприимчивых к популяциям, λ - вероятность инфицирования ТБ здорового члена популяции, μ - вероятность естественной смерти, δ_0 - вероятность инфицирования СПИДОМ

$$\frac{dS_0}{dt} = \Pi - (\lambda + \mu + \sigma_0)S_0 \quad (10)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных индивидов с быстрым прогрессом заболевания I_{f0} описывает уравнение(11). Где, p - доля лиц с быстрым прогрессом инфекции среди инфицированных, α - вероятность заболевания в группе с быстрым прогрессом.

$$\frac{dI_{f_0}}{dt} = p\lambda S_0 - (\mu + \alpha + \sigma_0)I_{f_0} \quad (11)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных индивидов с медленным прогрессом заболевания I_{s0} описывает уравнение(12). Где, γ - вероятность заболевания в группе с медленным прогрессом.

$$\frac{dI_{s_0}}{dt} = (1 - p)\lambda S_0 - (\mu + \gamma + \sigma_0)I_{s_0} \quad (12)$$

Уравнение (13) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ T_{a+0} . Где, b - доля больных ТБ с МБТ+ среди заболевших из группы I_{s0} , c - доля больных ТБ с МБТ+ среди заболевших из группы I_{s0} , e - доля больных ТБ с МБТ+ среди прекративших лечение, ω - вероятность рецидива активного ТБ у выздоровевших, f - доля ТБ с МБТ+ среди случаев рецидива, ε - вероятность самопроизвольного выздоровления больных, ν_a - вероятность активного выявления случая ТБ, ν_p - вероятность пассивного выявления случая ТБ, μ_t -

вероятность смерти от ТБ, δ - вероятность самопроизвольного прекращения выделения микобактерии ТБ.

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a+0}}{dt} = & \alpha b I_{f_0} + \gamma I_{s_0} + \rho e T_{at_0} + \omega f T_{n_0} \\ & - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \zeta + \sigma_0) T_{a+0} \end{aligned} \quad (13)$$

Уравнение (14) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с без выделения микобактерии ТБ T_{a-0} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a-0}}{dt} = & \alpha(1-b)I_{f_0} + \gamma(1-c)I_{s_0} + \rho(1-e)T_{at_0} + \zeta T_{a+0} \\ & + \omega(1-f)T_{n_0} - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \sigma_0) T_{a-0} \end{aligned} \quad (14)$$

Изменения численности в группе выявленных больных T_{at_0} описывает уравнение(15). Где, τ - вероятность эффективного лечения.

$$\frac{dT_{at_0}}{dt} = (\nu_a + \nu_b)(T_{a+0} + T_{a-0}) - (\rho + \varepsilon + \chi + \mu_t + \mu + \sigma_0) T_{at_0} \quad (15)$$

Уравнение (16) описывает изменение численность в группе неактивного ТБ T_{n_0} .

$$\frac{dT_{n_0}}{dt} = (\varepsilon + \chi) T_{at_0} + \varepsilon(T_{a+0} + T_{a-0}) - (\omega + \mu + \sigma_0) T_{n_0} \quad (16)$$

Изменение численности в компартментах на первой стадии ВИЧ описывают уравнения (17-21).

Уравнение (17) описывает изменение численность в группе индивидов на первой стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_1 . Где: μ_{hiv1} - вероятность смерти от СПИДа на первой стадии, δ_1 - вероятность перехода на вторую стадию СПИД

$$\frac{dS_1}{dt} = \sigma_0 S_0 - (\lambda + \mu + \mu_{hiv1} + \sigma_1) S_1 \quad (17)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с быстрым прогрессом заболевания I_{f_1} описывает уравнение(18).

$$\frac{dI_{f_1}}{dt} = p\lambda S_1 + \sigma_0 I_{f_0} - (\mu + \mu_{hiv1} + \alpha + \sigma_1) I_{f_1} \quad (18)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных индивидов с медленным прогрессом заболевания I_{S_0} описывает уравнение(19).

$$\frac{dI_{s_1}}{dt} = (1-p)\lambda S_1 + \sigma_0 I_{s_0} - (\mu + \mu_{hiv1} + \gamma + \sigma_1) I_{s_1} \quad (19)$$

Уравнение (20) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ T_{a+1} .

$$\frac{dT_{a+1}}{dt} = \sigma_0 T_{a+0} + \alpha b I_{f_1} + \gamma c I_{s_1} + \rho e T_{at_1} + \omega f T_{n_1} - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \mu_{hiv1} + \zeta + \sigma_1) T_{a+1} \quad (20)$$

Уравнение (21) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с без выделения микобактерии ТБ T_{a-1} .

$$\frac{dT_{a-1}}{dt} = \sigma_0 T_{a-0} + \alpha(1-b) I_{f_1} + \gamma(1-c) I_{s_1} + \rho(1-e) T_{at_1} + \omega(1-f) T_{n_1} - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_{hiv1} + \mu_t + \zeta + \sigma_1) T_{a-1} \quad (21)$$

Изменения численности в группе выявленных больных T_{at_1} описывает уравнение(22).

$$\frac{dT_{at_1}}{dt} = \sigma_0 T_{at_0} + (\nu_a + \nu_b)(T_{a+1} + T_{a-1}) - (\rho + \varepsilon + \chi + \mu_t + \mu + \mu_{hiv1} + \sigma_1) T_{at_1} \quad (22)$$

Уравнение (23) описывает изменение численность в группе неактивного ТБ T_{n_1} .

$$\frac{dT_{n_1}}{dt} = \sigma_0 T_{n_0} + (\varepsilon + \chi) T_{at_1} + \varepsilon(T_{a+1} + T_{a-1}) - (\omega + \mu + \mu_{hiv1} + \sigma_1) T_{n_1} \quad (23)$$

Изменение численности в компартментах на второй стадии ВИЧ описывают уравнения (24-30).

Уравнение (24) описывает изменение численность в группе индивидов на второй стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_2 . Где: μ_{hiv2} - вероятность смерти от СПИДа на второй стадии, δ_2 - вероятность перехода на третью стадию СПИДа.

$$\frac{dS_2}{dt} = \sigma_1 S_1 - (\lambda + \mu + \mu_{hiv2} + \sigma_2) S_2 \quad (24)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с быстрым прогрессом заболевания I_{f2} описывает уравнение(25).

$$\frac{dI_{f2}}{dt} = p\lambda S_2 + \sigma_1 I_{f1} - (\mu + \mu_{hiv2} + \alpha + \sigma_2) I_{f2} \quad (25)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с медленным прогрессом заболевания I_{s2} описывает уравнение(26).

$$\frac{dI_{s2}}{dt} = (1-p)\lambda S_2 + \sigma_1 I_{s1} - (\mu + \mu_{hiv2} + \gamma + \sigma_2) I_{s2} \quad (26)$$

Уравнение (27) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ T_{a+2} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a+2}}{dt} = & \sigma_1 T_{a+1} + \alpha b I_{f2} + \gamma c I_{s2} + \rho e T_{at2} + \omega f T_{n2} \\ & - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \mu_{hiv2} + \zeta + \sigma_2) T_{a+2} \end{aligned} \quad (27)$$

Уравнение (28) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с без выделения микобактерии ТБ T_{a-2} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a-2}}{dt} = & \sigma_1 T_{a-1} + \alpha(1-b) I_{f2} + \gamma(1-c) I_{s2} + \rho(1-e) T_{at2} \\ & + \omega(1-f) T_{n2} - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \mu_{hiv2} + \zeta + \sigma_2) T_{a-2} \end{aligned} \quad (28)$$

Изменения численности в группе выявленных больных T_{at_2} описывает уравнение(29).

$$\begin{aligned} \frac{dT_{at_2}}{dt} = & \sigma_1 T_{at_1} + (v_a + v_b)(T_{a+2} + T_{a-2}) \\ & - (\rho + \varepsilon + \chi + \mu_t + \mu + \mu_{hiv2} + \sigma_2) T_{at_2} \end{aligned} \quad (29)$$

Уравнение (30) описывает изменение численность в группе неактивного туберкулеза T_{n_2} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{n_2}}{dt} = & \sigma_1 T_{n_1} + (\varepsilon + \chi) T_{at_2} + \varepsilon (T_{a+2} + T_{a-2}) \\ & - (\omega + \mu + \mu_{hiv2} + \sigma_2) T_{n_2} \end{aligned} \quad (30)$$

Изменение численности в компартментах на третьей стадии ВИЧ описывают уравнения (31-37).

Уравнение (31) описывает изменение численность в группе индивидов на третьей стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию туберкулеза S_3 . Где: μ_{hiv3} - вероятность смерти от СПИДа на третьей стадии, δ_3 - вероятность перехода на четвертую стадию СПИД

$$\frac{dS_3}{dt} = \sigma_2 S_2 - (\lambda + \mu + \mu_{hiv3} + \sigma_3) S_3 \quad (31)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с быстрым прогрессом заболевания I_{f_3} описывает уравнение(32).

$$\frac{dI_{f_3}}{dt} = p\lambda S_3 + \sigma_2 I_{f_2} - (\mu + \mu_{hiv3} + \alpha + \sigma_3) I_{f_3} \quad (32)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с медленным прогрессом заболевания I_{S_3} описывает уравнение(33).

$$\frac{dI_{s_3}}{dt} = (1-p)\lambda S_3 + \sigma_2 I_{s_2} - (\mu + \mu_{hiv3} + \gamma + \sigma_3) I_{s_3} \quad (33)$$

Уравнение (34) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ T_{a+3} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a+3}}{dt} = & \sigma_2 T_{a+2} + \alpha b I_{f_3} + \gamma I_{s_3} + \rho e T_{at_3} + \omega f T_{n_3} \\ & - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \mu_{hiv3} + \zeta + \sigma_3) T_{a+3} \end{aligned} \quad (34)$$

Уравнение (35) описывает изменение численность в группе невыявленных больных без выделения микобактерии ТБ T_{a-3} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a-3}}{dt} = & \sigma_2 T_{a-2} + \alpha(1-b) I_{f_3} + \gamma(1-c) I_{s_3} + \rho(1-e) T_{at_3} \\ & + \omega(1-f) T_{n_3} - (\varepsilon + \nu_a + \nu_b + \mu + \mu_t + \mu_{hiv3} + \zeta + \sigma_3) T_{a-3} \end{aligned} \quad (35)$$

Изменения численности в группе выявленных больных T_{at_3} описывает уравнение(36).

$$\begin{aligned} \frac{dT_{at_3}}{dt} = & \sigma_2 T_{at_2} + (\nu_a + \nu_b)(T_{a+3} + T_{a-3}) \\ & - (\rho + \varepsilon + \chi + \mu_{hiv3} + \mu_t + \mu + \sigma_3) T_{at_3} \end{aligned} \quad (36)$$

Уравнение (37) описывает изменение численность в группе неактивного туберкулеза T_{n_3} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{n_3}}{dt} = & \sigma_2 T_{n_2} + (\varepsilon + \chi) T_{at_3} + \varepsilon(T_{a+3} + T_{a-3}) \\ & - (\omega + \mu + \mu_{hiv3} + \sigma_3) T_{n_3} \end{aligned} \quad (37)$$

Изменение численности в компартаментах на третьей стадии ВИЧ описывают уравнения (38-42).

Уравнение (38) описывает изменение численность в группе индивидов на четвертой стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию туберкулеза S_4 .

Где: μ_{hiv4} - вероятность смерти от СПИДа на четвертой стадии.

$$\frac{dS_4}{dt} = \beta_3 \sigma_3 - (\lambda + \mu + \mu_{hiv4} + \sigma_4) S_4 \quad (38)$$

Скорость изменения численности в группе инфицированных ТБ индивидов с быстрым прогрессом заболевания I_{f4} описывает уравнение(39).

$$\frac{dI_{f4}}{dt} = p\lambda S_4 + \sigma_3 (I_{f3} + I_{s3}) - (\mu + \mu_{hiv4} + \alpha + \sigma_4) I_{f4} \quad (39)$$

Уравнение (40) описывает изменение численность в группе невыявленных больных с выделением микобактерии ТБ T_{a+4} .

$$\begin{aligned} \frac{dT_{a+4}}{dt} = & \beta_3 (T_{a+3} + T_{a-3}) + \alpha b I_{f4} + \rho e T_{at4} + \omega f T_{n4} \\ & - (\nu_a + \nu_b + \mu_{hiv4} + \mu + \mu_t + \beta_4) T_{a+4} \end{aligned} \quad (40)$$

Изменения численности в группе выявленных больных T_{at4} описывает уравнение(41).

$$\frac{dT_{at4}}{dt} = \sigma_3 T_{at3} + (\nu_a + \nu_b) T_{a+3} - (\rho + \chi + \mu_t + \mu + \mu_{hiv4} + \sigma_4) T_{at4} \quad (41)$$

Уравнение (42) описывает изменение численность в группе неактивного туберкулеза T_{n4} .

$$\frac{dT_{n4}}{dt} = \sigma_3 T_{n3} + \chi T_{at4} - (\omega + \mu + \mu_{hiv4} + \sigma_4) T_{n4} \quad (42)$$

3.2 Оценка параметров модели коэпидемии туберкулеза-ВИЧ.

Существующие публикации по эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ позволяют прямо или косвенно определить часть параметров данной модели.

Вероятность самопроизвольного выздоровления ε и прекращения бактериовыделения δ заимствованы из [62].

Некоторые из параметров модели могут быть прямо вычислены на основании информации, содержащейся в учётной и отчётной документации противотуберкулёзных и учреждений и службы борьбы со СПИДом:

- Форма № 33 (Росстат);
- Форма № 089/у-туб;
- Форма № У-304;
- Форма № 01-ТБ/у;

Таким образом можно определить значения вероятности смерти от туберкулеза и ВИЧ

$\mu_{hiv}, \mu t, \rho, \omega, \nu p$ (таблица 3.2.).

На основании демографических данных по моделируемой популяции можно определить μ, P .

Часть параметров являются скрытыми и их практически невозможно измерить. Для них использованы количественные экспертные оценки (b, c, e, f). Параметры процессов, отвечающих, за распространение ТБ-ВИЧ инфекции в популяции могут быть оценены из экспертных данных публикуемых в литературе.

Построение системной динамики моделей в среде AnyLogic выполняется в два этапа. На первом в поле редактора помещаются все переменные, а на втором этапе для каждой переменной определяется ее вид и конкретная функциональная зависимость с помощью мастера функций — выпадающего окна, в котором появятся кроме стандартных функций еще имена переменных и параметров данного объекта, которые к этому времени были определены

В таблице 6 приведены значения параметров модели.

Таблице 6 - Значения параметров системно-динамической модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ

Параметр	ВИЧ 0	ВИЧ-I	ВИЧ-II	ВИЧ-III	ВИЧ-IV
b	0,4-0,7	0,4-0,7	0,5-0,8	0,6-0,9	1
c	0,3-0,5	0,3-0,5	0,4-0,6	0,6-0,8	1
e	0,4-0,5	0,4-0,5	0,5-0,6	0,7-0,8	1
f	0,5-0,7	0,5-0,7	0,6-0,8	0,7-0,9	1
p	0,05-0,3	0,05-0,3	0,3-0,5	0,4-0,8	1
ε , лет	0,021-0,086	0,01-0,065	0,001-0,006	0,0002- 0,0003	0
μ , лет	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
μ_t , лет	0.116	0.116	0.231	0.4	1
μ_{hiv} , лет	-	-	-	0.4	1
λ	0,0026- 0,0053	0,0026- 0,0053	0,0036- 0,0073	0,0078- 0,0159	1
v_a	-	-	-	-	-
v_p	0,4-0,6				
τ	-	-	-	-	-
P	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
γ	0,0026- 0,0053	0,0026- 0,0053	0,0036- 0,0073	0,0078- 0,0159	0,013- 0,0265
П	0,08-0,165	-	-	-	-
β	-	0,005-0,016	0,0103-0,014	0,001-0,003	0,006- 0,015
δ_0	0,0007-0,015	0,0007-0,015	0,0017-0,025	0,7- 0,9	0,9- 1
A	0,8-0,95	0,8-0,95	0,8-0,95	0,9-1	1
ζ	0,086-0,102	0,086-0,102	0,26-0,52	0,6-0,8	-

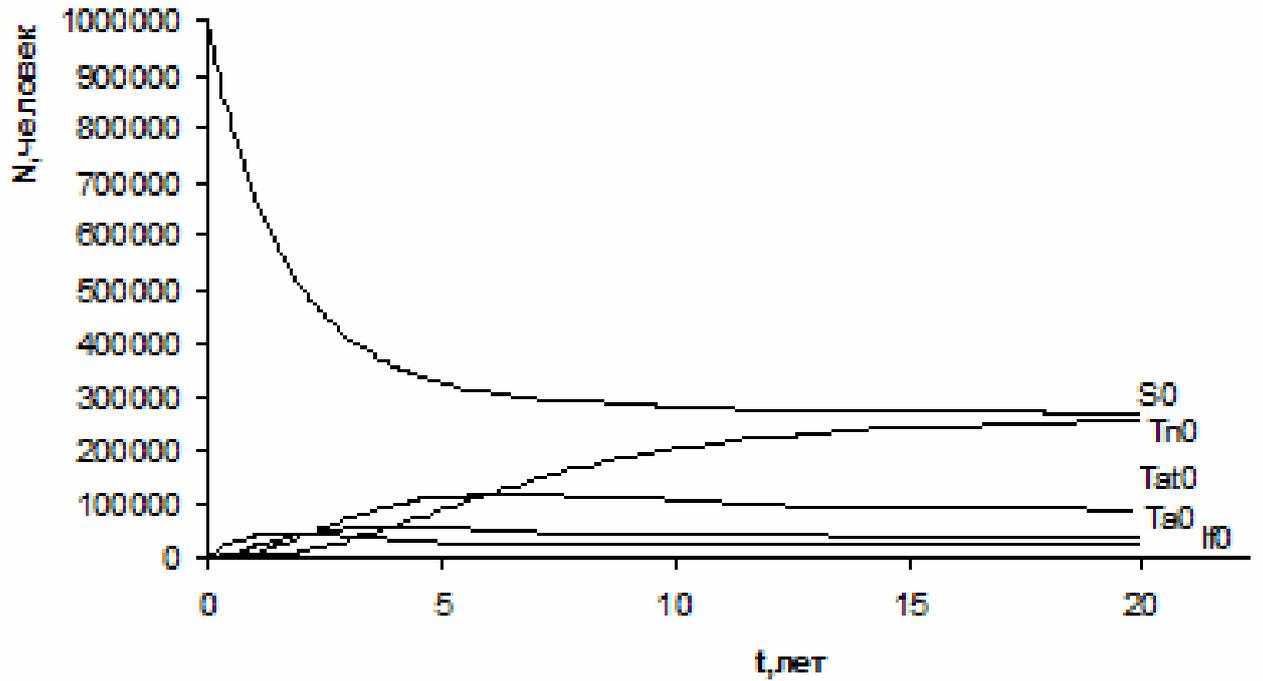


Рисунок 19 - Распространения туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции

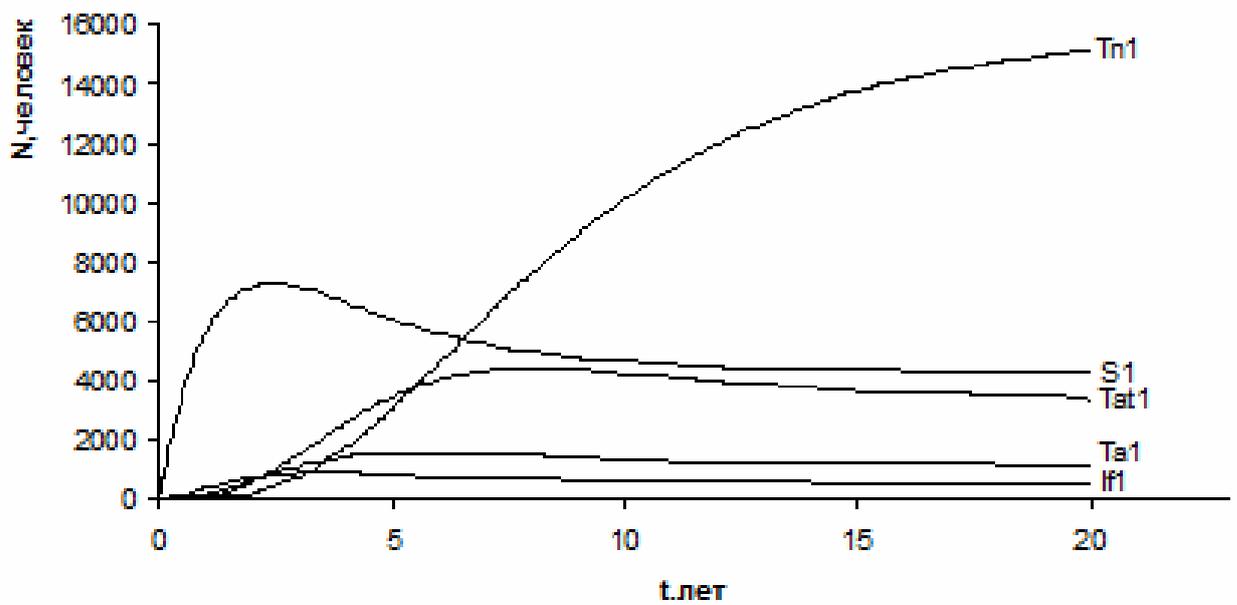


Рисунок 20 - Распространения туберкулеза на первой стадии ВИЧ

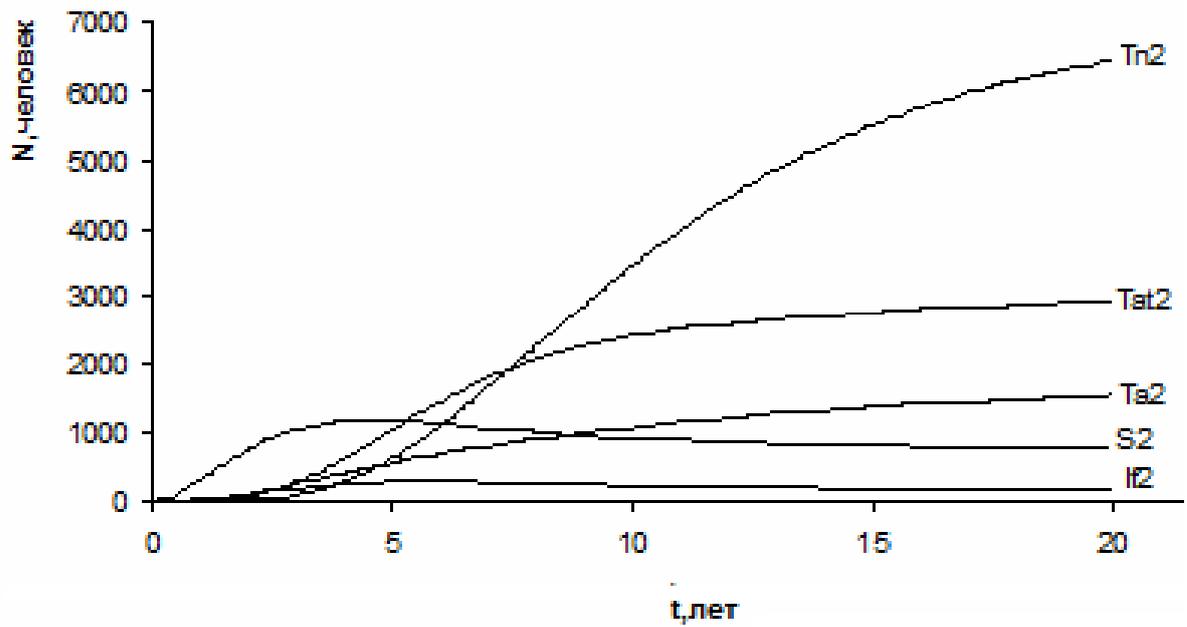


Рисунок 21 - Распространения туберкулеза на второй стадии ВИЧ

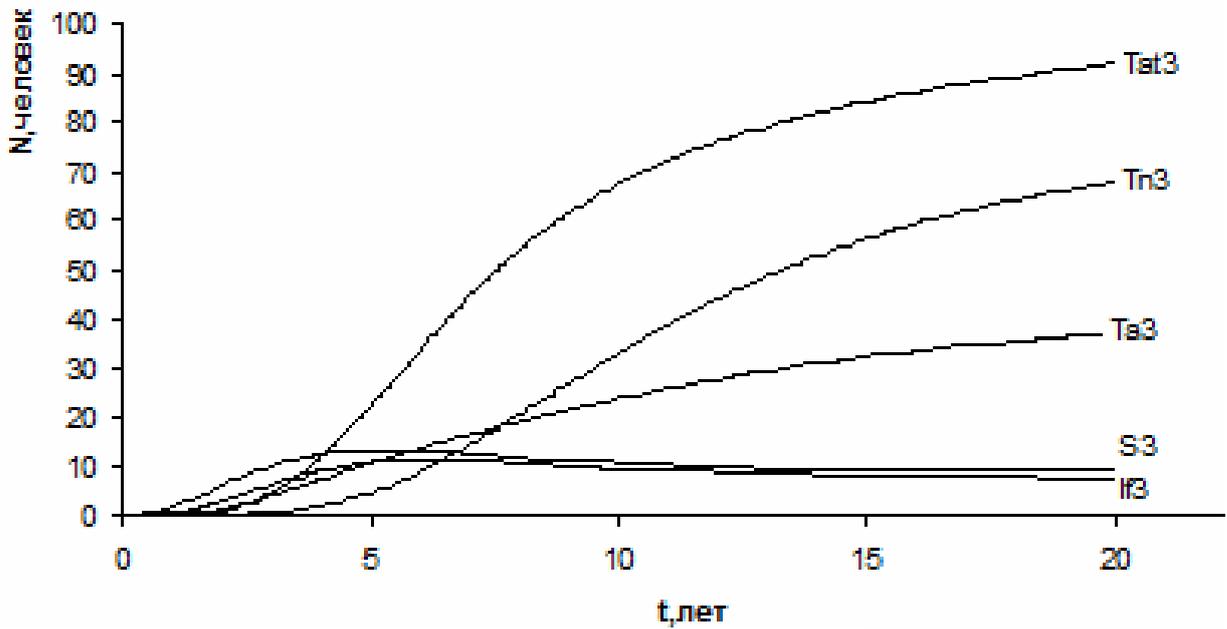


Рисунок 22 - Распространения туберкулеза на третьей стадии ВИЧ

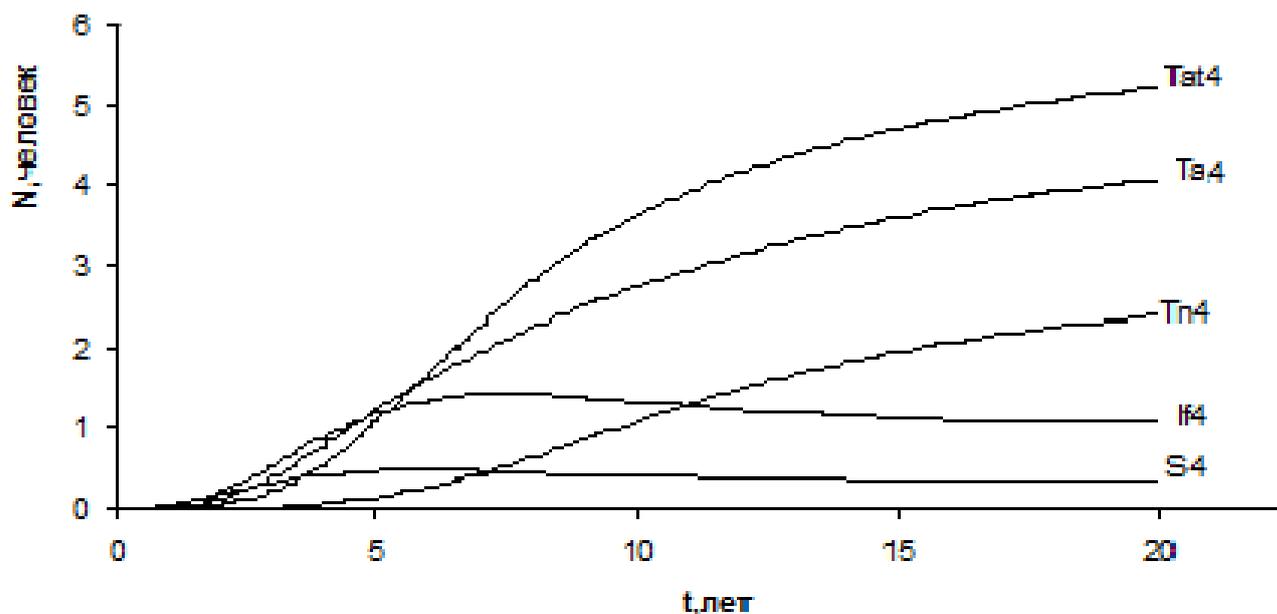


Рисунок 23 - Распространения туберкулеза на последней стадии ВИЧ

Результаты реализации модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ при отсутствии ВИЧ-инфекции показано на рисунке 19

Результаты распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на первой, второй, третьей четвертой стадиях ВИЧ-инфекции показаны на Рисунках (20-23) соответственно.

Результаты выполнения модели показывает, что при отсутствии ВИЧ-инфекции число заболевших индивидов туберкулезом Tat_0 меньше чем числа выздоровевших Tn_0 и восприимчивых S_0 . Задержка между Tat_0 и Tn_0 составляет 1 год. На начальной стадии ВИЧ число заболевших туберкулезом индивидов Tat_1 меньше чем числа выздоровевших Tn_1 и восприимчивых S_1 . Задержка между Tat_1 и Tn_1 составляет 1 год. На второй стадии ВИЧ число заболевших туберкулезом Tat_2 меньше чем число выздоровевших Tn_2 , но больше чем число восприимчивых S_2 . Задержка между Tat_2 и Tn_2 составляет 1 год. На третьей стадии ВИЧ число заболевших туберкулезом Tat_3 больше чем числа выздоровевших Tn_3 и восприимчивых S_3 . Задержка между Tat_3 и Tn_3 составляет 1 год. На последней стадии ВИЧ число

заболевших туберкулезом Tat4 в 2 раза больше чем число выздоровевших Tn4. Задержка между Tat4 и Tn4 составляет 1 год.

Таким образом, результаты реализации разработанной нами динамической модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ в программе Anylogic5 показывают, что, воздействие ВИЧ может как минимум удвоить силу вспышек туберкулеза, что соответствует статистическим данным.

Также следует отметить, что на эпидемию туберкулеза в регионах с высокой распространенностью ВИЧ нужно воздействовать, сдерживая или снижая распространенность ВИЧ.

К преимуществам разработки системно-динамических моделей в среде AnyLogic по сравнению с использованием универсальных языков программирования, следует отнести использование графической нотации моделей, автоматическое определение зависимостей между параметрами, а также их классифицирование в терминах системной динамики.

3.3 .Выводы по разделу

Разработана детерминированная компартментная модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ в условиях реализации мероприятий по активному выявлению и лечению больных, позволяющая прогнозировать развитие эпидемического процесса в популяции.

Разработанная модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, основана на системно- динамическом подходе, позволяющим преодолеть ограничения моделей, основанных на принципе Монте-Карло.

Предложенная нами модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ заметно отличается от использованных ранее тем, что она учитывает потоки рождаемости, фоновую смертность, действующие на все компартменты (группы) и самовольное прекращение лечения, которое негативно влияет на ход течения эпидемического процесса.

результаты реализации разработанной нами динамической модели распространения коэпидемии туберкулёза-ВИЧ в программе Anylogic5 показывают, что, воздействие ВИЧ может как минимум удвоить силу вспышек туберкулёза, что соответствует статистическим данным. Также следует отметить, что на эпидемию туберкулёза в регионах с высокой распространённостью ВИЧ нужно воздействовать, сдерживая или снижая распространённость ВИЧ.

4. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ

Наличие совершенных численных методов решения обыкновенных дифференциальных уравнений, а также повсеместное распространение быстродействующих ЭВМ с мощными математическими программными библиотеками и пакетами (в том числе свободными) позволяет избежать необходимости аналитических решений в ряде задач математического моделирования.

Для оценки адекватности модели распространений коэпидемии туберкулеза-ВИЧ необходимо исследование динамических свойств.

Параметры модели в популяции, определённые на основании информации из различных источников имеют различную степень точности и достоверности. Таким образом, представляется важным исследовать поведение модели при изменениях значений этих параметров в пределах, указанных в таблице 2.1.

4.1 Влияние импульсного воздействия на модель распространения эпидемий туберкулеза- ВИЧ.

В описанных ниже экспериментах моделировалось развитие эпидемического процесса в популяции с использованием предложенной модели. Для этого начальные условия эксперимента: $S = 1.4 \cdot 10^6$, $I_f = I_s = T_a = T_{at} = T_n = 0$, $T_{a1} +_{TB.VICH} = 100$, $T_{a2} +_{TB.VICH} = 1000$, $T_{a3} +_{TB.VICH} = 10000$, что соответствует появлению в популяции туберкулеза и ВИЧ в данный момент времени 100, 1000, и 10 000 больных.

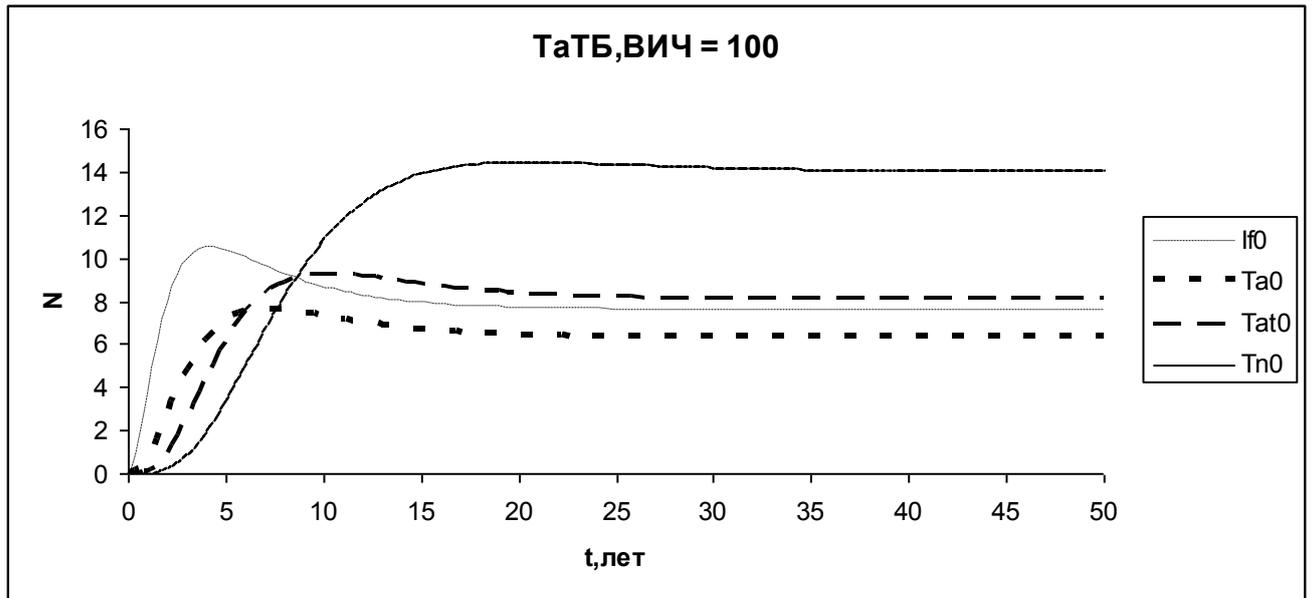


Рисунок 24 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции

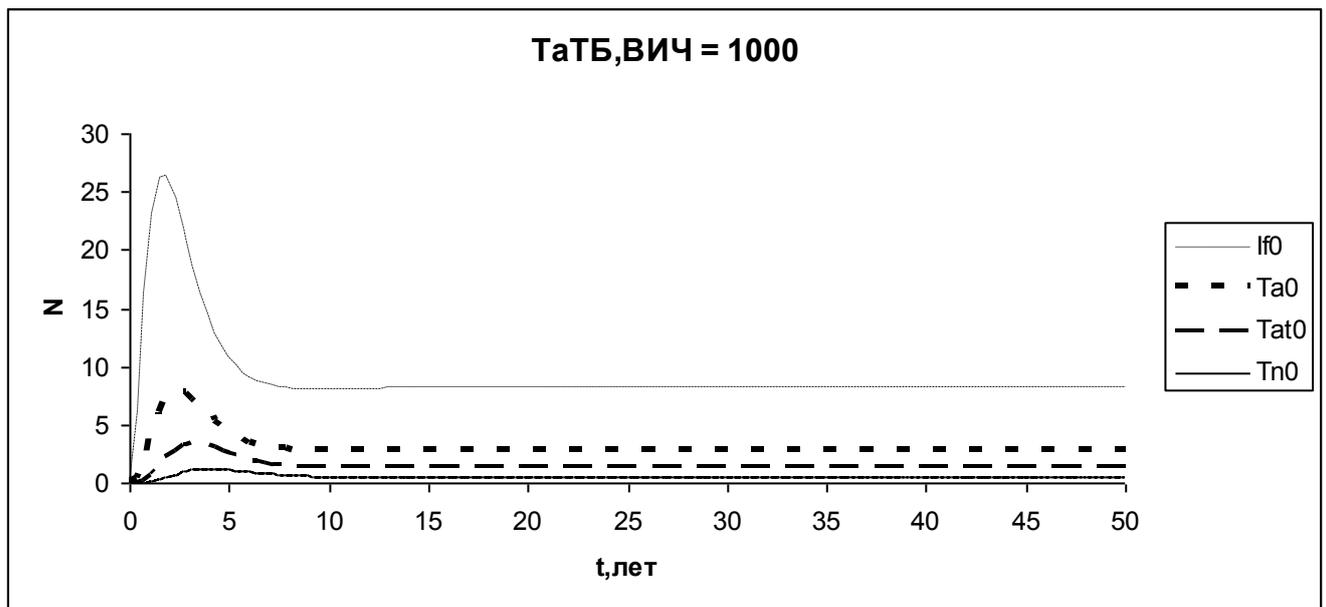


Рисунок 25 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции

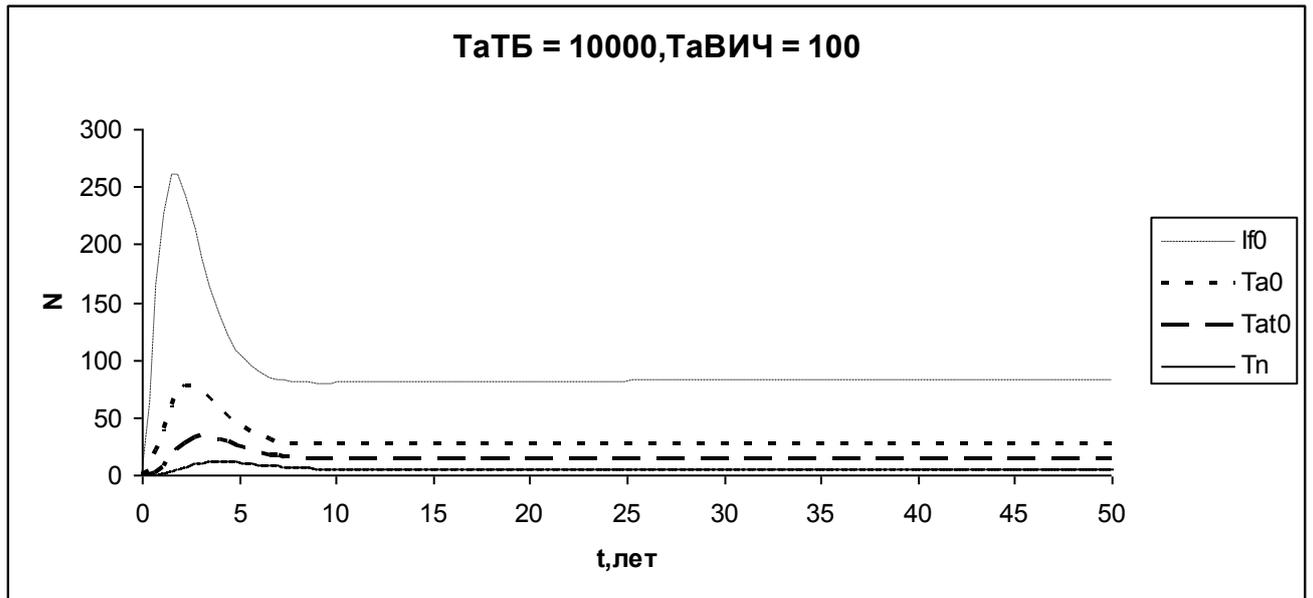


Рисунок 26 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции

На рисунках (24),(25),(26) показаны результаты распространения туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции при различных соотношениях распространителей туберкулеза ($TaTB$) и ВИЧ-инфекции ($TaВИЧ$). Следует отметить, что с увеличением число распространителей туберкулеза ($TaTB$) увеличивается скорость распространение эпидемии.

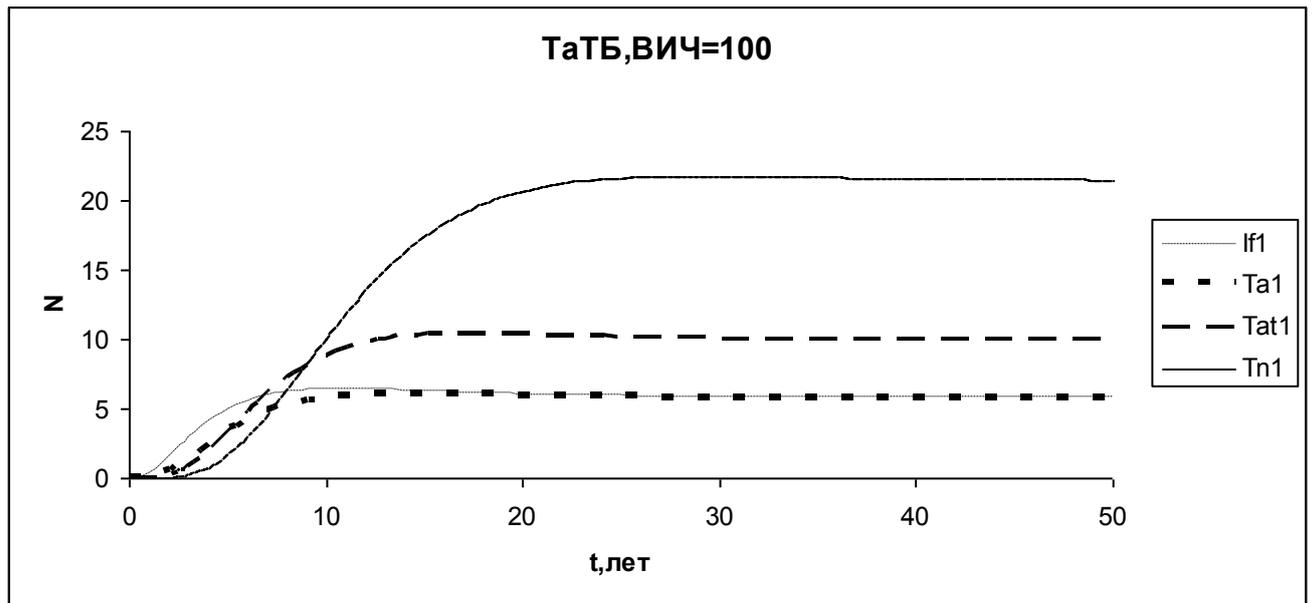


Рисунок 27 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на первой стадии ВИЧ-инфекции

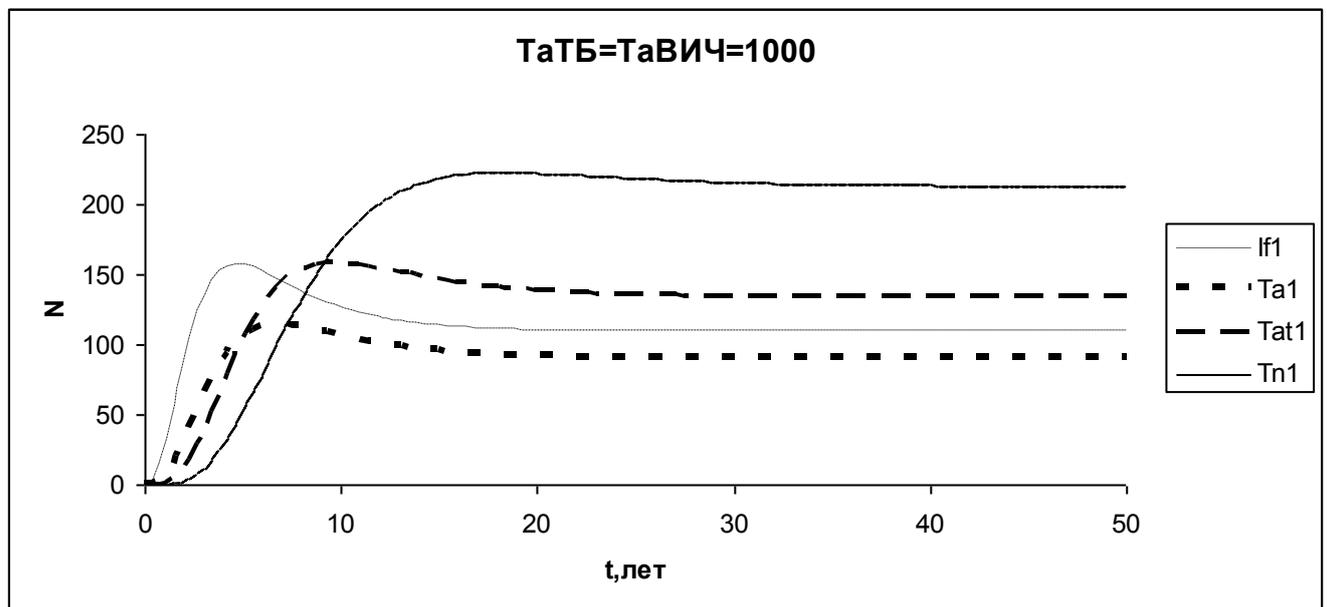


Рисунок 28 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на первой стадии ВИЧ-инфекции

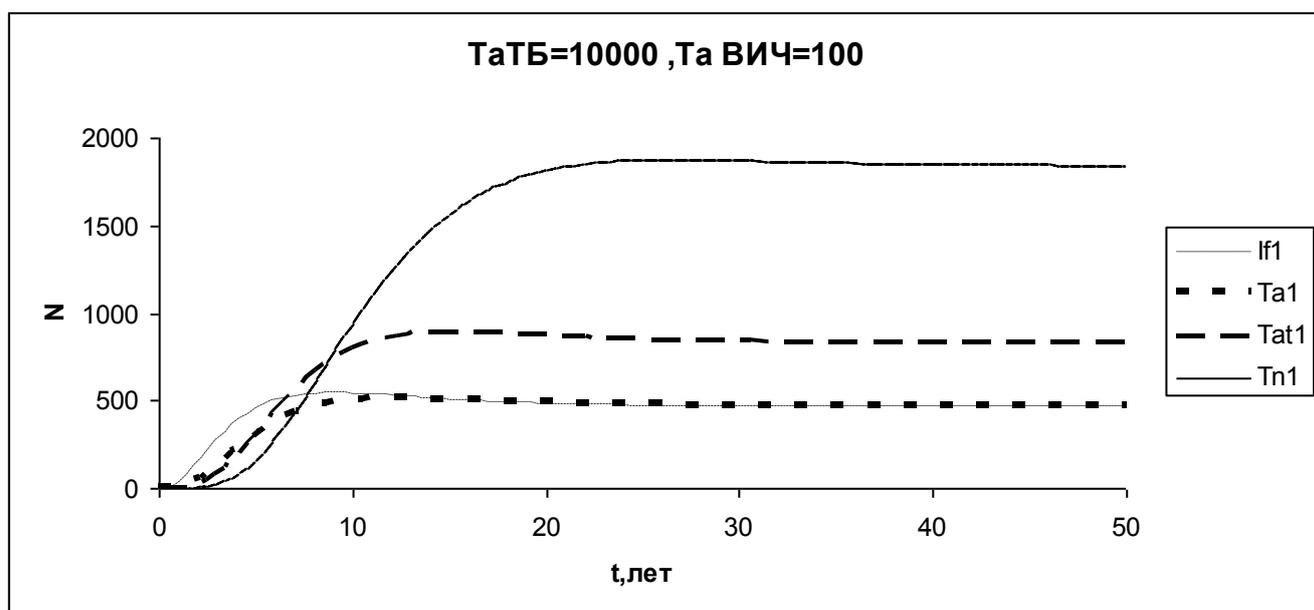


Рисунок 29 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на первой стадии ВИЧ-инфекции

На рисунках (27),(28),(29) показаны результаты распространения туберкулеза на первой стадии ВИЧ-инфекции при различных соотношениях распространителей туберкулеза (ТаТБ) и ВИЧ-инфекции (ТаВИЧ). Очевидно, что с увеличением число распространителей туберкулеза (ТаТБ) увеличивается скорость распространение эпидемии.

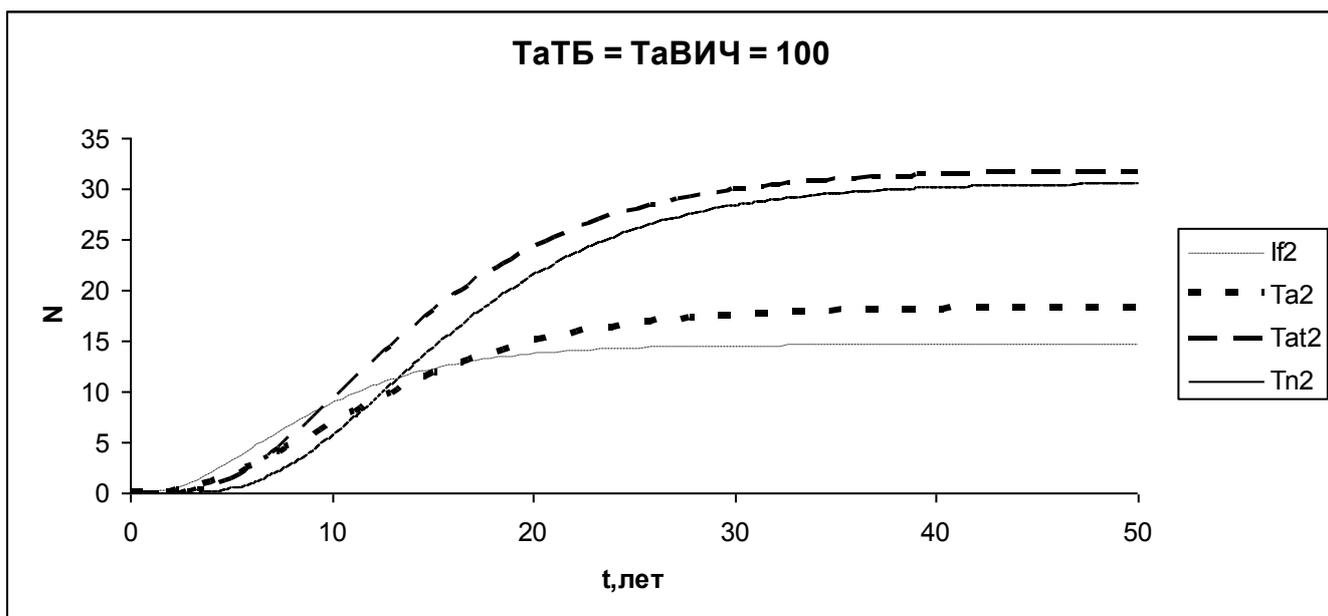


Рисунок 30 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на второй стадии ВИЧ-инфекции

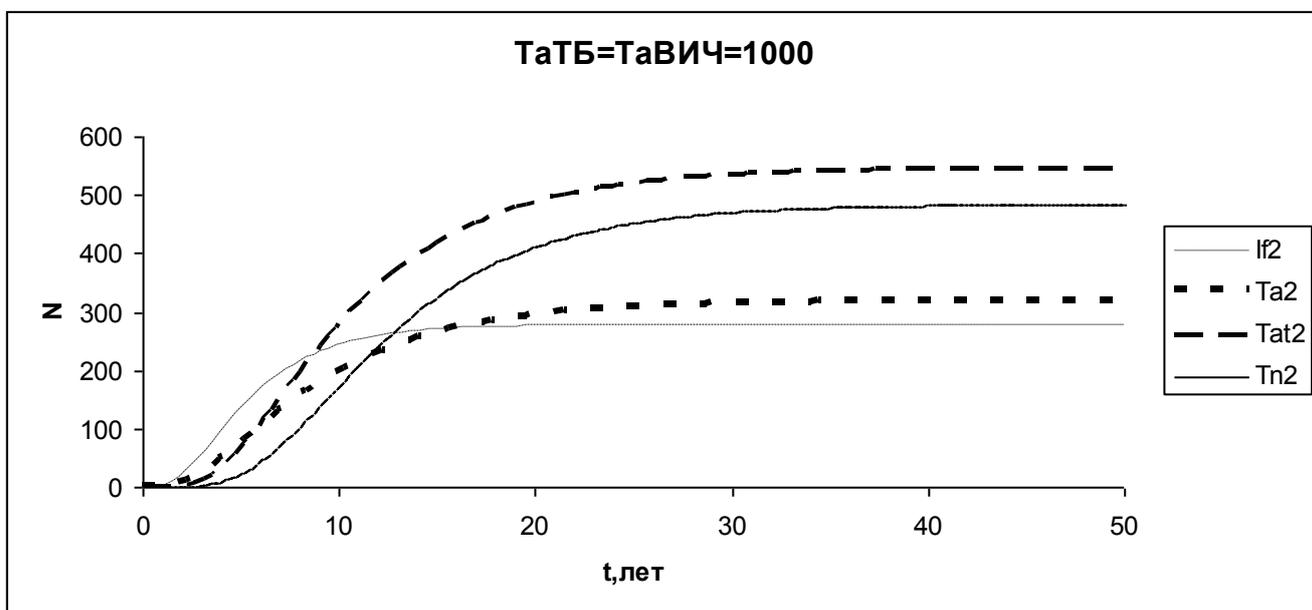


Рисунок 31 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на второй стадии ВИЧ-инфекции

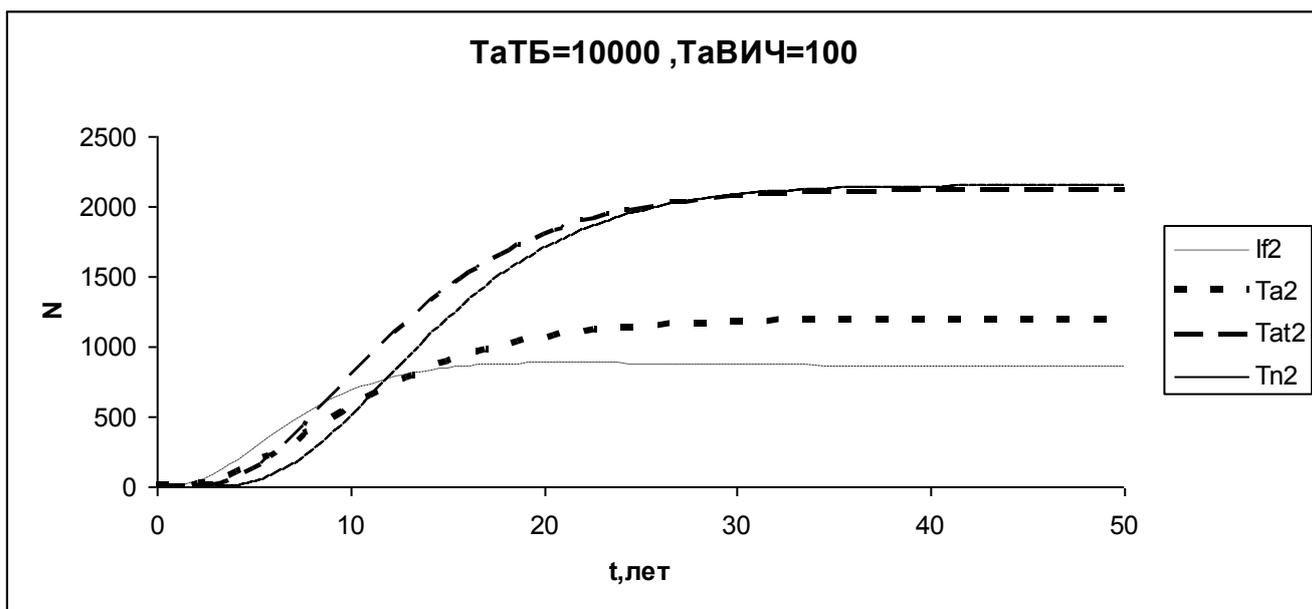


Рисунок 32 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на второй стадии ВИЧ-инфекции

На рисунках (30),(31),(32) показаны результаты распространения туберкулеза на второй стадии ВИЧ-инфекции при различных соотношениях распространителей туберкулеза ($Ta_{ТБ}$) и ВИЧ-инфекции ($Ta_{ВИЧ}$). Следует отметить, что с чем больше число распространителей туберкулеза ($Ta_{ТБ}$) и ВИЧ-инфекции ($Ta_{ВИЧ}$), тем раньше начинается эпидемический процесс.

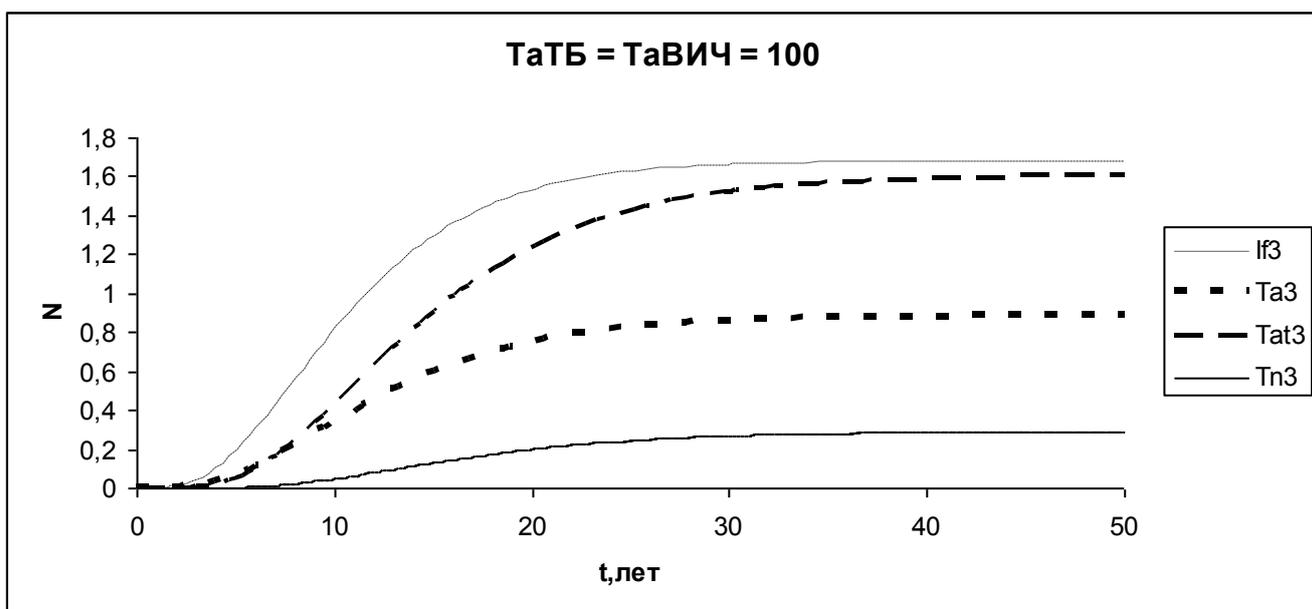


Рисунок 33 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на третьей стадии ВИЧ-инфекции

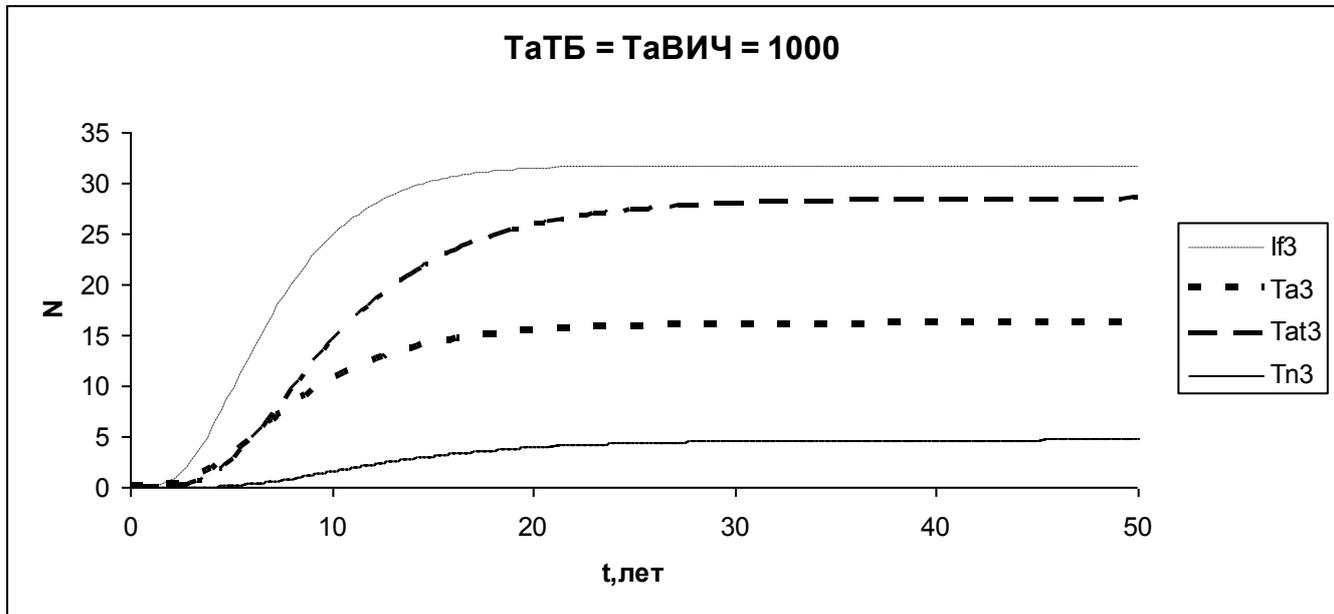


Рисунок 34 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на третьей стадии ВИЧ-инфекции

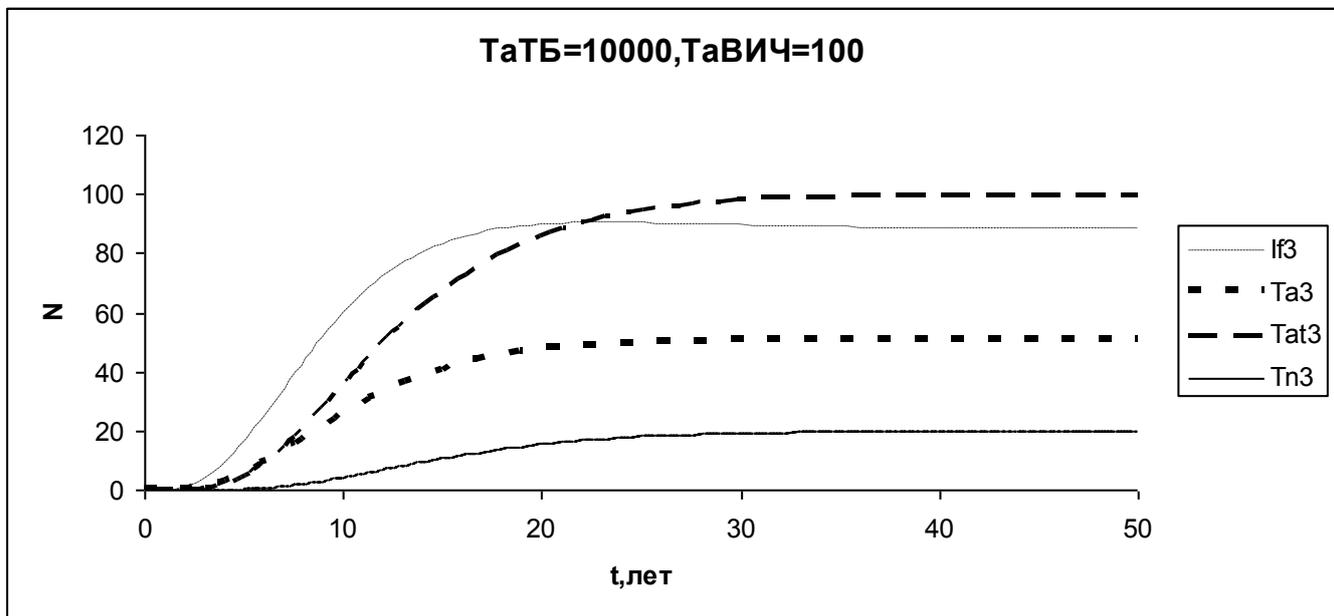


Рисунок 35 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на третьей стадии ВИЧ-инфекции

На рисунках (33),(34),(35) показаны результаты распространения туберкулеза на третьей стадии ВИЧ-инфекции при различных соотношениях

распространителей туберкулеза ($TaTB$) и ВИЧ-инфекции ($TaВИЧ$). Следует отметить, что изменение числа распространителей туберкулеза ($TaTB$) и ВИЧ-инфекции ($TaВИЧ$) влияет на начало эпидемического процесса, на характер развития процесса, на установившееся число инфицированных.

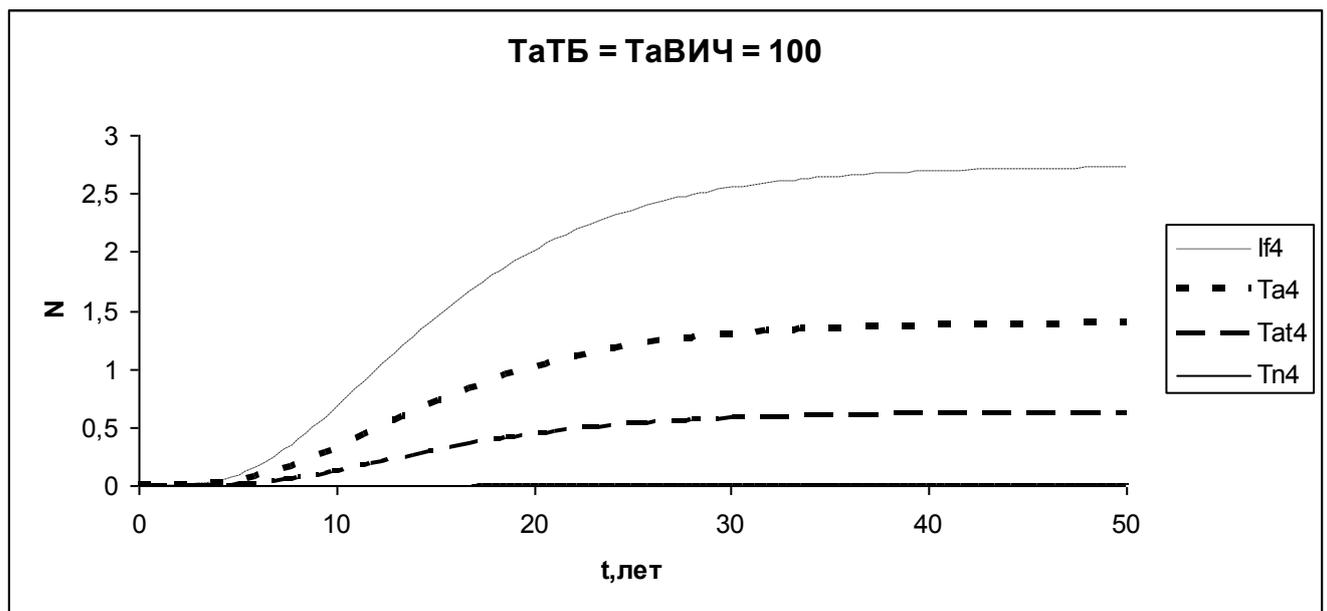


Рисунок 36 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на четвертой стадии ВИЧ-инфекции

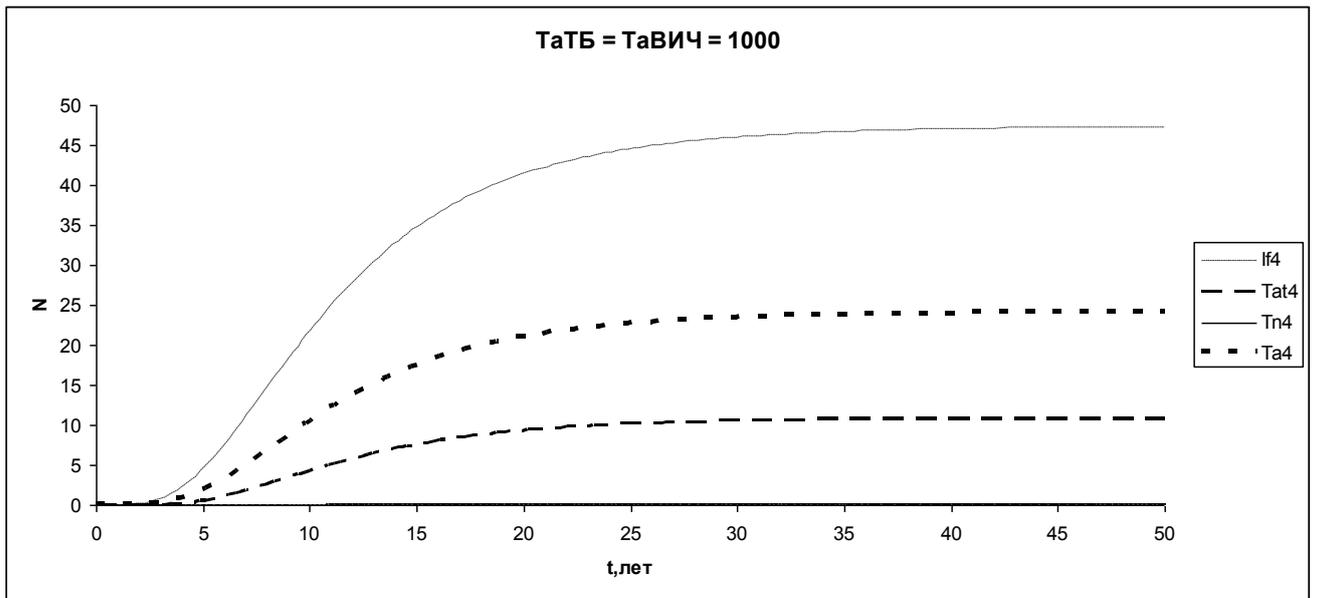


Рисунок 37 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на четвертой стадии ВИЧ-инфекции

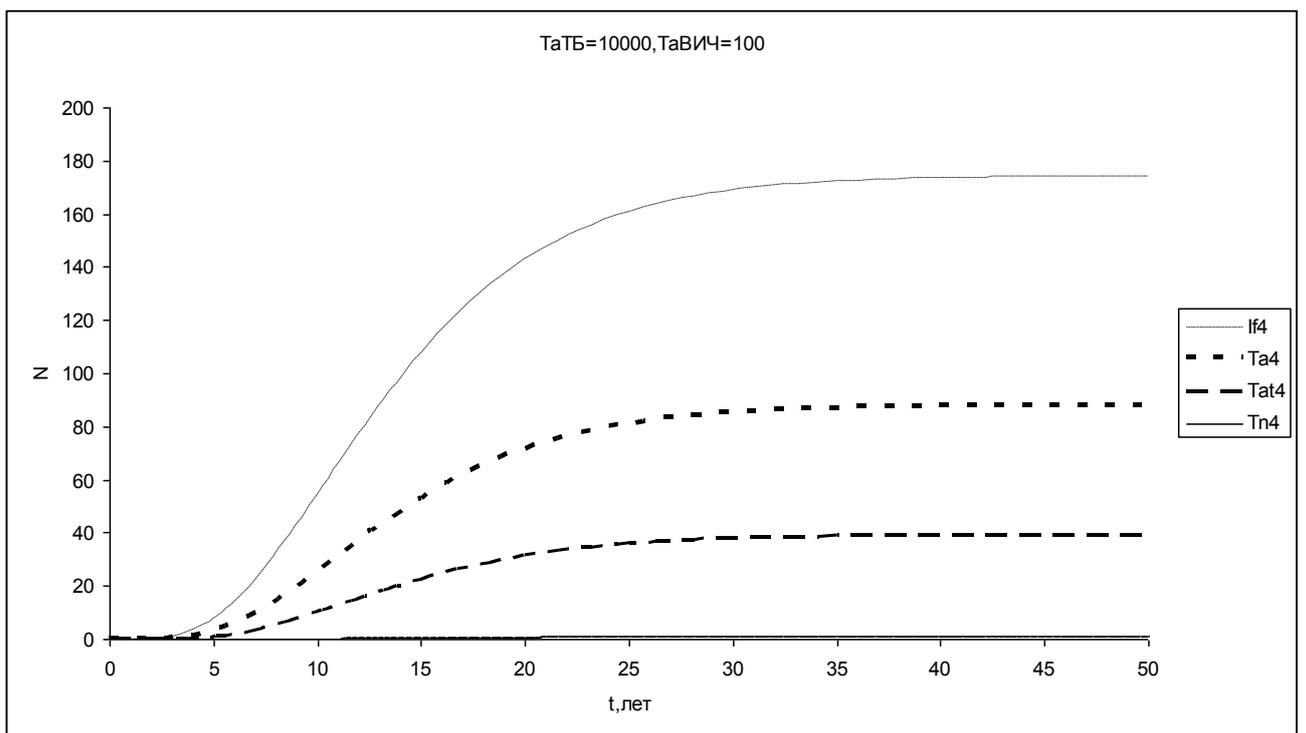


Рисунок 38 - Влияние импульсного воздействия на распространения туберкулеза на четвертой стадии ВИЧ-инфекции

На рисунках (36),(37),(38) показаны результаты распространения туберкулеза на последней стадии ВИЧ-инфекции при различных соотношениях распространителей туберкулеза ($TaTB$) и ВИЧ-инфекции

(ТаВИЧ). Следует отметить, что изменение числа распространителей туберкулеза (ТаТБ) и ВИЧ-инфекции (ТаВИЧ) влияет на начало эпидемического процесса, на характер развития процесса, на установившееся число инфицированных.

4.2. Сравнение результатов разработанной модели распространение коэпидемии туберкулеза-ВИЧ результатами модели предложенной Трэвисом и Смоллом.

Сравнение результатов разработанной модели распространение коэпидемии туберкулеза-ВИЧ результатами модели предложенной Трэвисом и Смоллом. необходимо как для качественной, так и для количественной оценки её адекватности.

Модель, предложенная Трэвисом и Смоллом, основана на стохастическом методе Монте-Карло, поэтому для её сравнения с нашей моделью необходимо представить ее в вид системы дифференциальных уравнений первого порядка.

На рисунке 39 представлена схема модели коэпидемии туберкулеза и ВИЧ, предложенная Трэвисом Порком в соавторстве с Питером Смоллом.

Обозначения модели представлены на таблице 7.

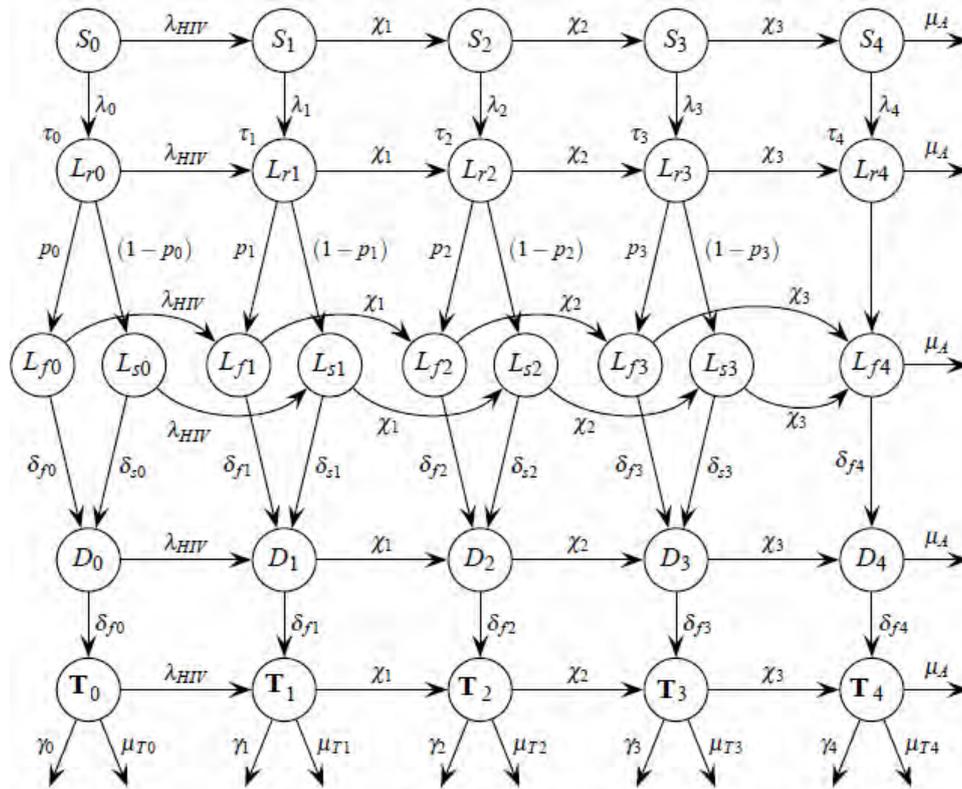


Рисунок 39 - Схема модели коэпидемии туберкулеза и ВИЧ, предложенная Трэвисом Порком в соавторстве с Питером Смоллом

Таблица 7 - Обозначения модели, предложенная Трэвисом и Смоллом

Параметр	Описание
λ_{HIV}	скорость инфицирования ВИЧ
χ_i	скорость прогрессирования СПИД
μ_A	вероятность смерти от СПИД
μ	вероятность смерти от причин, не связанных с туберкулезом
μ_T	вероятность смерти от туберкулеза
γ	скорость успешного лечения
S	неинфицированные индивиды
T	группа больных, являющихся распространителями инфекции
λ	скорость инфицирования туберкулезом
Lr	группа недавно инфицированных
Lf	группа с быстро развивающейся болезнью

L_s	группа носителей латентной инфекции
D	группа на стадии инфицирования, предшествующей болезни
δ_f	удельная скорость перехода из L_f в D
δ_s	удельная скорость перехода из L_s в D

Численности в компартментах и потоков между ними описываются системой нелинейных дифференциальных уравнений.

Уравнение (43) описывает изменение численность в группе неинфицированные ВИЧом индивидов, восприимчивых к заболеванию ТБ S_0 . Где: λ_{HIV} - скорость инфицирование ВИЧ, λ_0 - вероятность инфицирования ТБ здорового члена популяции, τ_0 - время инфицирования ТБ.

$$\frac{dS_0}{dt} = -(\lambda_0\tau_0 + \lambda_{HIV})S_0 \quad (43)$$

Скорость изменения численности в группе недавно инфицированных индивидов L_{r0} описывает уравнение(44). Где, p - доля лиц с быстрым прогрессом инфекции среди инфицированных.

$$\frac{dL_{r0}}{dt} = \lambda_0\tau_0S_0 - (\lambda_{HIV} + 1)L_{r0} \quad (44)$$

Скорость изменения численности в группе с быстро развивающейся болезнью ТБ L_f описывает уравнение(4.3). Где, δ_f - удельная скорость перехода из L_f в группу на стадии инфицирования, предшествующей болезни D .

$$\frac{dL_{f0}}{dt} = p_0L_{r0} - (\lambda_{HIV} + \sigma_{f0})L_{f0} \quad (45)$$

Уравнение (46) описывает изменение численность в группе носителей латентной инфекции L_s . Где, δ_s - удельная скорость перехода из L_s в D .

$$\frac{dL_{s_0}}{dt} = (1 - p_0) L_{r_0} - (\lambda_{HIV} + \sigma_{s_0}) L_{s_0} \quad (46)$$

Уравнение (47) описывает изменение численность в группе на стадии инфицирования, предшествующей болезни D .

$$\frac{dD_0}{dt} = \sigma_{f_0} L_{f_0} + \sigma_{s_0} L_{s_0} - (\sigma_{f_0} + \lambda_{HIV}) D_0 \quad (47)$$

Изменения численности в группе больных туберкулезом, являющихся распространителями инфекции T описывает уравнение(48). Где, γ - скорость успешного лечения, μ_t - вероятность смерть от туберкулеза.

$$\frac{dT_0}{dt} = \sigma_{f_0} D_0 - (\mu_t + \gamma_0 + \lambda_{HIV}) T_0 \quad (48)$$

Изменение численности в компартаментах на первой стадии ВИЧ описывают уравнения (43-48).

Уравнение (49) описывает изменение численность в группе индивидов на первой стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_1 . Где: χ_i - скорость прогрессирование СПИД

$$\frac{dS_1}{dt} = \lambda_{HIV} S_0 - (\chi_1 + \lambda_1 \tau_1) S_1 \quad (49)$$

Скорость изменения численности в группе недавно инфицированных индивидов L_{r_1} описывает уравнение(50).

$$\frac{dL_{r_1}}{dt} = \lambda_1 \tau_1 S_1 + \lambda_{HIV} L_{r_0} - (\chi_1 + 1) L_{r_1} \quad (50)$$

Скорость изменения численности в группе с быстро развивающейся болезнью ТБ L_f описывает уравнение(51).

$$\frac{dL_{f_1}}{dt} = p_1 L_{r_1} + \lambda_{HIV} L_{f_0} - (\chi_1 + \sigma_{f_1}) L_{f_1} \quad (51)$$

Уравнение (52) описывает изменение численность в группе носителей латентной инфекции L_s .

$$\frac{dL_{s1}}{dt} = (1 - p_1) L_{r1} + \lambda_{HIV} L_{s0} - (\chi_1 + \sigma_{s1}) L_{s1} \quad (52)$$

Уравнение (53) описывает изменение численность в группе на стадии инфицирования, предшествующей болезни $D1$.

$$\frac{dD_1}{dt} = \sigma_{f1} L_{f1} + \sigma_{s1} L_{s1} + \lambda_{HIV} D_0 - (\sigma_{f1} + \chi_1) D_1 \quad (53)$$

Изменения численности в группе больных туберкулезом, являющихся распространителями инфекции $T1$ описывает уравнение(54).

$$\frac{dT_1}{dt} = \sigma_{f1} D_1 + \lambda_{HIV} T_0 - (\mu_{t1} + \gamma_1 + \chi_1) T_1 \quad (54)$$

Изменение численности в компартаментах на второй стадии ВИЧ описывают уравнения (55-60).

Уравнение (55) описывает изменение численность в группе индивидов на второй стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_2 . Где: μ_A - скорость прогрессирование СПИД

$$\frac{dS_2}{dt} = \chi_1 S_1 - (\chi_2 + \lambda_2 \tau_2) S_2 \quad (55)$$

Скорость изменения численности в группе недавно инфицированных индивидов L_{r2} описывает уравнение(56).

$$\frac{dL_{r2}}{dt} = \lambda_2 \tau_2 S_2 + \chi_1 L_{r1} - (\chi_2 + 1) L_{r2} \quad (56)$$

Скорость изменения численности в группе с быстро развивающейся болезнью ТБ L_{f2} описывает уравнение(57)

$$\frac{dL_{f2}}{dt} = p_2 L_{r2} + \chi_1 L_{f1} - (\chi_2 + \sigma_{f2}) L_{f2} \quad (57)$$

Уравнение (58) описывает изменение численность в группе носителей латентной инфекции L_{s2} .

$$\frac{dL_{s2}}{dt} = (1 - p_2) L_{r2} + \chi_1 L_{s1} - (\chi_2 + \sigma_{s2}) L_{s2} \quad (58)$$

Уравнение (59) описывает изменение численность в группе на стадии инфицирования, предшествующей болезни D_2 .

$$\frac{dD_2}{dt} = \sigma_{f_2} L_{f_2} + \sigma_{s_2} L_{s_2} + \chi_1 D_1 - (\sigma_{f_2} + \chi_2) D_2 \quad (59)$$

Изменения численности в группе больных туберкулезом, являющихся распространителями инфекции T_2 описывает уравнение(60).

$$\frac{dT_2}{dt} = \sigma_{f_2} D_2 + \chi_1 T_1 - (\mu_{t_2} + \gamma_2 + \chi_2) T_2 \quad (60)$$

Изменение численности в компартментах на третьей стадии ВИЧ описывают уравнения (61-66).

Уравнение (61) описывает изменение численность в группе индивидов на третьей стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_3 . Где: χ_3 - скорость прогрессирование СПИД

$$\frac{dS_3}{dt} = \chi_2 S_2 - (\chi_3 + \lambda_3 \tau_3) S_3 \quad (61)$$

Скорость изменения численности в группе недавно инфицированных индивидов L_{r_3} описывает уравнение(62).

$$\frac{dL_{r_3}}{dt} = \lambda_3 \tau_3 S_3 + \chi_2 L_{r_2} - (\chi_3 + 1) L_{r_3} \quad (62)$$

Скорость изменения численности в группе с быстро развивающейся болезнью ТБ L_{f_3} описывает уравнение(63)

$$\frac{dL_{f_3}}{dt} = p_3 L_{r_3} + \chi_2 L_{f_2} - (\chi_3 + \sigma_{f_3}) L_{f_3} \quad (63)$$

Уравнение (64) описывает изменение численность в группе носителей латентной инфекции L_{s_3} .

$$\frac{dL_{s_3}}{dt} = (1 - p_3) L_{r_3} + \chi_{21} L_{s_2} - (\chi_3 + \sigma_{s_3}) L_{s_3} \quad (64)$$

Уравнение (65) описывает изменение численность в группе на стадии инфицирования, предшествующей болезни D_3 .

$$\frac{dD_3}{dt} = \sigma_{f3}L_{f3} + \sigma_{s3}L_{s3} + \chi_2D_2 - (\sigma_{f3} + \chi_3)D_3 \quad (65)$$

Изменения численности в группе больных туберкулезом, являющихся распространителями инфекции T_3 описывает уравнение(66).

$$\frac{dT_3}{dt} = \sigma_{f3}D_3 + \chi_2T_2 - (\mu_{t3} + \gamma_3 + \chi_3)T_3 \quad (66)$$

Изменение численности в компартаментах на последней стадии ВИЧ описывают уравнения (67-71).

Уравнение (67) описывает изменение численность в группе индивидов на последней стадии ВИЧ, восприимчивых к заболеванию ТБ S_4 . Где: μ_A - вероятность смерти от СПИД

$$\frac{dS_4}{dt} = \chi_3S_3 - (\mu_A + \lambda_4\tau_4)S_4 \quad (67)$$

Скорость изменения численности в группе недавно инфицированных индивидов L_{r4} описывает уравнение(68).

$$\frac{dL_{r4}}{dt} = \lambda_4\tau_4S_4 + \chi_3L_{r3} - (\mu_A + 1)L_{r4} \quad (68)$$

Скорость изменения численности в группе с быстро развивающейся болезнью ТБ L_{f4} описывает уравнение(69)

$$\frac{dL_{f4}}{dt} = L_{r4} + \chi_3(L_{f3} + L_{s3}) - (\mu_A + \sigma_{f4})L_{f4} \quad (69)$$

Уравнение (70) описывает изменение численность в группе на стадии инфицирования, предшествующей болезни D_4 .

$$\frac{dD_4}{dt} = \sigma_{f4}L_{f4} + \chi_3D_3 - (\sigma_{f4} + \mu_A)D_4 \quad (70)$$

Изменения численности в группе больных туберкулезом, являющихся распространителями инфекции T_4 описывает уравнение(71).

$$\frac{dT_4}{dt} = \sigma_{f4}D_4 + \chi_3T_3 - (\mu_{t4} + \gamma_4 + \mu_A)T_4 \quad (71)$$

Для сравнительного анализа результатов реализации разработанной нами модели и модели, предложенной Трэвисом и Смоллом, применялись данные, приведенные в таблице 6.

Реализации моделей проводились в программной среде Anylogic.

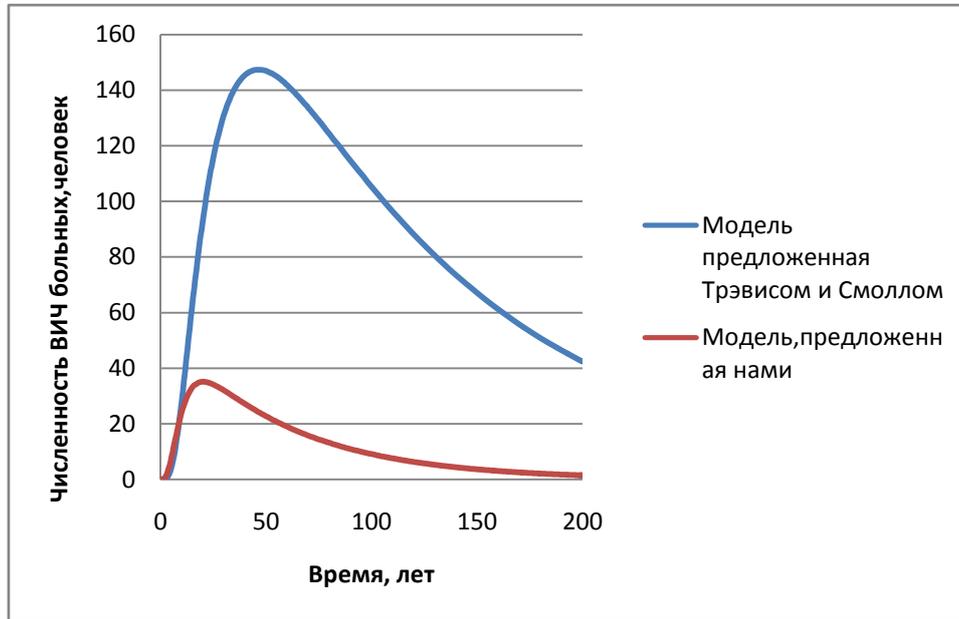


Рисунок 40 - Зависимость численности больных туберкулезом на первой стадии ВИЧ от времени

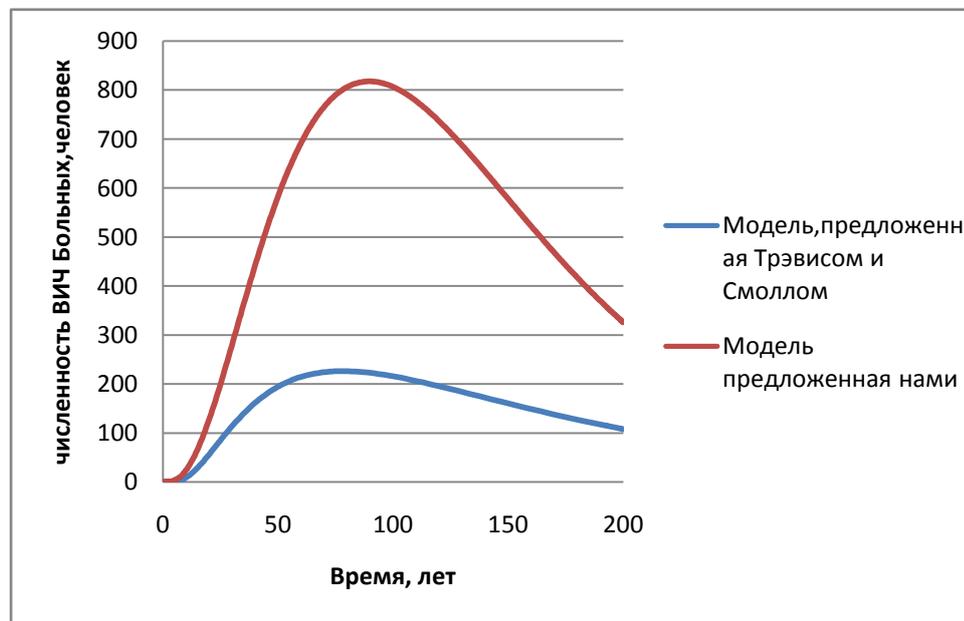


Рисунок 41 - Зависимость численности больных туберкулезом на второй стадии ВИЧ от времени

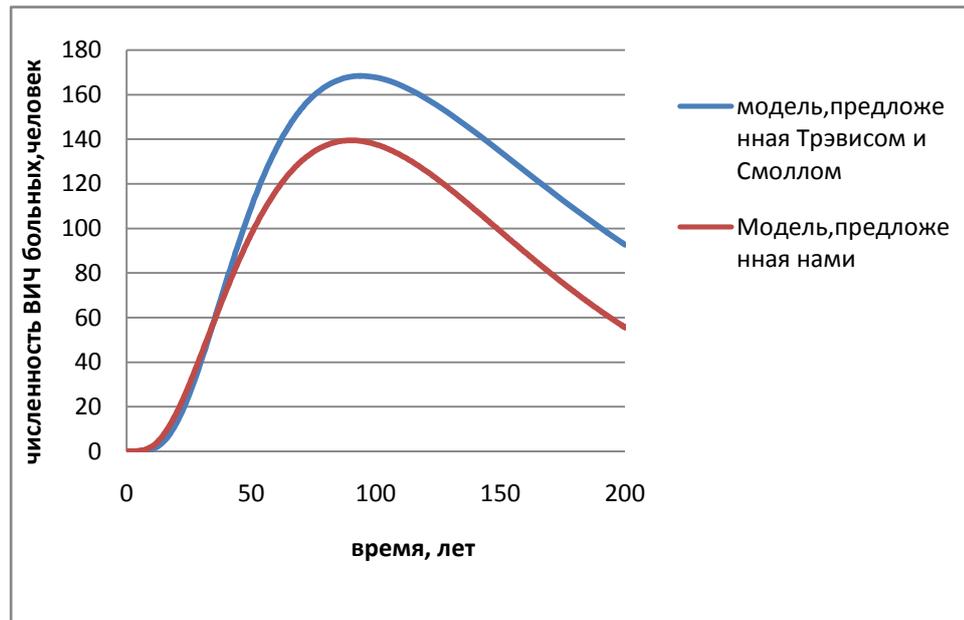


Рисунок 42 - Зависимость численности больных туберкулезом на третьей стадии ВИЧ от времени

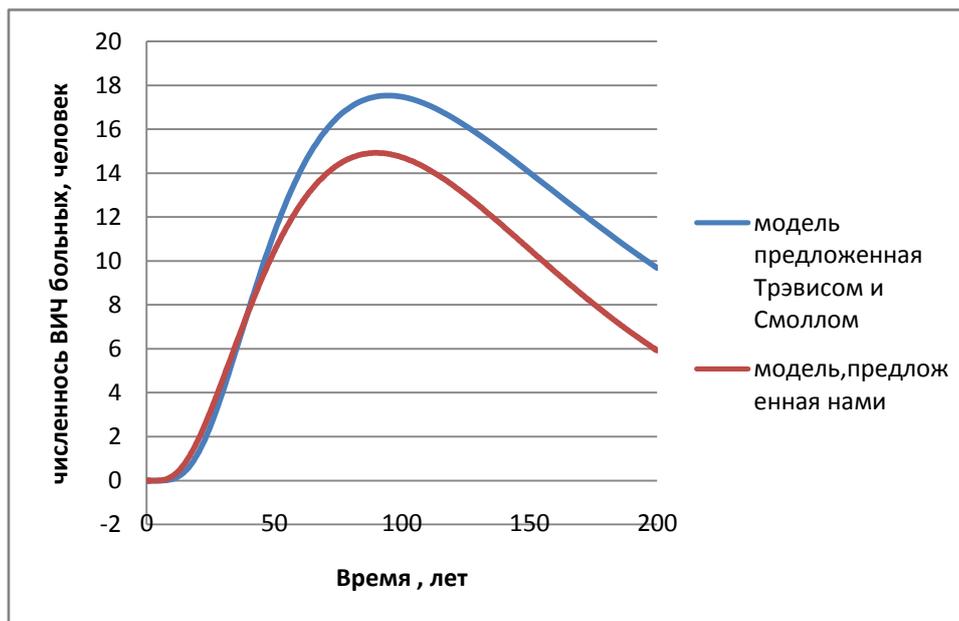


Рисунок 43 - Зависимость численности больных туберкулезом на четвертой стадии ВИЧ от времени

На рисунках 40 и 41 представлены результаты зависимости численности больных туберкулеза от времени на первой и второй стадиях ВИЧ соответственно.

На первой и второй стадиях ВИЧ прогнозы численности больных туберкулезом, основанные на разработанной нами модели и модели,

предложенной, сильно отличаются, поскольку разработанная нами модели учитывает такие параметры как смертность, рождаемость, выявление больных туберкулезом и самовольного прекращения лечения, которые не учтены в модели, предложенной Трэвисом и смоллом.

На рисунках 41 и 42 представлены результаты зависимости численности больных туберкулеза от времени на третьей и четвертой стадиях ВИЧ соответственно.

На третьей и четвертой (поздних) стадиях ВИЧ прогнозы численности больных туберкулезом, основанные на разработанной нами модели и модели, предложенной, незначительно отличаются, поскольку эти параметры уже не так сильно влияют на ход эпидемического процесса.

Таким образом, можно сделать вывод об адекватности и точность прогноза распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на основе разработанной нами системно-динамической модели.

4.3 Выводы по разделу

Для оценки адекватности модели распространений коэпидемии туберкулеза-ВИЧ необходимо исследование динамических свойств.

Результаты исследования, разработанной модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на изменении соотношениях распространителей туберкулеза и ВИЧ показали, что количество распространителей туберкулеза и ВИЧ показали, что количество распространителей инфекции прямо пропорционально скорости развития эпидемического процесса, числу инфицированных, и обратно пропорционально длительности 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.

Сравнительный анализ результатов прогнозирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на основе разработанной нами модели и модели, предложенной Трэвисом и Смоллом показал, что:

На начальных стадиях ВИЧ прогнозы численности больных туберкулезом, основанные на разработанной модели и модели, предложенной, Трэвисом и Смоллом сильно отличаются, поскольку разработанная модель учитывает такие параметры как смертность, рождаемость, выявление больных туберкулезом и самовольного прекращения лечения, которые не учтены в модели, предложенной Трэвисом и Смоллом.

На поздних стадиях ВИЧ прогнозы численности больных туберкулезом, основанные на разработанной нами модели и модели, предложенной, незначительно отличаются, поскольку эти параметры уже не так сильно влияют на ход эпидемического процесса.

Таким образом, можно сделать вывод об адекватности и точности прогноза распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на основе разработанной системно-динамической модели.

5. РЕАЛИЗАЦИЯ РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.

5.1. Выбор программной среды реализации модели распространения ТБ-ВИЧ

Разработанная имитационная модель имеет сложную структуру. Основным её элементом является системно-динамическая модель, описываемая системой дифференциальных уравнений.

Для реализации разработанной модели был выбран профессиональный инструмент нового поколения AnyLogic(www.anylogic.ru), предназначенный для разработки и исследования имитационных моделей. Программный инструмент AnyLogic позволяет достаточно эффективно исследовать динамические свойства сложных систем численными методами, и дает исследователю понимание эффекта, который производит на систему изменение тех или иных параметров, позволяет сравнить альтернативные решения по управлению системой с выбором наилучшего решения.

Для разработки имитационных моделей и последующего анализа их параметров применяется среда программирования AnyLogic. Построение исследуемой модели выполняется в графическом редакторе AnyLogic для этого используются многочисленные средства поддержки. Затем построенная модель компилируется с помощью встроенного компилятора AnyLogic и запускается на выполнение. В процессе выполнения модели можно наблюдать ее поведение, изменять параметры модели, выводить результаты моделирования в различных формах и выполнять разного рода компьютерные эксперименты с моделью.

5.2. Реализация модели в программной среде AnyLogic.

Для реализации модели, сначала нам следует проанализировать нашу модель, чтобы решить, как ее возможно обрисовать в определенной системной динамике. Нам следует определить основные переменные модели

и то, как они оказывают большое влияние друг на друга, а затем создать потоковую диаграмму модели. При существовании потоковой диаграммы нам следует учитывать, какие переменные обязаны быть представлены накопителями, какие потоками, а какие – вспомогательными переменными. Накопители (также именуемые уровнями или же фондами) представляют собой эти объекты реального мира, в которых концентрируются какие-либо ресурсы; их значения меняются постоянно.

Потоки – данные интенсивные составляющие системы, они изменяют значения накопителей. Так же, накопители системы характеризуют значения потоков. Динамические переменные могут помочь преобразовывать одни числовые значения в другие; им предоставляется возможность произвольно изменять собственные значения или же быть константами. При существовании потоковой диаграммы выявите переменные, которые накапливают значения со временем [70].

Сначала необходимо создать новый проект для нашей модели. Как показана структурная диаграмма по центру рабочей области AnyLogic, окно Проект – в левой панели, и окно Свойства – в правой. На рисунке 44 приведены снимки внешнего вида модулей интерфейса.

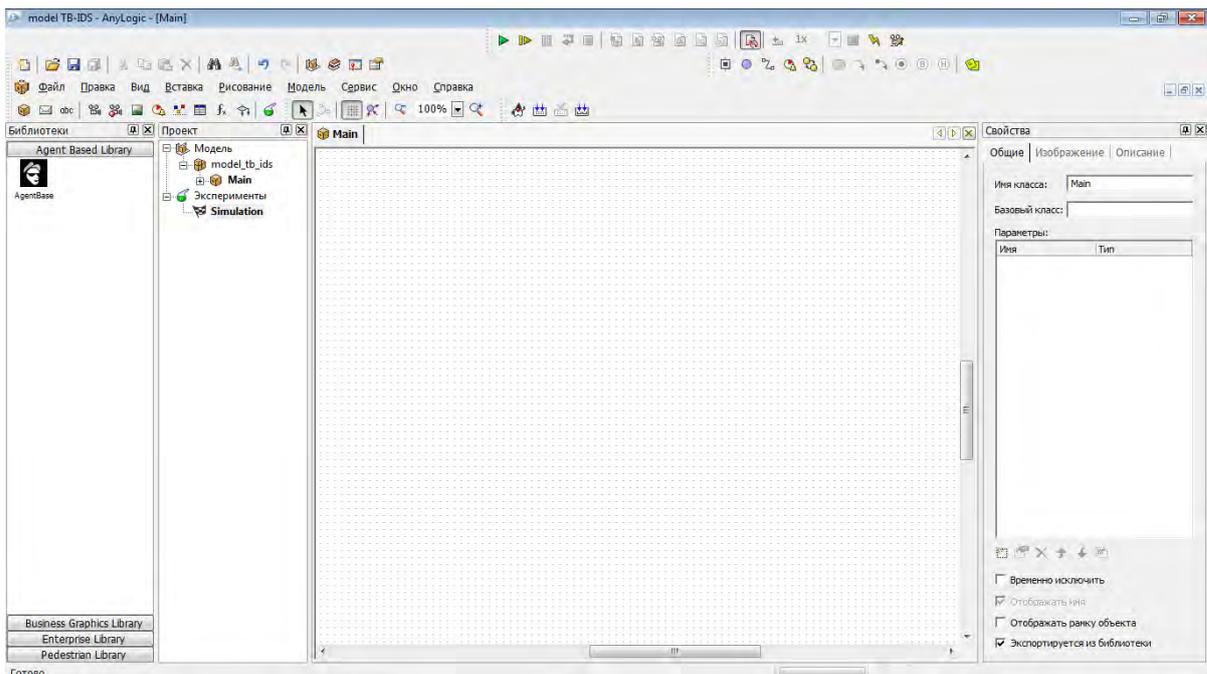


Рисунок 44 - Основное окно оболочки запуска Anylogic

Накопитель, аналогично, как и поток, является основным элементом системно-динамических диаграмм потоков и накопителей. В системной динамике накопители применяются для представления таких объектов реального мира, в которых сосредотачиваются некоторые ресурсы - это могут быть деньги, средства, вещества, численности (определенных категорий) людей, какие-то материальные объекты и т.п. Накопители задают статическое состояние имитируемой системы. Их значения изменяются с течением времени, согласно существующим в системе потокам. Таким образом, потоки задают динамику системы. Входящие в накопитель потоки увеличивают значение накопителя, а исходящие из него потоки, соответственно, его уменьшают. Для того чтобы создать накопитель для моделирования эпидемий. Сначала щелкнуть мышью по кнопке панели инструментов Переменная. Когда поместить элемент на структурную диаграмму, его характеристики будут отображены в окне Свойства. В данном окне Вы можете изменить характеристики элемента согласно с требованиями модели. Позднее, для изменения свойств элемента необходимо вначале щелчком мыши выделить его на структурной диаграмме. А изменить имя накопителя. В окне Свойства, введите Potential_Customers в поле редактирования Имя. Затем выбрать Интеграл или накопитель из выпадающего списка Вид. Накопитель на структурной диаграмме примет форму прямоугольника, соответствуя классической нотации системной динамики.

Значение потока рассчитывается согласно с данной формулой. Щелкнуть мышью по кнопке панели инструментов Переменная. Изменить имя потока. В окне Свойства, введите Adoption_Rate в поле редактирования Имя. А сменить Тип уравнения на Формулу. На рисунке 45 показано создание потока[70].

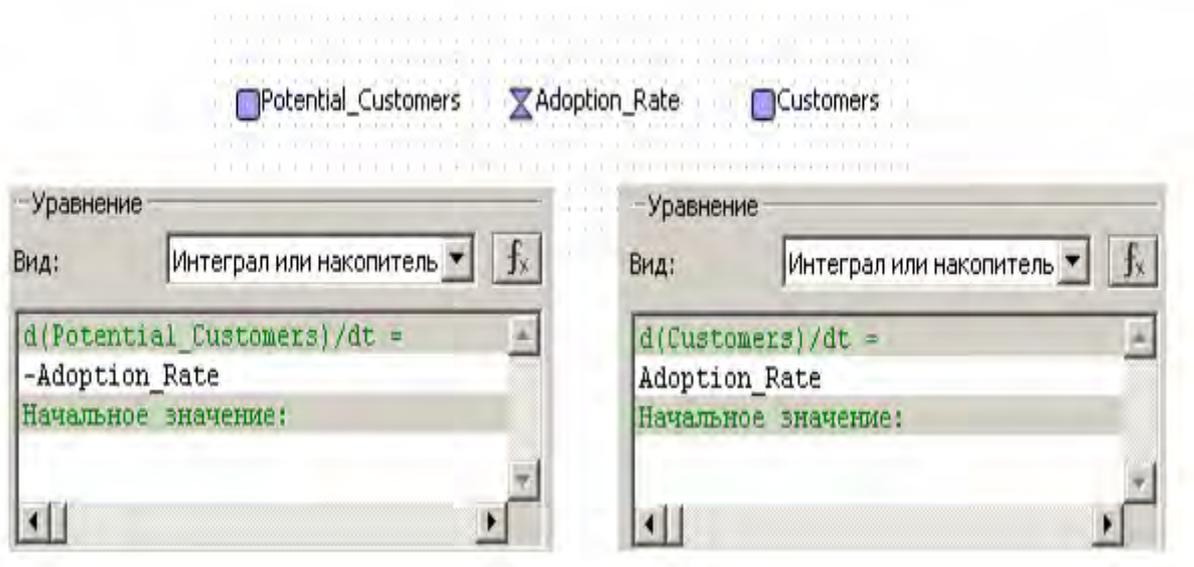


Рисунок 45 - Создание потока в среде Anylogic

Можно сконфигурировать выполнение модели в соответствии с требованиями. Модель выполняется согласно с комплектом установок, называемым экспериментом. программа предоставляет возможность создать несколько экспериментов и изменять рабочую конфигурацию модели, просто меняя текущий эксперимент модели.

В дереве рабочего проекта эксперименты отображаются под элементом Эксперименты. Один эксперимент, названный Simulation, создается по умолчанию. Это простой эксперимент, позволяющий отображать анимацию и запускать модель с откалиброванными значениями параметров.

Есть, кроме того, и прочие разновидности экспериментов (оптимизационный эксперимент, эксперимент для оценки Рисунков, эксперимент для варьирования параметров), применяемых в тех случаях, когда параметры модели играют существенную роль, и требуется проанализировать, как они влияют на поведение модели, или когда нужно найти подходящие значения параметров модели.

Построить проект с помощью кнопки панели инструментов Построить. Если в проекте есть какие-нибудь ошибки, то построение не будет завершено, и появится окно Вывод со списком всех ошибок, обнаруженных в

проекте. Двойным щелчком мыши по ошибке в этом списке можно перейти к предполагаемому месту ошибки, чтобы исправить ее.

После того, как проект будет удачно построен, можно запустить модель. Для того, чтобы запустить модель, щелкните мышью по кнопке панели инструментов Запустить. До этого момента можно работать в режиме редактирования модели AnyLogic. Когда модель запущена, AnyLogic переключается в режим просмотра работающей модели. В режиме просмотра

На рисунке 46 приведена схема модели распространения ТБ-СПИД в популяции. Описанные в предыдущих разделах входные и выходные параметры.

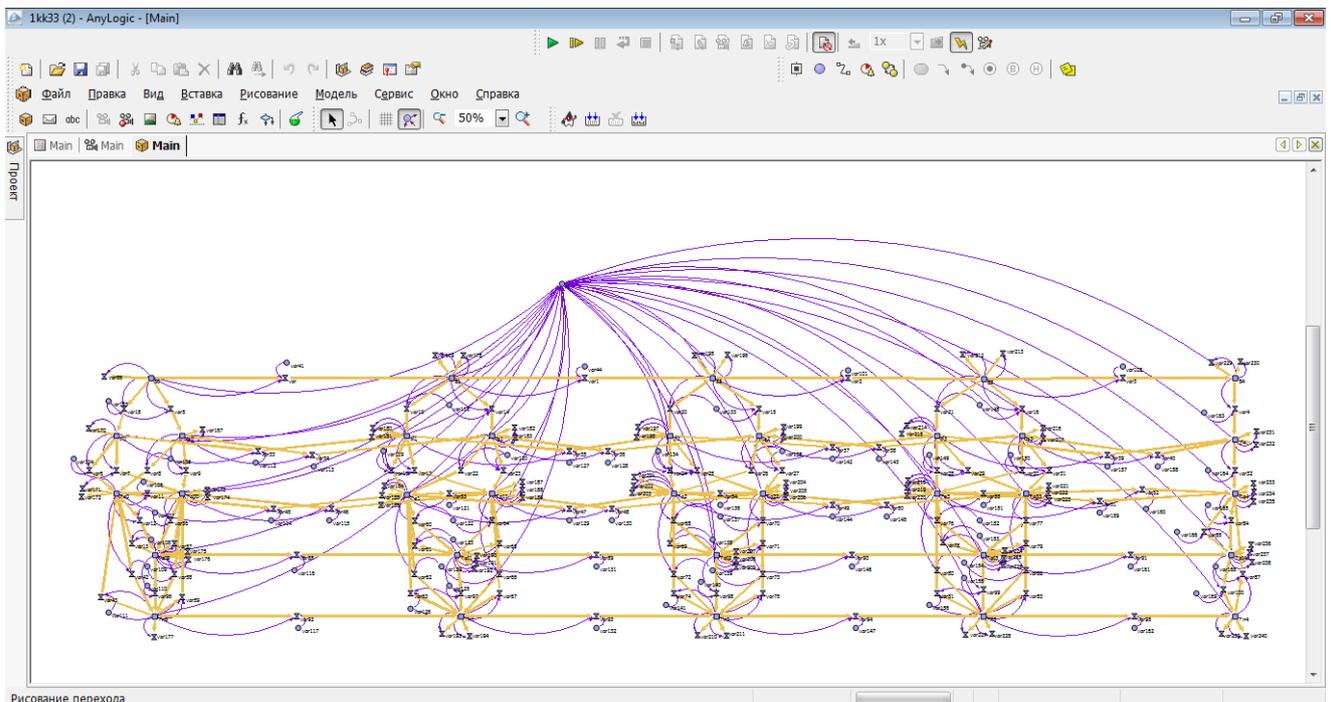


Рисунок 46 - Схема модели распространения ТБ-СПИД в популяции

Для реализации нашей модели на диаграмме графически задаются накопители, потоки и вспомогательные переменные. Накопители - уровни, переменные состояния; потоки - связи между накопителями, вентили, регулирующие потоки, функциональные зависимости, определяющие взаимное влияние потоков. Накопители обозначаются прямоугольниками, потоки — направленными переходами, а вспомогательные переменные —

кружками. Стрелки обозначают причинно-следственные зависимости в модели. Накопитель — это параметр, содержащий нечто. Поток — это непрерывное перемещение содержимого между накопителями.

Взаимодействие накопителей и потоков между собой осуществляется через связи. Они могут создавать цепи положительных и отрицательных обратных связей. Вспомогательные переменные, обозначаемые кружками, применяются для влияний на параметры.

После построения графической модели, определения функциональных зависимостей и задания начальных значений переменных и констант, модель может быть запущена на выполнение, и динамика ее поведения исследована на чувствительность к изменению параметров.

5.3 Система поддержки принятия решений региональной противозидемической службы.

В результате исследования свойств и характеристики модели распространения коэпидемии туберкулеза - ВИЧ разработан программный комплекс, представляющий собой система поддержки принятия решений управляемая моделями[135]. Основные функции СППР заключаются в следующем:

- Проанализировать возможные сценарии развития эпидемического процесса распространения туберкулёза среди ВИЧ-инфицированных в регионе с учётом воздействующих внешних факторов и пространственной структуры популяции региона в условиях реализации различных стратегий управления эпидемической ситуацией;
- поиск различных стратегий распределения материальных ресурсов между процессами лечения и активного выявления больных на произвольном промежутке времени и выбрать из них самую оптимальную[135].

На рисунке 47 приведена структура программного комплекса системы поддержки принятия решений (СППР). Реализацией имитационной модели

системы управления эпидемической ситуацией по ТБ-ВИЧ является ядро системы поддержки принятия решений[135].

Модуль, созданный с использованием симулятора динамических систем, применяются для моделирования воздействующих факторов и анализа различных сценариев развития эпидемии[135].

Модуль взаимодействия с пользователем представляет собой набор скриптов на интерпретируемом языке Java, использующих кроссплатформенные библиотеки создания графического интерфейса Anylogic версии 5. Задача данного модуля заключается в запуске ядра системы в различных режимах, передачи ему исходных данных, к которым относятся параметры имитационной модели и описании географической сети на фоне которой происходят моделируемые процессы[135].

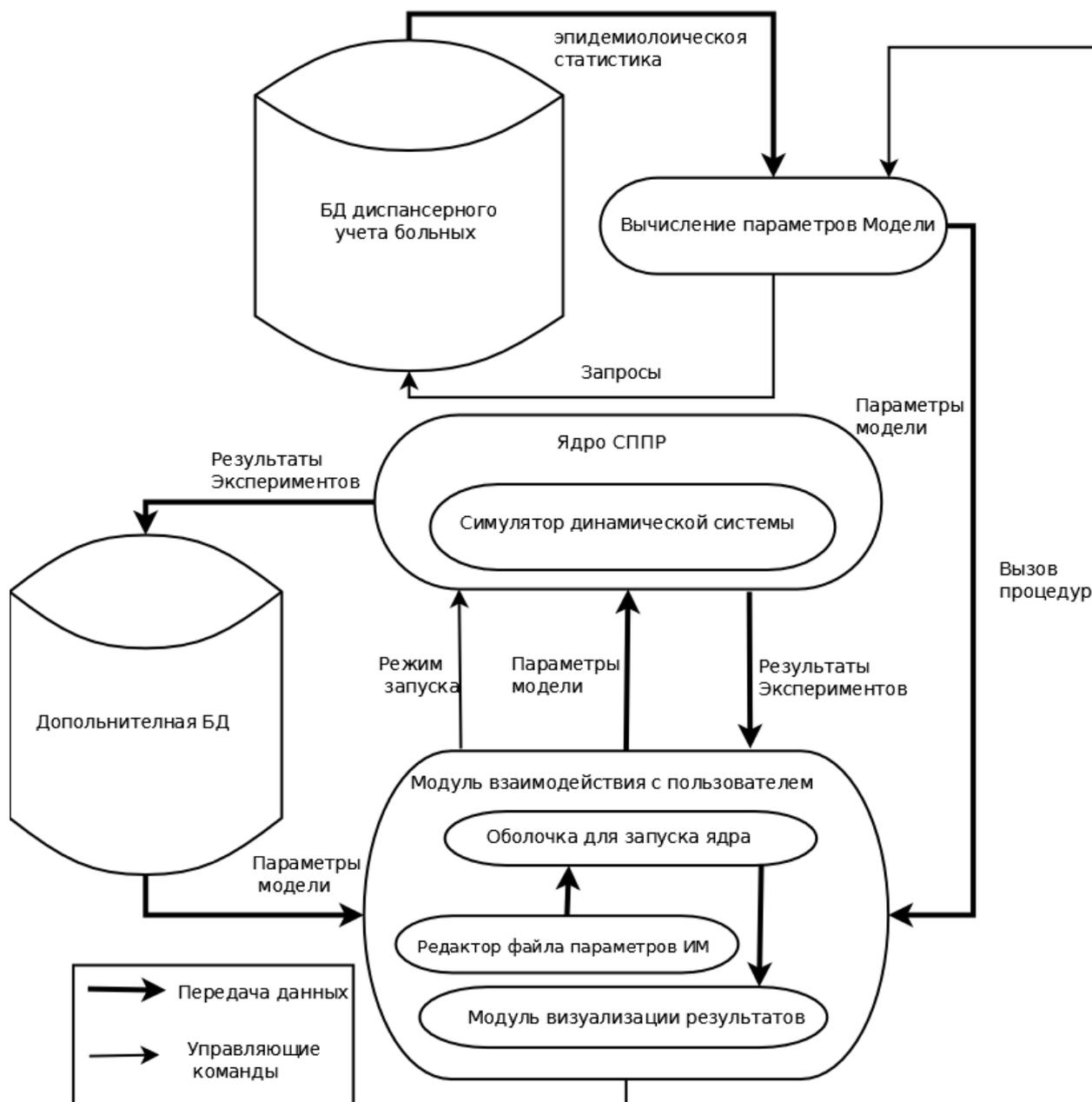


Рисунок 47 - Структура программного комплекса СППР региональной противозидемической службы

Параметры имитационной модели определяются данными медицинской информационной системы. Модуль вычисления параметров модели представляет собой набор хранимых процедур, выполняющихся на сервере баз данных. Для хранения параметров модели и результатов экспериментов используется дополнительная база данных БД. Все составляющие программного комплекса разработаны и испытаны в среде Anylogic версии 5. Однако, созданные с использованием

кроссплатформенных инструментальных средств и являющиеся отдельным программным обеспечением, которые могут быть портированы на любые современные распространённые платформы[135].

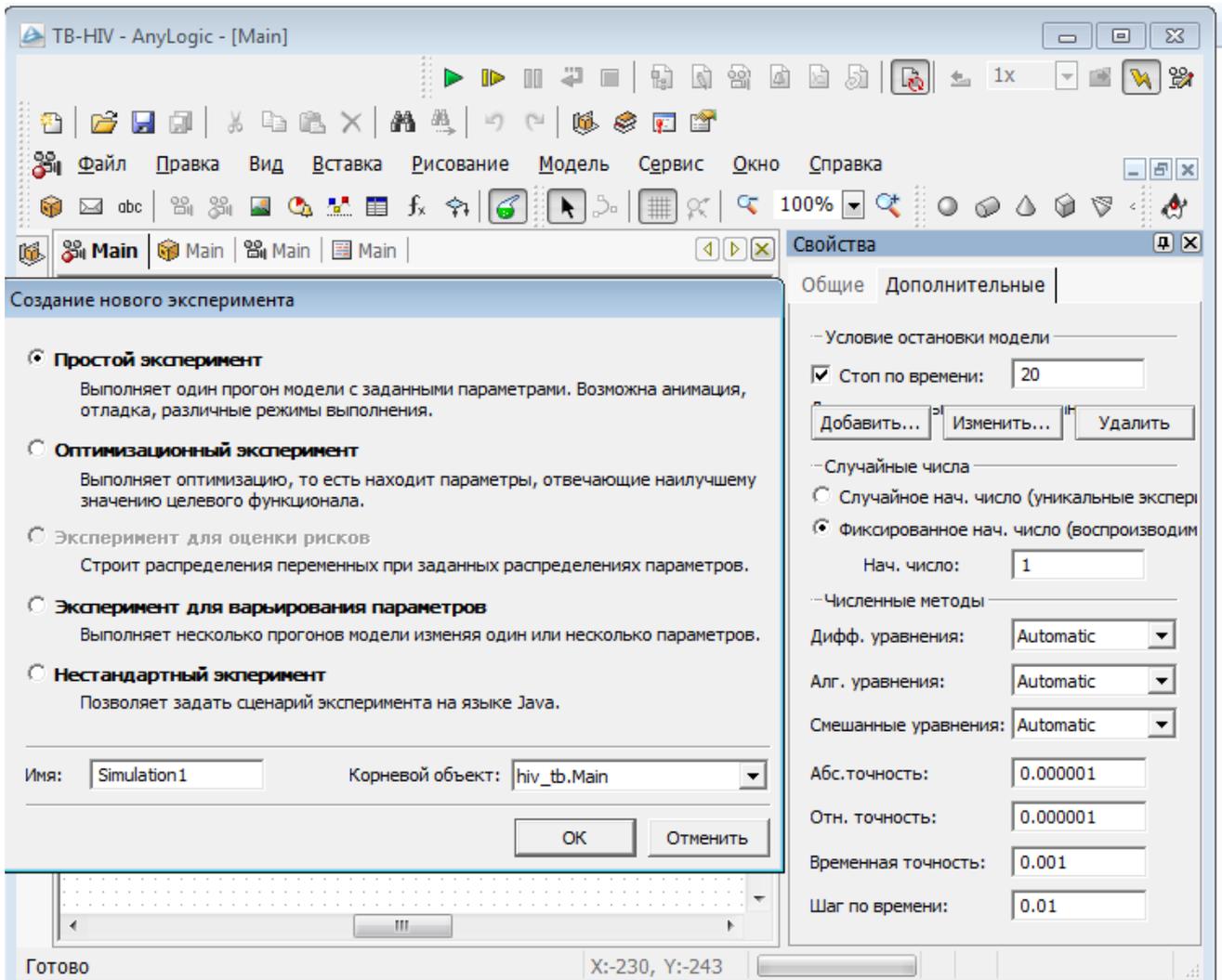


Рисунок 48 - Окно оболочки запуска ядра СППР

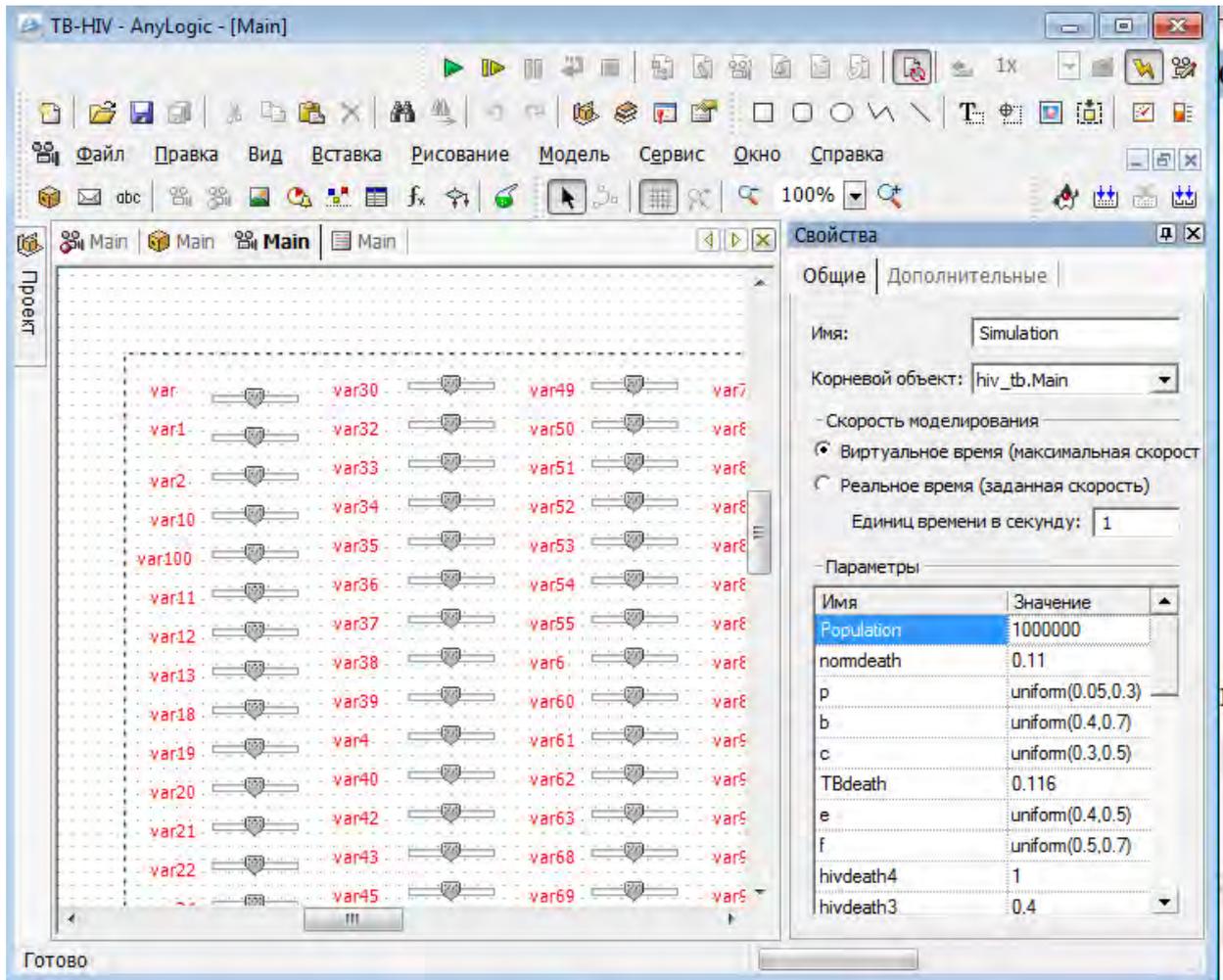


Рисунок 49 - Окно ввода параметров имитационной модели

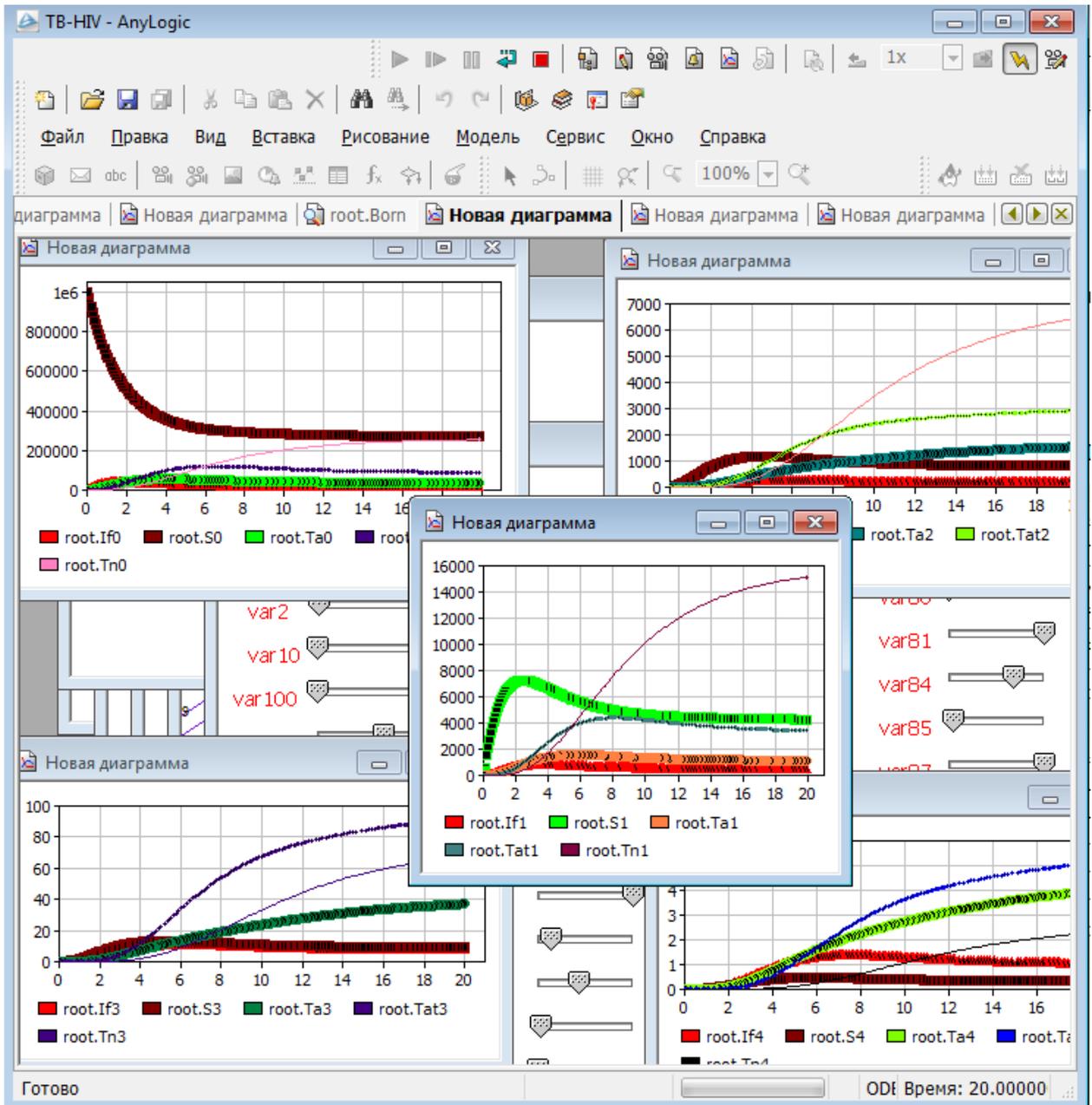


Рисунок 50 - Окно визуализации результатов эксперимента

5.3.1 Элемент принятия решений системы управления эпидемической ситуацией по туберкулёзу-ВИЧ

Внедрение результатов исследования модели коэпидемии ТБ-ВИЧ в практическое здравоохранение требует изменение принципов и алгоритмов принятия управленческих решений в противотуберкулёзных учреждениях.

На рисунке 51 представлена схема укрупненного алгоритма принятия решений системы управления противодействием распространению туберкулеза на фоне ВИЧ-эпидемии.

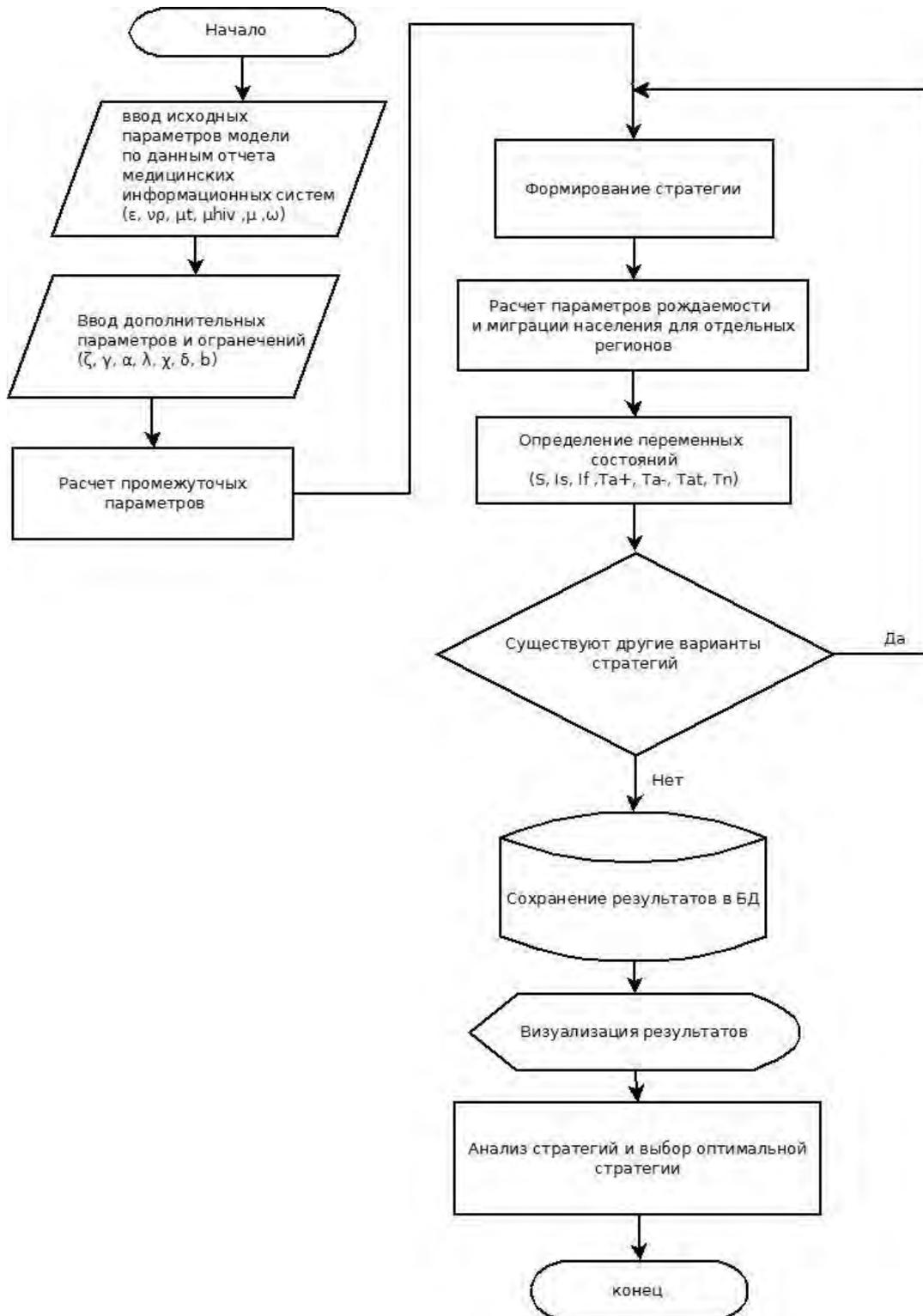


Рисунок 51 - Схема укрупненного алгоритма принятия решений системы управления противодействием распространению эпидемии

Схема принятия решений по управлению эпидемической ситуацией представлена на рис 52.



Рисунок 52 - Схема принятия решений по управлению эпидемической ситуацией.

В системе управления эпидемической ситуацией лицо, принимающее решение выполняет следующие функции:

- Оценка вариантов стратегий распределения ресурсов;
- Выбор оптимального варианта;
- Реализация.

Схема процесса оценки стратегий представлена на рис 53.

Оценка вариантов стратегий распределения ресурсов в системе управления эпидемической ситуацией заключается в предсказании потенциального эффекта от реализации каждой стратегии на основе разработанной модели, сопоставлении результатов с критериями достижения целей управления и выборе оптимальной стратегии[135].

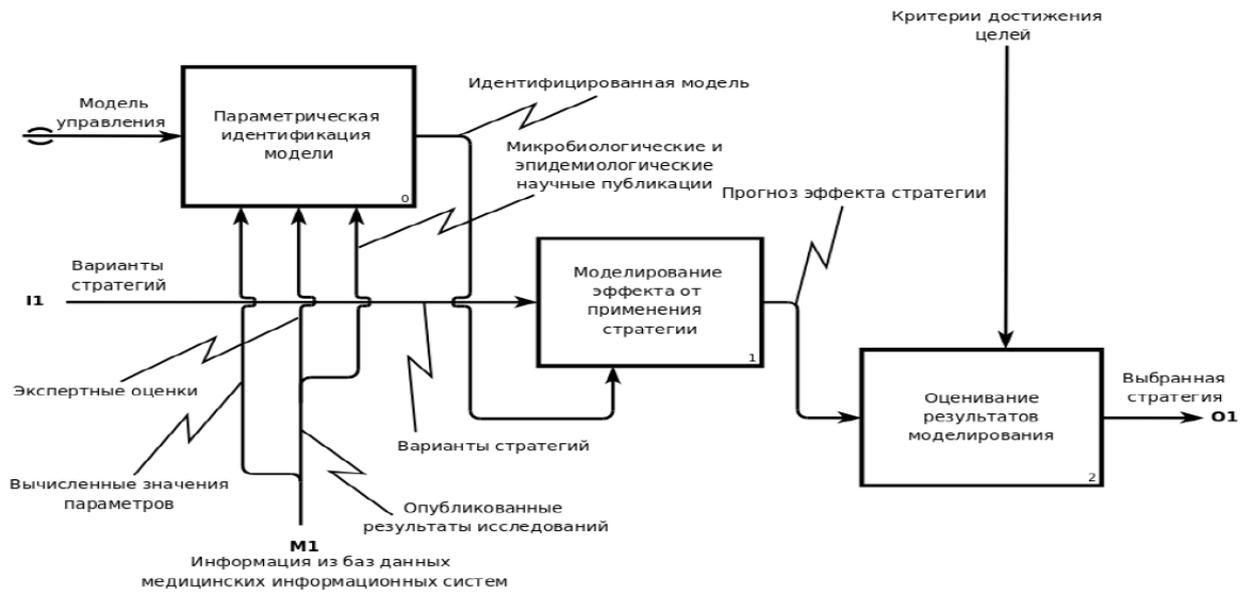


Рисунок 53 - Схема процесса оценки стратегий.

Предварительно осуществляется параметрическое информирование модели. При этом используются различные источники информации[135]:

- результаты исследований в области эпидемиологии и микробиологии ;
- оценки параметров, произведенные экспертами в данной области;
- результаты наблюдения объекта управления на основе база данных медицинских информационных систем.

5.4 Выводы

В результате исследования свойств и характеристики модели распространения коэпидемии туберкулеза - ВИЧ разработан программный комплекс, представляющий собой система поддержки принятия решений управляемая моделями. Основные функции СППР заключаются в следующем[135]:

- Проанализировать сценарии развития эпидемического процесса распространения туберкулёза на фоне ВИЧ-эпидемии с учётом воздействующих внешних факторов и пространственной структуры популяции в условиях реализации различных стратегий управления эпидемической ситуацией;
- поиск вариантов стратегий распределения материальных ресурсов между процессами лечения и активного выявления больных на произвольном промежутке времени и выбрать из них самую оптимальную.

Произведён синтез элемента принятия решений в системе управления эпидемической ситуацией по туберкулёзу на фоне ВИЧ-эпидемии в регионе России с применением разработанных программных средств. Важной особенностью процесса функционирования этого элемента является сбор и обобщение информации из различных источников:

- результаты исследований в области эпидемиологии и микробиологии ;
- оценки параметров, произведенные экспертами в данной области;
- результаты наблюдения объекта управления на основе база данных медицинских информационных систем.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Диссертационная работа посвящена разработке системно-динамической модели распространения инфекционных заболеваний на примере коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, позволяющей выполнять прогноз изменения уровня заболеваемости на основе текущих статистических данных. В диссертационной работе получены следующие основные результаты:

- выявлены основные недостатки существующих моделей распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ и методов их прогнозирования;
- установлено, что системно-динамический подход к моделированию распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ позволяет преодолеть ограничения моделей, основанных на принципе Монте-Карло;
- разработана детерминированная компартментная модель распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ в условиях реализации мероприятий по активному выявлению и лечению больных, предназначенная для решения задачи управления развитием эпидемического процесса в популяции;
- разработаны алгоритмы и выполнена реализация программной компьютерной модели позволяющая, получить прогнозную оценку и можно применить в системах управления развитием коэпидемии туберкулеза-ВИЧ среди населения;
- проведен анализ разработанной системно-динамической модели распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, калибровки её параметров, проверки корректности, оценки её чувствительности и возможности использования в системе поддержки принятия решений;
- разработан укрупненный алгоритм работы системы поддержки принятия решений по управлению распространением коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, основной функцией которой является анализ сценариев развития эпидемической ситуации и поиск оптимальной стратегии борьбы с ней.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

Эпидемия (греч. ἐπιδημία — повальная болезнь, от ἐπι — на, среди и δῆμος — народ) — массовое прогрессирующее во времени и пространстве распространение инфекционного заболевания среди людей, значительно превышающее обычно регистрируемый на данной территории уровень заболеваемости, и способное стать источником чрезвычайной ситуации.

Инфекция — опасность заражения живых организмов микроорганизмами (бактериями, грибами, простейшими), а также вирусами. Термин означает различные виды взаимодействия чужеродных микроорганизмов с организмом человека.

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека – возбудитель ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция– инфекционное заболевание, причиной которого является ВИЧ, а исходом – СПИД.

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита – это конечная стадия ВИЧ-инфекции, когда иммунная система человека поражается настолько, что становится неспособной сопротивляться любым видам инфекции. Любая инфекция, даже самая безобидная, способна привести к тяжелому заболеванию и летальному исходу.

Туберкулёз (от лат. *tuberculum* «бугорок») – широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий из группы *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis* и другими близкородственными видами). Туберкулёз обычно поражает лёгкие, реже затрагивая другие органы и системы. *Mycobacterium tuberculosis* передаётся воздушно-капельным путём при разговоре, кашле и чихании больного.

К бактериовыделителям (МБТ+) — открытый туберкулез легких относятся больные туберкулезом легких, у которых в содержимом, полученном из органов дыхания, обнаружены МБТ с помощью микроскопии

или с использованием специальных методов окрашивания. Такие случаи также называются бациллярными.

МБТ отрицательный (МБТ-) — туберкулез легких, когда при микроскопии мокроты не выявлены микобактерии туберкулеза.

СППР — система поддержки принятия решений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemol Infect.* 1997; 119:183-201
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320:545-550.
3. Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live? *N Engl J Med.* 2004;350:1872-1880.
4. Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:753-777.
5. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuber culosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:679-691.
6. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis.* 2003;188:1 146-1155.
7. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol.* 1996;157:1271-1278.
8. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2001;123:233-238.
9. Nakata K, Rom WN, Honda Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:996-1003.
10. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med.* 1994;330:1710-1716.

11. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet*. 1989;2:1502-1504.
12. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*. 1992;326:231-235.
13. Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS (14 Suppl)*. 2000;3:S47-S56.
14. Steinbrook R. The AIDS Epidemic in 2004. *N Engl J Med*. 2004;351:115-117.
15. National Center for HIV STD and TB Prevention. Table 1. Estimated numbers of diagnoses of HIV/AIDS, by year of diagnosis and selected characteristics of persons, 1999-2002—30 areas with confidential name-based HIV infection reporting, HIV/AIDS Surveillance Report, Vol. 14. Atlanta: GA; 2003.
16. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis*. 2004;38:966-973.
17. Moss AR, Hahn JA, Tulskey JP, et al. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:460-464.
18. Iademarco MF, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Infect*. 2003;18:225-240.
19. San-Andres FJ, Rubio R, Castilla J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1177-1185.

20. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group, *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:1026-1031.
21. Tuberculosis elimination revisited, obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR Morb Mortal Wily Rep*. 1999;48:1-13.
22. Global Tuberculosis Control -Surveillance, Planning, Financing, WHO Report 2004. WHO/HTM/TB/2004. 331, WHO, 2004.
23. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. THE growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163:1009-1021.
24. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: 2003. Geneva: UNAIDS/WHO; 2003.
25. UNAIDS/WHO. World TB Day, 2004. Geneva: UNAIDS/WHO; 2004.
26. Hill AR, Manikal VM, Riska PF. Effectiveness of directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: a review of multi national experience reported in 1990-2000. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:179-193.
27. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:2615-2662.
28. World Health Organization (Europe). HIV/AIDS treatment: antiretroviral therapy, Fact Sheet EURO/06/03: WHO; 2003.
29. Friedland G, Abdool Karim S, Abdool Karim Q, et al. Utility of tuberculosis directly observed therapy programs as sites for access to and provision of antiretroviral therapy in resource-limited countries. *Clin Infect Dis (38 Suppl)*. 2004;5:S421-S428.
30. WHO. Two diseases—one patient, HIV and TB—one patient, HIV and TB—one community, one patient. In: WHO, ed. Geneva: WHO; 2003.

31. Godfrey-Faussett P, Ayles H. Can we control tuberculosis in high HIV prevalence settings? *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83: 68-76.
32. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, et al. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA*. 1986;256:362-366.
33. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991 ;324:289-294.
34. Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis*. 1997;24:661-668.
35. Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 199-205.
36. Barber TW, Craven DE, McCabe WR. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. A report of 9 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:375-383.
37. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection*. 2001 ;29: 213-217.
38. Fee MJ, Oo MM, Gabayan AE, et al. Abdominal tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;20:938-944.
39. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Математика и эпидемиология. М.: Знание,1977. 115 с.
40. Атоев К.Л. Новые подходы к оценке эпидемического Рисунка. Киев.: Институт Кибернетики им. В.М. Глушкова 2005.
41. Беллман Р. Математические методы в медицине. Пер. с англ. М.: Мир. 1987 313 с.

42. Kermack W. O., McKendrick A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics : Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, Vol. 115, No. 772 Aug. 1, 1927, C . 700-721.
43. Ziv E., Daley C.L. and Blower S.M. Potential Public Health Impact of New Tuberculosis Vaccines. // Emerging Infectious Diseases Vol. 10, No. 9, September 2004. URL: www.cdc.gov/eid (дата обращения 14.04.2008).
44. Blower S.M. Julie L. Gerberding Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework // J Mol Med 1998 B.76. C. 624–636.
45. Blower S.M., Small P, Hopwell P. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. // Science 273. 1996 C. 497-500.
46. Travis C. Porco, Sally M. Blower Quantifying the Intrinsic Transmission Dynamics of Tuberculosis. // Theoretical Population Biology 54 1998 C. 117-132.
47. Blower S.M., Chou T. Modeling the emergence of the ‘hot zones’: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. // Nature Medicine 2004. URL: <http://www.nature.com/naturemedicine> (дата доступа 01.04.2008).
48. Blower S.M. et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. // Nature Medicine 1 (8) 1995: C. 815-821.
49. Murray C.J.L., Salomon J.A. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95(23) 1998: C. 13881-13886.
50. Авилов К.К., Романюха А.А. // Математические модели распространения и контроля туберкулеза: Математическая биология и биоинформатика, 2007, том 2, №2, С.188-318.
51. Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных // Автоматика и телемеханика. 2007. №9. С. 145-160.

52. Stone M.L., Graviss E.A. Modeling tuberculosis dissemination in Harris country, Texas, 1995-1998, with spatial analysis and geographic information systems (GIS) [Электронный ресурс]. // URL: ftp://ftp.cdc.gov/pub/infectious_diseases/iceid/2002/pdf/stone.pdf (дата обращения 11.10.2004).
53. Geography Matters [Электронный ресурс]. // An ESRI White Paper. September 2002. URL: http://www.esri.com/library/whitepapers/pdfs/geography_matters_2002.pdf (дата обращения 11.10.2004).
54. An ArcGIS Address Data Model for the City of Calgary [Электронный ресурс]. // An ESRI Technical Paper, April 2003. URL: http://www.esri.com/library/techpapers/pdfs/Calgary_ADM.pdf (дата обращения 14.10.2004).
55. Geographic Information Systems –GIS” [Электронный ресурс]. // An ESRI White Paper, August 2001 URL: http://www.esri.com/library/whitepapers/pdfs/geography_matters_2002.pdf (дата обращения 29.09.2004).
56. Vit Michael GIS Analyses for structural changes in public health system. // Institute of public health, Ostrava, Czech Republic 2002.
57. Тохмар: A GIS Information Portal to Environmental Health Databases.- Marti Szczur [Электронный ресурс]. // National Library of Medicine/NIH/DHHS Chris Krahe (Aquilent Inc.) Colette Hochstein (National Library of Medicine/NIH/DHHS). URL: <http://proceedings.esri.com/library/userconf/proc04/docs/pap1760.pdf> (дата обращения 29.09.2004).
58. Patrick K Moonan Using GIS technology to identify areas of tuberculosis transmission and incidence. Manuel Bayona, Teresa N Quitugua, Joseph Oppong, Denise Dunbar, Kenneth C Jost, Jr, Gerry Burgess, Karan P Singh, and Stephen E Weis. // J Health Geogr. 3: 23 2004. Published online 2004 October 13. doi:

10.1186/1476-072X-3-23. - URL: www.ijhealthgeographics.com/content/3/1/23 (дата обращения 12.02.2005).

59. Arcview // Современные геоинформационные технологии. №1 (28) 2004 год. С. 4.

60. Нечаев В.И., Хованов А.В., Крылов В.В., Бобарыкина О.С., Краснов В.С., Мидоренко Д.А., Васильев В.Г., Скворцов А.В. О применении геоинформационной системы в мониторинге туберкулеза // Верхневолжский медицинский журнал. Т. 4, вып. 3-4 2006. с. 20-24.

61. Дорф Р. Современные системы управления. Р. Дорф, Р. Бишоп. - М.:Лаборатория базовых знаний, 2002. 832 с.

62. 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.

63. Б.И. Масленников, А.В. Скворцов Математическое обеспечение медицинской информационной системы // Программные продукты и системы, Международное научно-практическое приложение к международному журналу «Проблемы теории и практики управления» № 4 2008 г. С. 158-160.

64. 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.

65. Castillo-Chavez C., Song B. Dynamic models of tuberculosis and their applications. Mathematical Biosciences and Engineering. 2004. 1 (2). 361-404. // 207, 249, 260.

66. 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.

67. Скворцов А.В., Масленников Б.И., Васильев В.Г., Хованов А.В. Система поддержки принятия решений противотуберкулёзной службы. Вестник Тверского государственного технического университета, выпуск 14, 2009.
68. Jay W. Forrester. Industrial dynamics. Productivity press. Portland Oregon, 1961.
69. Д. Ю. Каталевский. Основы имитационного моделирования и системного анализа в управлении, 2011.
70. Карпов Ю. Имитационное моделирование систем. Введение в моделирование с AnyLogic 5. - СПб.: БХВ-Петербург, 2006. - 400 с.
71. Лоу А. М, Кельтон В.Д. Имитационное моделирование. 3-е издание СПб.: Питер, Киев: ВНУ, 2004. - 847 с.
72. Рыжиков Ю. И. Имитационное моделирование. Теория и технология // СПб.: КОРОНА принт, 2004. - 384 с.
73. Sheldon M. Ross. Simulation // Academic Press, 3d edition, 2002. -274 p.
74. Шеннон Р. Имитационное моделирование систем— искусство и наука // М.: Мир, 1971. - 418 с.
75. Аль-Азази А. А., Скворцов А. В., Масленников Б. И. Средства any logic для построения моделей системной динамики//Интернет-журнал «Науковедение». 2013 №3 (16) [Электронный ресурс].-М. 2013. – Режим доступа: <http://naukovedenie.ru/PDF/50tvn313.pdf>, свободный – Загл. с экрана.
76. М.М. Башабшех, А.А. Аль-Азази, А.В. Скворцов, Б.И. Масленников. Компаратментные модели распространения заболеваний (эпидемии) //Система гарантий качества образования: Материалы докладов научно-практической конференции. – Тверь: Издательство ООО «Купол», 2012. – С.23-27.
77. А.А. Аль-Азази, А.В. Скворцов, Б.И. Масленников. Исследование свойств агентных и системно-динамических имитационных моделей распространения эпидемических заболеваний //Сб. Трудов НТК. Конференции:«Интеграция науки и образования-производству, экономике» , 12 декабря 2012. Том 2. С7. Тверь.

78. Аль-Азази А.А., Скворцов А.В., Масленников Б.И. Применение агентного подхода к имитационному моделированию процесса распространения эпидемии // Сборник научных трудов магистров и аспирантов. — Тверь, 2013. — С. 3 – 5.
79. Аль-Азази Амин, Скворцов А.В, Масленников Б.И. Компарментная модель распространения эпидемического заболевания (на примере туберкулёза-ВИЧ) // Вестник ТвГТУ, 84 (Вып. 23, №1). — Тверь, 2013. стр. 3-9. ISSN 2224-6363
80. Аль-Азази Амин Ахмед, Масленников Б. И. Системно-динамическая имитационная модель распространения эпидемии//Интернет-журнал «Науковедение». 2014 №1 (20) [Электронный ресурс].-М. 2014. – Режим доступа: <http://naukovedenie.ru/PDF/30TVN114.pdf>, свободный – Загл. с экрана.
81. Аль–Азази А. А., Масленников Б. И. Сравнительный анализ методов имитационного моделирования//Интернет-журнал «Науковедение». 2014 №1 (20) [Электронный ресурс].-М. 2014. – Режим доступа: <http://naukovedenie.ru/PDF/84TVN114.pdf>, свободный – Загл. с экрана.
82. Бордовский, Г.А. Физические основы математического моделирования.[Текст] / Г.А.Бордовский, А.С.Кондратьев, А.Д.Р.Чоудори. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 320с.
83. Введение в математическое моделирование [Текст]: учеб. пособие /Под ред. П.В.Трусова. – Логос, 2004. – 440с.
84. Введение в математическое моделирование. Интернет–Университет Информационных Технологий [Электронный ресурс] / Режим доступа:<http://www.intuit.ru/studies/courses/1020/188/info>, (2014, 21фев.).
85. Маликов, Р.Ф. Основы математического моделирования [Текст]: учеб. пособие / Р.Ф.Маликов. – М: Издательство «Горячая линия – Телеком», 2010.– 348с.

86. Самарский, А.А. Математическое моделирование: Идеи. Методы. Примеры [Текст] / А.А.Самарский, А.П. Михайлов. – М: Наука, 1999. – 320с.
87. Советов, Б.Я. Моделирование систем [Текст]: учебник для бакалавров /Б.Я. Советов, С. А. Яковлев. – М.: Издательство Юрайт, 2012. – 343с.
88. Асанов, А.З. Введение в математическое моделирование динамических систем [Текст] / А.З. Асанов. – Казань: Изд-во КГУ. 2007.–205с.
89. Боголюбов, А.Н. Основы математического моделирования [Текст]: учеб. пособие/ А.Н.Боголюбов. - М.: МГУ, 2003. – 137с.
90. Колесов, Ю.Б. Моделирование систем. Динамические и гибридные системы [Текст]: учеб. пособие / Ю.Б.Колесов, Ю.Б.Сенченков. — СПб.: БХВ-Петербург, 2012. – 224с.
91. Масалович, А. И. Моделирование и анализ поведения бизнес-процессов[Текст]: конспект лекций / А. И. Масалович, Ю. А. Шебеко — М.: Тора-Инфо-Центр, 2002. – 219с.
92. Математическое моделирование [Текст] / под ред. Дж. Эндрюса, Р.Мак-Лоуна, пер. с англ. 2006. – с.416.
93. Семенов, М.Г. Введение в математическое моделирование [Текст]/М.Г. Семенов. – М: Солон-Р, 2002. – 112с.
94. Мезенцев, К.Н. Моделирование систем в среде AnyLogic 6.4.1 [Текст]:учеб. пособие / К.Н.Мезенцев. Под редакцией Заслуженного деятеля науки РФ, д.т.н., профессора А.Б.Николаева. Часть 1, 2. – М.: МАДИ. –2011. – 103с.
95. Аверченков, В.И. Основы математического моделирования технических систем [Текст]: учеб. пособие / В.И. Аверченков, В.П. Федоров, М.Л. Хейфец. – М: Изд-во «Флинта», 2011. – 271с.
96. Алиев, Т.И. Основы моделирования дискретных систем [Текст] /Т.И. Алиев. – СПб: СПбГУИТМО, 2009. – 363 с.
97. Борщев, А. Как строить красивые и полезные модели сложных систем [Текст]: материалы конф. «Имитационное Моделирование. Теория

- иПрактика» ИММОД- 2013. – Казань: Изд-во «Фэн» АН РТ, 2013. – Т.1.– с.21-34.
98. Бусленко, Н.П. Метод статистического моделирования [Текст] / Н.П. Бусленко. – М.: Статистика, 1970. – 112 с.
99. Бусленко, Н.П. Моделирование сложных систем [Текст] / Н.П. Бусленко. – М.: Наука, 1978. – 400с.
100. Девятков, В.В. Методология и технология имитационных исследований сложных систем: современное состояние и перспективы развития [Текст]: монография / В.В.Девятков. – М.: Вузовский учебник: ИНФРА– М, 2013. – 448с.
101. Задорожный, В.Н. Имитационное моделирование [Текст]: учеб. пособие/ В. Н. Задорожный. – Омск: Изд-во ОмГТУ, 1999. – 151 с.
102. Задорожный, В.Н. Имитационное и статистическое моделирование [Текст]: учеб. пособие / В.Н.Задорожный. – Омск: Изд-во ОмГТУ, 2013.– 136с.
103. Замятина, О.М. Моделирование систем [Текст]: учеб. пособие / О.М. Замятина. – Томск: Изд-во ТПУ, 2009. – 204 с.
104. Замятина, Е.Б. Современные теории имитационного моделирования (Специальный курс для магистров второго курса). Пермь: ПГУ, 2007, –119 с.
105. Иванова, А. Е. Автоматизация учета и прохождения заказов в цехе допечатной подготовки издания [Текст] / А.Е.Иванова, Т.В.Козачук // Вестник МГУП. – 2005. – № 12.
106. Ивашкин, Ю.А. Агентные технологии и мультиагентное моделирование систем [Текст]: учеб. пособие / Ю.А.Ивашкин. – М.: МФТИ, 2013. – 268с.
107. Ивченко, Г.И. Теория массового обслуживания [Текст] / Г. И. Ивченко, В. А. Каштанов, И. Н. Коваленко. – М.: Высш. школа, 1982. – 256 с.
108. Имитационное моделирование для науки и бизнеса [Электронный ресурс] // Применение имитационного моделирования. – Режим доступа: <http://www.xjtek.ru/anylogic/articles/4/>, свободный.

109. Имитационное моделирование систем бизнеса [Электронный ресурс] // Применение имитационного моделирования. – Режим доступа: <http://www.gpss.ru/>, свободный.
110. Киндлер, Е. Языки моделирования [Текст] / Е. Киндлер. – М. Энергия, 1985. – 288 с.
111. Киселева, М.В. Имитационное моделирование систем в среде AnyLogic [Текст]: учеб.-метод. пособие / М.В.Киселёва. – Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2009. – 88 с.
112. Клыков, Ю.И. Ситуационное управление большими системами [Текст] / Ю.И Клыков. – М.: Энергия, 1974. – 135 с.
113. Кобелев, Н.Б. Имитационное моделирование [Текст]: учеб. пособие / Н.Б.Кобелев, В.В.Девятков, В.А.Половников. – М.: КУРС: ИНФРА-М, 2013. – 368с.
114. Кобелев, Н.Б. Основы имитационного моделирования сложных экономических систем [Текст]: учеб. пособие/ Н.Б.Кобелев. – М.: Дело, 2003.– 336 с.
115. Кудрявцев, Е.М. GPSS World. Основы имитационного моделирования различных систем [Текст] / Е. М. Кудрявцев. – М.: ДМК Пресс, 2004. – 320 с.
116. Маликов, Р.Ф. Основы разработки компьютерных моделей сложных систем [Текст]: учеб. пособие / Р.Ф.Маликов. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2012. – 256 с.
117. Павловский, Ю. Н. Имитационное моделирование [Текст] / Ю.Н. Павловский, Н.В. Белотелов, Ю.И.Бродский. – М.: Изд-во «Академия», 2008.– 236 с.
118. Павловский, Ю. Н. Имитационные модели и системы [Текст] / Ю.Н. Павловский. – М.: ФАЗИС: ВЦ РАН, 2000. – 166 с.
119. Петров, А.Е. Справочное руководство по Enterprise Library [Текст]: учеб. пособие / А.Е.Петров. – Москва: Изд-во «Юнити», 2005. – 120с.

120. Петухов, О.А. Моделирование: системное, имитационное, аналитическое [Текст]: учеб. пособие / О. А. Петухов, А. В. Морозов, Е. О. Петухова. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Изд-во СЗТУ, 2008. – 288 с.
121. Тарасевич, Ю.Ю. Математическое и компьютерное моделирование. Вводный курс [Текст]: учеб. пособие / Ю.Ю.Тарасевич. – Изд.4-е, испр.– М.: Едиториал УРСС, 2004. – 152с.
122. Ермаков, С.М. Методы Монте-Карло и смежные вопросы [Текст] / С.М. Ермаков. – М.: Наука, 1971.
123. Михайлов, Г.А. Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло [Текст]: учеб. Пособие / Г.А.Михайлов, А.В.Войтишек. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 368с.
124. Соболев, И. М. Численные методы Монте-Карло [Текст] / И. М. Соболев.– М.: Наука, 1973. – 212 с.
125. Колесов, Ю.Б. Моделирование систем. Объектно-ориентированный подход [Текст]: учеб. пособие / Ю.Б.Колесов, Ю.Б.Сенченков. — СПб.: БХВ-Петербург, 2006. –192с.
126. Чикуров, Н.Г. Моделирование систем [Текст]: учеб. пособие / Н.Г. Чикуров. – М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. – 398с.
127. Модели систем автоматического управления и их элементов [Текст]: учеб. пособие / С.Т.Кусимов, Б.Г.Ильясов, В.И.Васильев и др. – М.: Машиностроение, 2003. – 214с.
128. Дьяконов, В.П. MATLAB 6/6.1/6.1. Simulink 6.5 в математике и моделировании. Полное руководство пользователя [Текст] / В.П.Дьяконов. – М.: Солон-Пресс, 2003.
129. Сидоренко, В.Н. Системная динамика. – М.: Эконом. факультет МГУ, ТЕИС, 1998. – 200 с.
130. Форрестер, Дж. Основы кибернетики предприятия (индустриальная динамика) [Текст]: пер. с англ. / Дж. Форрестер; под общ. ред. Д. М. Гвишиани. – М.: Прогресс, 1971. – 340 с.

131. Форрестер, Дж. Динамика развития города [Текст] / Дж. Форрестер. – М.: Прогресс, 1974. – 287 с.
132. Форрестер, Дж. Мировая динамика [Текст] / Дж. Форрестер. – М.: АСТ, 2003. – 384с.
133. AnyLogic. Учебное пособие по системной динамике [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http:// www.xjtek.com](http://www.xjtek.com) , свободный.
134. AnyLogic Руководство пользователя [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http:// www.xjtek.com/ products / anylogic5 / usersmanual. pdf](http://www.xjtek.com/products/anylogic5/usersmanual.pdf), свободный.
135. Аль-Азази Амин Ахмед, Абу Абед Фарес Надимович Система поддержки принятия решений региональной противоэпидемической службы // Интернет-журнал «НАУКОВЕДЕНИЕ» 2014. № 6 <http://naukovedenie.ru/PDF/152TVN614.pdf> (доступ свободный). Загл. с экрана. Яз. рус., англ. DOI: 10.15862/152TVN614

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. РИСУНОКУНКИ	
РИСУНОКУНОК 1 - ПРИМЕР ГРАФА КОМПАРТМЕНТНОЙ МОДЕЛИ...	10
РИСУНОКУНОК 2 - ГРАФА КОМПАРТМЕНТНОЙ МОДЕЛИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ УСТОЙЧИВОГО ИММУНИТЕТА У ВЫЗДОРОВЕВШИХ.....	11
РИСУНОКУНОК 3 - ПРИМЕРЫ ПРОСТЫХ КОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЕЙ.....	12
РИСУНОКУНОК 4 – МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, ПРЕДЛОЖЕННАЯ С. БЛОУЭР.....	15
РИСУНОКУНОК 5 – ДИАГРАММА ПОТОКОВ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	21
РИСУНОКУНОК 6 – СХЕМА МОДЕЛИ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ.....	28
РИСУНОКУНОК 7 – ВИДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	36
РИСУНОКУНОК 8 – РАЗНОВИДНОСТИ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	39
РИСУНОКУНОК 9 – КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПО ТИПУ РЕШАЕМЫХ ЗАДАЧ.....	41
РИСУНОКУНОК 10 – УСЛОВНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ТИПУ РЕШАЕМЫХ ЗАДАЧ.....	47
РИСУНОКУНОК 11 – СИСТЕМНО-ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИИ.....	51
РИСУНОКУНОК 12 – ГРАФ ПЕРЕХОДОВ ДЛЯ АГЕНТНОЙ SEIR МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ.....	54
РИСУНОКУНОК 13 – РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА С СД-МОДЕЛЬЮ ПРИ N=100.....	55

РИСУНОКУНОК 14 – РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА С СД-МОДЕЛЬЮ ПРИ N=1000.....	55
РИСУНОКУНОК 15 – РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА С АГЕНТНОЙ МОДЕЛЬЮ ПРИ N=100.....	56
РИСУНОКУНОК 16 – РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА С АГЕНТНОЙ МОДЕЛЬЮ ПРИ N=1000.....	56
РИСУНОКУНОК 17 – ГРАФ ПЕРЕХОДОВ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИИ А) ТУБЕРКУЛЁЗ, Б) ВИЧ.....	60
РИСУНОКУНОК 18 – ГРАФ ПЕРЕХОДОВ СИСТЕМНО-ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.....	67
РИСУНОК 19 – РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ОТСУТСТВИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	79
РИСУНОК 20 – РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПЕРВОЙ СТАДИИ ВИЧ	79
РИСУНОК 21 – РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ВТОРОЙ СТАДИИ ВИЧ.....	80
РИСУНОК 22 – РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ВИЧ.....	80
РИСУНОК 23 – РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПОСЛЕДНЕЙ СТАДИИ.....	81
РИСУНОК 24 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ОТСУТСТВИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	85
РИСУНОК 25 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ОТСУТСТВИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	85

РИСУНОК 26 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ОТСУТСТВИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	86
РИСУНОК 27 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПЕРВОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	87
РИСУНОК 28 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПЕРВОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	87
РИСУНОК 29 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПЕРВОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	88
РИСУНОК 30 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ВТОРОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	89
РИСУНОК 31 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ВТОРОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	89
РИСУНОК 32 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ВТОРОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	90
РИСУНОК 33 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	90
РИСУНОК 34 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	91

РИСУНОК 35 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	91
РИСУНОК 36 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ЧЕТВЕРТОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	92
РИСУНОК 37 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ЧЕТВЕРТОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	93
РИСУНОК 38 – ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ЧЕТВЕРТОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	93
РИСУНОК 39 – СХЕМА МОДЕЛИ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ, ПРЕДЛОЖЕННОЙ ТРЭВИСОМ ПОРКОМ В СОАВТОРСТВЕ С ПИТЕРОМ СМОЛЛОМ.....	95
РИСУНОК 40 – ЗАВИСИМОСТЬ ЧИСЛЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПЕРВОЙ СТАДИИ ВИЧ ОТ ВРЕМЕНИ.....	101
РИСУНОК 41 – ЗАВИСИМОСТЬ ЧИСЛЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ВТОРОЙ СТАДИИ ВИЧ ОТ ВРЕМЕНИ.....	101
РИСУНОК 42 – ЗАВИСИМОСТЬ ЧИСЛЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ВИЧ ОТ ВРЕМЕНИ.....	102
РИСУНОК 43 – ЗАВИСИМОСТЬ ЧИСЛЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ЧЕТВЕРТОЙ СТАДИИ ВИЧ ОТ ВРЕМЕНИ.....	102
РИСУНОК 44 – ОСНОВНОЕ ОКНО ОБОЛОЧКИ ЗАПУСКА ANYLOGIC.....	106
РИСУНОК 45 – СОЗДАНИЕ ПОТОКА В СРЕДЕ ANYLOGIC.....	108
РИСУНОК 46 – СХЕМА МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТЬ-СПИД В ПОПУЛЯЦИИ.....	109

РИСУНОК 47 – СТРУКТУРА ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА СППР РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ.....	112
РИСУНОК 48 – ОКНО ОБОЛОЧКИ ЗАПУСКА ЯДРА СППР.....	113
РИСУНОК 49 – ОКНО ВВОДА ПАРАМЕТРОВ ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ.....	114
РИСУНОК 50 – ОКНО ВИЗУАЛИЗАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТА.....	115
РИСУНОК 51 – СХЕМА УКРУПНЕННОГО АЛГОРИТМА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОДЕЙСТВИЕМ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ЭПИДЕМИИ.....	116
РИСУНОК 52 – СХЕМА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПО УПРАВЛЕНИЮ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ.....	117
РИСУНОК 53 – СХЕМА ПРОЦЕССА ОЦЕНКИ СТРАТЕГИЙ.....	118
2. ТАБЛИЦЫ	
ТАБЛИЦА 1 – ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С УЧЕТОМ МЕРОПРИЯТИЙ ПО КОНТРОЛЮ ЭПИДЕМИИ	19
ТАБЛИЦА 2 – ПАРАМЕТРЫ КОМПАРТМЕНТНОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	24
ТАБЛИЦА 3 – НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ	29
ТАБЛИЦА 4 – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	50
ТАБЛИЦА 5 – ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНО-ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.....	68
ТАБЛИЦА 6 – ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНО- ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА-ВИЧ.....	78
ТАБЛИЦА 7 – ОБОЗНАЧЕНИЯ МОДЕЛИ, ПРЕДЛОЖЕННАЯ ТРЭВИСОМ И СМОЛЛОМ.....	95

**Приложение А. Описание модели средствами языка моделирования
anylogic**

$Ta2 + Ta22 + Ta3 + Ta33 + Ta4 + Tat1 + Tat2 + Tat3 + Tat4 + Tn1 + Tn2 + Tn3 + Tn4$

Born = Population - N

var240 = hivdeath4 * Tn4

var239 = normdeath * Tn4

var238 = hivdeath4 * Tat4

var237 = TBdeath4 * Tat4

var236 = normdeath * Tat4

var235 = hivdeath4 * Ta4

var234 = TBdeath4 * Ta4

var233 = normdeath * Ta4

var232 = hivdeath4 * If4

var231 = normdeath * If4

var230 = hivdeath4 * S4

var229 = normdeath * S4

var228 = hivdeath3 * Tn3

var227 = normdeath * Tn3

var226 = hivdeath3 * Tat3

var225 = TBdeath3 * Tat3

var224 = normdeath * Tat3

var223 = hivdeath3 * Ta33

var222 = TBdeath3 * Ta33

var221 = normdeath * Ta33

var220 = hivdeath3 * Ta3

var219 = TBdeath3 * Ta3

var218 = normdeath * Ta3

var217 = hivdeath3 * Is3

var216 = normdeath * Is3

var215 = hivdeath3 * If3

var214 = normdeath * If3

var213 = hivdeath3 * S3

var212 = normdeath * S3

var211 = hivdeath2 * Tn2

var210 = normdeath * Tn2

var209 = hivdeath2 * Tat2

var208 = TBdeath2 * Tat2

var207 = normdeath * Tat2

$\text{var206} = \text{hivdeath2} * \text{Ta22}$
 $\text{var205} = \text{TBdeath2} * \text{Ta22}$
 $\text{var204} = \text{normdeath} * \text{Ta22}$
 $\text{var203} = \text{hivdeath2} * \text{Ta2}$
 $\text{var202} = \text{TBdeath2} * \text{Ta2}$
 $\text{var201} = \text{normdeath} * \text{Ta2}$
 $\text{var200} = \text{hivdeath2} * \text{Is2}$
 $\text{var199} = \text{normdeath} * \text{Is2}$
 $\text{var198} = \text{hivdeath2} * \text{If2}$
 $\text{var197} = \text{normdeath} * \text{If2}$
 $\text{var196} = \text{hivdeath2} * \text{S2}$
 $\text{var195} = \text{normdeath} * \text{S2}$
 $\text{var194} = \text{hivdeath1} * \text{Tn1}$
 $\text{var193} = \text{normdeath} * \text{Tn1}$
 $\text{var192} = \text{hivdeath1} * \text{Tat1}$
 $\text{var191} = \text{TBdeath} * \text{Tat1}$
 $\text{var190} = \text{normdeath} * \text{Tat1}$
 $\text{var189} = \text{hivdeath1} * \text{Ta11}$
 $\text{var188} = \text{TBdeath} * \text{Ta11}$
 $\text{var187} = \text{normdeath} * \text{Ta11}$
 $\text{var185} = \text{TBdeath} * \text{Ta1}$
 $\text{var184} = \text{normdeath} * \text{Ta1}$
 $\text{var183} = \text{hivdeath1} * \text{Is1}$
 $\text{var182} = \text{normdeath} * \text{Is1}$
 $\text{var181} = \text{hivdeath1} * \text{If1}$
 $\text{var180} = \text{normdeath} * \text{If1}$
 $\text{var179} = \text{normdeath} * \text{S1}$
 $\text{var178} = \text{hivdeath1} * \text{S1}$
 $\text{var177} = \text{normdeath} * \text{Tn0}$
 $\text{var176} = \text{TBdeath} * \text{Tat0}$
 $\text{var175} = \text{normdeath} * \text{Tat0}$
 $\text{var174} = \text{TBdeath} * \text{Ta00}$
 $\text{var173} = \text{normdeath} * \text{Ta00}$
 $\text{var171} = \text{normdeath} * \text{Ta0}$
 $\text{var170} = \text{normdeath} * \text{If0}$
 $\text{var167} = \text{normdeath} * \text{Is0}$
 $\text{var86} = \text{normdeath} * \text{S0}$
 $N = \text{S0} + \text{S1} + \text{S2} + \text{S3} + \text{S4} + \text{If0} + \text{If1} + \text{If2} + \text{If3} + \text{If4} + \text{Is0} + \text{Is1} + \text{Is2} + \text{Is3} +$
 $\text{Ta0} + \text{Ta00} + \text{Ta1} + \text{Ta11} + \text{Ta2} + \text{Ta22} + \text{Ta3} + \text{Ta33} + \text{Ta4} + \text{Tat0} + \text{Tat1} + \text{Tat2}$
 $+ \text{Tat3} + \text{Tat4} + \text{Tn0} + \text{Tn1} + \text{Tn2} + \text{Tn3} + \text{Tn4}$
 $\text{var100} = \text{Tat4} * \text{var169}$
 $\text{var99} = \text{Tat3} * \text{var155}$
 $\text{var98} = \text{Tat2} * \text{var140}$
 $\text{var97} = \text{Tat1} * \text{var125}$

```

var96 = Tat0 * var110
var95 = Tn3 * var162
var94 = Tn2 * var147
var93 = Tn1 * var132
var92 = Tn0 * var117
var91 = Tat3 * var161
var90 = Tat2 * var146
var89 = Tat1 * var131
var88 = Tat0 * var116
var87 = Tn4 * var168 * f4
var85 = Tat4 * var166 * e4
var84 = Ta4 * var165
var83 = Tn3 * var156 * ( 1 - f3 )
var82 = Ta33 * var154
var81 = Tn3 * var156 * f3
var80 = Ta3 * var154
var79 = var153 * Tat3 * ( 1 - e3 )
var78 = var153 * Tat3 * e3
var77 = var152 * Ta33
var76 = var152 * Ta3
var75 = Tn2 * var141 * ( 1 - f2 )
var74 = Tn2 * var141 * f2
var73 = Ta22 * var139
var72 = Ta2 * var139
var71 = var138 * Tat2 * ( 1 - e2 )
var70 = var137 * Ta22
var69 = var138 * Tat2 * e2
var68 = var137 * Ta2
var67 = Tn1 * var126 * ( 1 - f )
var66 = Ta11 * var124
var65 = var123 * Tat1 * ( 1 - e )
var64 = var122 * Ta11
var63 = Tn1 * var126 * f
var62 = Ta1 * var124
var61 = var123 * Tat1 * e
var60 = var122 * Ta1
var59 = Tn0 * var111 * ( 1 - f )
var58 = Ta00 * var109
var57 = var108 * Tat0 * ( 1 - e )
var56 = var107 * Ta00
var55 = var151 * Ta3
var54 = var136 * Ta2
var53 = var121 * Ta1
var52 = Ta33 * var160

```

$\text{var51} = \text{Ta3} * \text{var159}$
 $\text{var50} = \text{Ta22} * \text{var145}$
 $\text{var49} = \text{Ta2} * \text{var144}$
 $\text{var48} = \text{Ta11} * \text{var130}$
 $\text{var47} = \text{Ta1} * \text{var129}$
 $\text{var46} = \text{Ta00} * \text{var115}$
 $\text{var45} = \text{Ta0} * \text{var114}$
 $\text{var43} = \text{Tn0} * \text{var111} * \text{f}$
 $\text{var42} = \text{Ta0} * \text{var109}$
 $\text{var13} = \text{var108} * \text{Tat0} * \text{e}$
 $\text{var12} = \text{var107} * \text{Ta0}$
 $\text{var11} = \text{var106} * \text{Ta0}$
 $\text{var40} = \text{Is3} * \text{var158}$
 $\text{var39} = \text{If3} * \text{var157}$
 $\text{var38} = \text{Is2} * \text{var143}$
 $\text{var37} = \text{If2} * \text{var142}$
 $\text{var36} = \text{Is1} * \text{var128}$
 $\text{var35} = \text{If1} * \text{var127}$
 $\text{var34} = \text{Is0} * \text{var113}$
 $\text{var33} = \text{If0} * \text{var112}$
 $\text{var32} = \text{var164} * \text{If4} * \text{b4}$
 $\text{var31} = \text{Is3} * \text{var150} * (1 - \text{c3})$
 $\text{var30} = \text{Is3} * \text{var150} * \text{c3}$
 $\text{var29} = \text{If3} * \text{var149} * (1 - \text{b3})$
 $\text{var28} = \text{If3} * \text{var149} * \text{b3}$
 $\text{var27} = \text{Is2} * \text{var135} * (1 - \text{c2})$
 $\text{var26} = \text{Is2} * \text{var135} * \text{c2}$
 $\text{var25} = \text{If2} * \text{var134} * (1 - \text{b2})$
 $\text{var24} = \text{If2} * \text{var134} * \text{b2}$
 $\text{var23} = \text{Is1} * \text{var120} * (1 - \text{c})$
 $\text{var22} = \text{Is1} * \text{var120} * \text{c}$
 $\text{var17} = \text{If1} * \text{var119} * (1 - \text{b})$
 $\text{var10} = \text{If1} * \text{var119} * \text{b}$
 $\text{var9} = \text{var105} * \text{Is0} * (1 - \text{c})$
 $\text{var8} = \text{var105} * \text{Is0} * \text{c}$
 $\text{var7} = \text{var104} * \text{If0} * (1 - \text{b})$
 $\text{var6} = \text{var104} * \text{If0} * \text{b}$
 $\text{var4} = \text{var163} * \text{S4} * \text{p4}$
 $\text{var21} = \text{S3} * \text{var148} * \text{p3}$
 $\text{var20} = \text{S2} * \text{var133} * \text{p2}$
 $\text{var19} = \text{S1} * \text{var118} * \text{p}$
 $\text{var18} = \text{var103} * \text{S0} * \text{p}$
 $\text{var16} = \text{S3} * \text{var148} * (1 - \text{p3})$
 $\text{var15} = \text{S2} * \text{var133} * (1 - \text{p2})$

$$\text{var14} = S1 * \text{var118} * (1 - p)$$

$$\text{var5} = \text{var103} * S0 * (1 - p)$$

$$\text{var3} = \text{var102} * S3$$

$$\text{var2} = \text{var101} * S2$$

$$\text{var1} = \text{var44} * S1$$

$$\text{var} = \text{var41} * S0$$

$$d(\text{Tn4})/dt = \text{var100} + \text{var95} - \text{var87} - \text{var239} - \text{var240}$$

$$d(\text{Tn3})/dt = \text{var80} + \text{var82} + \text{var99} + \text{var94} - \text{var81} - \text{var83} - \text{var95} - \text{var227} - \text{var228}$$

$$d(\text{Tn2})/dt = \text{var93} + \text{var72} + \text{var73} + \text{var98} - \text{var94} - \text{var74} - \text{var75} - \text{var210} - \text{var211}$$

$$d(\text{Tn1})/dt = \text{var97} + \text{var62} + \text{var66} + \text{var92} - \text{var193} - \text{var93} - \text{var63} - \text{var67} - \text{var194}$$

$$d(\text{Tn0})/dt = \text{var42} + \text{var58} + \text{var96} - \text{var43} - \text{var59} - \text{var177} - \text{var92}$$

$$d(\text{Tat4})/dt = \text{var84} + \text{var91} - \text{var236} - \text{var237} - \text{var100} - \text{var85} - \text{var238}$$

$$d(\text{Tat3})/dt = \text{var90} + \text{var76} + \text{var77} - \text{var91} - \text{var224} - \text{var225} - \text{var99} - \text{var78} - \text{var79} - \text{var226}$$

$$d(\text{Tat2})/dt = \text{var68} + \text{var70} + \text{var89} - \text{var207} - \text{var208} - \text{var90} - \text{var98} - \text{var69} - \text{var71} - \text{var209}$$

$$d(\text{Tat1})/dt = \text{var60} + \text{var64} + \text{var88} - \text{var61} - \text{var65} - \text{var97} - \text{var89} - \text{var190} - \text{var191} - \text{var192}$$

$$d(\text{Tat0})/dt = \text{var12} + \text{var56} - \text{var96} - \text{var13} - \text{var57} - \text{var175} - \text{var176} - \text{var88}$$

$$d(\text{Ta4})/dt = \text{var32} + \text{var51} + \text{var52} + \text{var85} + \text{var87} - \text{var84} - \text{var233} - \text{var234} - \text{var235}$$

$$d(\text{Ta33})/dt = \text{var29} + \text{var31} + \text{var55} + \text{var50} + \text{var79} + \text{var83} - \text{var221} - \text{var222} - \text{var52} - \text{var77} - \text{var82} - \text{var223}$$

$$d(\text{Ta3})/dt = \text{var28} + \text{var30} + \text{var49} + \text{var78} + \text{var81} - \text{var218} - \text{var219} - \text{var55} - \text{var51} - \text{var76} - \text{var80} - \text{var220}$$

$$d(\text{Ta22})/dt = \text{var25} + \text{var27} + \text{var54} + \text{var48} + \text{var71} + \text{var75} - \text{var204} - \text{var205} - \text{var50} - \text{var70} - \text{var73} - \text{var206}$$

$$d(\text{Ta2})/dt = \text{var24} + \text{var26} + \text{var47} + \text{var69} + \text{var74} - \text{var201} - \text{var202} - \text{var54} - \text{var49} - \text{var68} - \text{var72} - \text{var203}$$

$$d(\text{Ta11})/dt = \text{var17} + \text{var23} + \text{var53} + \text{var46} + \text{var65} + \text{var67} - \text{var187} - \text{var188} - \text{var48} - \text{var64} - \text{var66} - \text{var189}$$

$$d(\text{Ta1})/dt = \text{var22} + \text{var10} + \text{var45} + \text{var61} + \text{var63} - \text{var184} - \text{var185} - \text{var53} - \text{var60} - \text{var62} - \text{var47} - \text{var186}$$

$$d(\text{Ta00})/dt = \text{var11} + \text{var7} + \text{var9} + \text{var57} + \text{var59} - \text{var173} - \text{var174} - \text{var46} - \text{var56} - \text{var58}$$

$$d(\text{Ta0})/dt = \text{var6} + \text{var8} + \text{var13} + \text{var43} - \text{var171} - \text{var172} - \text{var11} - \text{var45} - \text{var12} - \text{var42}$$

$$d(\text{If4})/dt = \text{var4} + \text{var39} + \text{var40} - \text{var231} - \text{var32} - \text{var232}$$

$$d(\text{S4})/dt = \text{var3} - \text{var4} - \text{var229} - \text{var230}$$

$$d(\text{Is3})/dt = \text{var16} + \text{var38} - \text{var216} - \text{var30} - \text{var31} - \text{var40} - \text{var217}$$

$$d(\text{If3})/dt = \text{var21} + \text{var37} - \text{var214} - \text{var28} - \text{var29} - \text{var39} - \text{var215}$$

$$d(I_{s2})/dt = \text{var15} + \text{var36} - \text{var199} - \text{var26} - \text{var27} - \text{var38} - \text{var200}$$

$$d(I_{f2})/dt = \text{var20} + \text{var35} - \text{var197} - \text{var24} - \text{var25} - \text{var37} - \text{var198}$$

$$d(I_{s1})/dt = \text{var14} + \text{var34} - \text{var182} - \text{var22} - \text{var23} - \text{var183} - \text{var36}$$

$$d(I_{f1})/dt = \text{var19} + \text{var33} - \text{var10} - \text{var17} - \text{var180} - \text{var35} - \text{var181}$$

$$d(I_{s0})/dt = \text{var5} - \text{var34} - \text{var9} - \text{var8} - \text{var167}$$

$$d(I_{f0})/dt = \text{var18} - \text{var33} - \text{var6} - \text{var7} - \text{var170}$$

$$d(S_3)/dt = \text{var2} - \text{var3} - \text{var21} - \text{var16} - \text{var212} - \text{var213}$$

$$d(S_2)/dt = + \text{var1} - \text{var2} - \text{var20} - \text{var15} - \text{var195} - \text{var196}$$

$$d(S_1)/dt = + \text{var} - \text{var14} - \text{var19} - \text{var1} - \text{var178} - \text{var179}$$

$$d(S_0)/dt = \text{Born} - \text{var} - \text{var5} - \text{var18} - \text{var86}$$

Приложение Б. Сравнительный анализ результатов прогнозирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, на основе предложенной нами модели и модели, предложенной Трэвисом и Смоллом

Сравнение результатов прогнозирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на третьей стадии ВИЧ.



tТрэвис,лет	ТБТрэвис,чел	tнаш,лет	Тбнаш,чел
0	0	0	0
0	0	0	0
0,00334715	1,02E-23	7,04E-05	2,76E-30
0,432641	4,51E-09	0,00506214	8,30E-19
0,878636	5,41E-07	0,012426	1,85E-16
1,33985	8,73E-06	0,0284634	2,69E-14
1,83539	6,60E-05	0,0299339	3,64E-14
2,33093	0,000295304	0,0409179	2,37E-13
2,82647	0,00096014	0,0863407	2,06E-11
3,38984	0,00283872	0,373661	1,20E-07
3,95321	0,00693552	0,379642	1,32E-07
4,44357	0,0134646	0,761765	7,40E-06
4,93394	0,0240781	1,15784	7,81E-05

5,42431	0,0403049	1,57762	0,000425298
5,91468	0,0639084	2,01802	0,0015788
6,45339	0,100691	2,47405	0,00453423
7,04044	0,156962	2,92504	0,010535
7,62749	0,233942	3,3329	0,0199862
8,26824	0,346424	3,8147	0,0381055
8,96268	0,508004	4,28676	0,065563
9,65713	0,717535	4,75882	0,105258
10,5439	1,06535	5,29627	0,168752
11,0835	1,3261	5,67637	0,227459
11,6231	1,62731	6,08833	0,305772
12,1627	1,97147	6,53216	0,409063
12,7023	2,36082	6,976	0,533858
13,2419	2,79739	7,48751	0,706675
13,7815	3,28293	7,99901	0,912899
14,3211	3,81898	8,66133	1,23311
14,8606	4,40678	9,0679	1,46101
15,384	5,02737	9,55997	1,77012
15,9075	5,69834	10,0517	2,11647
16,4309	6,42017	10,5029	2,46813
16,9543	7,19317	11,1508	3,03076
17,4777	8,01744	11,785	3,6485
17,9557	8,815	12,4193	4,33305
18,4337	9,65506	13,0536	5,0845
18,9118	10,5373	13,4517	5,59017
19,3898	11,4614	13,8498	6,1219
19,8678	12,4268	14,2478	6,67949
20,4633	13,6861	14,6459	7,26264
21,0588	15,0071	15,1045	7,96563
21,6542	16,3883	15,563	8,70157
22,2497	17,828	16,0215	9,46981
22,8451	19,3243	16,4801	10,2697
23,322	20,562	16,9386	11,1004
23,7988	21,8336	17,3971	11,9611
24,2757	23,138	17,8557	12,8511
24,7525	24,4741	18,3106	13,7621
25,3998	26,3361	18,7179	14,6006
25,3998	26,3361	19,1253	15,4601
26,0471	28,2512	19,5326	16,34
26,6857	30,1893	20,065	17,5195
27,3244	32,1729	20,5974	18,7309
27,963	34,1987	20,9839	19,6294
28,6016	36,2638	21,3703	20,5433
29,722	39,972	21,7568	21,472
30,8423	43,7743	22,1433	22,4149

31,4025	45,7056	22,5297	23,3714
31,9627	47,6543	22,9162	24,3409
32,5057	49,5576	23,3026	25,3228
33,0314	51,4124	23,6891	26,3166
33,5365	53,2045	24,0755	27,3216
34,0211	54,9312	24,462	28,3372
34,8973	58,0686	24,8982	29,4957
35,7736	61,2194	25,3345	30,6663
36,6498	64,377	25,7708	31,8481
37,5261	67,5352	26,207	33,0404
39,1078	73,2181	26,6433	34,2422
40,6895	78,8507	27,0795	35,453
41,0849	80,2475	27,5158	36,6718
41,4803	81,6389	28,1201	38,3722
41,8757	83,0245	28,7244	40,0849
42,2712	84,4039	29,3287	41,8081
42,6666	85,7766	29,933	43,5399
43,1547	87,4616	30,5372	45,2784
43,6429	89,1354	31,1414	47,0221
44,1886	90,9924	31,7456	48,7695
45,4948	95,3716	32,3498	50,5191
46,5282	98,765	32,803	51,832
47,5615	102,09	33,3556	53,4325
48,5948	105,344	33,8241	54,7883
49,2358	107,324	34,3596	56,336
49,8768	109,275	35,0332	58,2783
50,5178	111,195	35,7935	60,4629
51,1587	113,083	36,217	61,6754
51,5929	114,344	36,6405	62,8842
52,0851	115,756	37,5093	65,3514
52,6353	117,312	38,1112	67,0486
53,8533	120,669	38,713	68,7354
55,0713	123,905	39,3148	70,4107
56,2893	127,017	39,9166	72,0738
56,8983	128,526	39,9166	72,0738
57,5073	130,005	40,5184	73,7237
58,0474	131,289	41,1202	75,3598
58,8832	133,229	41,722	76,9813
59,449	134,508	42,3262	78,5939
60,0147	135,76	42,9304	80,1905
61,4581	138,833	43,5347	81,7704
62,9014	141,73	43,9878	82,944
63,6231	143,114	44,503	84,2661
64,3448	144,454	45,2105	86,06
64,9114	145,477	45,8971	87,7767

65,6637	146,795	46,6682	89,6747
66,1326	147,593	47,0959	90,7137
66,6016	148,373	47,5236	91,7426
68,2885	151,036	47,9513	92,7614
68,7102	151,668	48,379	93,7699
69,1319	152,285	48,8068	94,7679
69,5537	152,889	49,2345	95,7554
69,9754	153,479	49,6622	96,7322
70,5432	154,252	50,0899	97,6983
71,8061	155,886	50,5176	98,6535
72,7852	157,073	50,9767	99,6666
73,7642	158,191	51,5398	100,892
74,7432	159,242	51,9624	101,799
76,137	160,625	52,4665	102,866
77,5307	161,879	53,0521	104,087
78,9244	163,008	53,6043	105,218
80,3182	164,017	54,1565	106,331
82,0292	165,096	54,7088	107,424
83,7402	166,008	55,2315	108,441
85,4512	166,761	55,7543	109,442
87,1621	167,361	56,277	110,424
88,8731	167,817	56,9001	111,573
91,2819	168,228	57,3675	112,418
93,6907	168,386	57,7946	113,179
96,0995	168,311	58,2947	114,054
98,5084	168,021	58,8676	115,038
100,917	167,533	59,3469	115,844
103,969	166,655	59,8262	116,636
107,021	165,516	60,3055	117,414
110,073	164,144	60,7848	118,177
113,124	162,566	61,2541	118,909
116,176	160,806	61,6784	119,559
119,228	158,886	62,2429	120,407
123,911	155,675	62,9475	121,436
123,911	155,675	63,3824	122,056
128,594	152,201	63,7601	122,585
133,277	148,521	64,1508	123,122
137,961	144,684	64,7037	123,866
142,644	140,732	65,3524	124,715
147,327	136,703	65,8168	125,307
152,863	131,882	66,2812	125,885
158,399	127,04	66,7456	126,45
163,935	122,212	67,2798	127,084
169,471	117,427	67,8141	127,7
175,007	112,71	68,3484	128,299

180,543	108,08	68,9759	128,981
186,73	103,027	69,6034	129,639
192,918	98,1164	70,059	130,102
199,105	93,3618	70,5146	130,553
200	92,6878	71,2102	131,218
200	92,6878	71,9058	131,854
		72,6014	132,463
		73,154	132,927
		73,7065	133,373
		74,2591	133,803
		74,6939	134,129
		75,1287	134,444
		75,5635	134,749
		76,1657	135,155
		76,6371	135,458
		77,1085	135,75
		77,5799	136,03
		78,0513	136,299
		78,5044	136,546
		79,0542	136,831
		79,453	137,029
		79,9302	137,254
		80,4075	137,468
		80,8847	137,671
		81,4647	137,902
		82,1476	138,153
		82,706	138,342
		83,2645	138,516
		83,8229	138,675
		84,3105	138,802
		84,7005	138,896
		85,1649	138,999
		85,6292	139,091
		86,0936	139,175
		86,8338	139,288
		87,3182	139,349
		87,724	139,392
		88,2287	139,436
		88,955	139,481
		89,0218	139,484
		89,3886	139,497
		90,0627	139,508
		90,6034	139,503
		91,1289	139,487
		91,7301	139,455

		92,2591	139,416
		92,788	139,366
		93,3169	139,306
		93,8458	139,236
		94,3747	139,155
		94,9036	139,064
		95,364	138,977
		95,7421	138,9
		96,1203	138,818
		96,7927	138,661
		97,4652	138,488
		98,1376	138,3
		98,5271	138,185
		98,9165	138,065
		99,306	137,94
		99,8251	137,766
		100,456	137,544
		101,142	137,289
		101,827	137,021
		102,699	136,66
		103,228	136,43
		103,756	136,194
		104,285	135,949
		104,916	135,648
		105,39	135,415
		106,021	135,095
		106,508	134,842
		106,995	134,583
		107,458	134,332
		107,921	134,075
		108,384	133,814
		108,847	133,548
		109,3	133,282
		109,747	133,016
		110,338	132,657
		110,815	132,362
		111,225	132,105
		111,626	131,851
		112,042	131,582
		112,513	131,275
		113,26	130,779
		113,714	130,472
		114,198	130,141
		114,844	129,692
		115,329	129,35

		115,814	129,004
		116,299	128,654
		117,035	128,116
		117,772	127,568
		118,508	127,013
		119,181	126,497
		119,854	125,976
		120,528	125,448
		120,948	125,115
		121,824	124,414
		122,228	124,087
		122,694	123,707
		123,448	123,088
		123,871	122,737
		124,294	122,384
		124,717	122,03
		125,14	121,673
		125,564	121,315
		125,964	120,974
		126,365	120,631
		126,765	120,287
		127,166	119,941
		127,566	119,593
		128,025	119,193
		128,41	118,857
		128,808	118,507
		129,552	117,85
		130,012	117,441
		130,472	117,031
		130,932	116,619
		131,392	116,205
		131,852	115,79
		132,312	115,374
		132,772	114,956
		133,232	114,536
		133,674	114,133
		134,115	113,728
		134,626	113,258
		135,065	112,854
		135,503	112,448
		135,941	112,042
		136,38	111,635
		136,967	111,088
		137,408	110,676
		137,85	110,263

		138,291	109,849
		138,732	109,435
		139,173	109,02
		139,614	108,604
		140,115	108,132
		140,546	107,724
		140,978	107,316
		141,409	106,907
		142,015	106,333
		142,423	105,945
		142,894	105,496
		143,39	105,025
		143,39	105,025
		143,637	104,789
		144,001	104,442
		144,24	104,214
		144,48	103,985
		144,866	103,616
		145,175	103,321
		145,483	103,027
		145,792	102,732
		146,396	102,155
		146,999	101,577
		147,473	101,123
		147,947	100,67
		148,154	100,472
		148,43	100,208
		148,705	99,9442
		148,981	99,6804
		149,256	99,4166
		149,449	99,2327
		149,704	98,9887
		149,954	98,7486
		150,166	98,5458
		150,412	98,3103
		151,099	97,6537
		151,595	97,1789
		152,092	96,7044
		152,491	96,3229
		152,891	95,9417
		153,29	95,5606
		153,689	95,1798
		153,953	94,9283
		154,305	94,5931
		154,657	94,2582

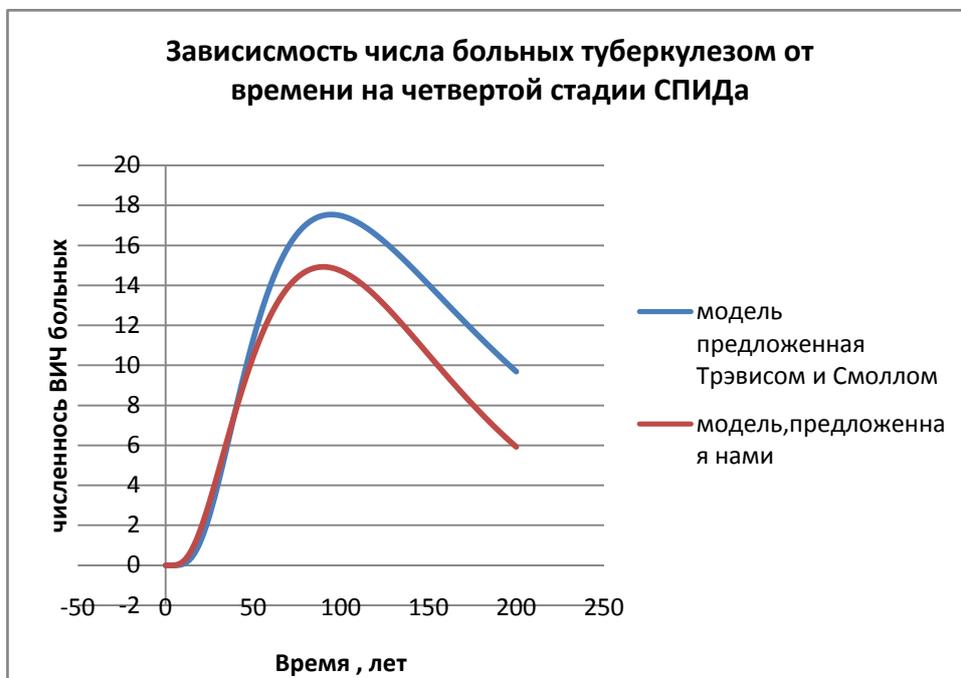
		155,101	93,8354
		155,545	93,413
		155,808	93,1639
		156,329	92,6687
		156,696	92,3208
		157,063	91,9731
		157,321	91,7295
		157,513	91,548
		157,704	91,3665
		157,896	91,1852
		158,281	90,8217
		158,666	90,4587
		159,051	90,096
		159,63	89,551
		160,068	89,1391
		160,507	88,7277
		160,806	88,447
		161,106	88,1665
		161,406	87,8863
		161,705	87,6065
		161,978	87,3519
		162,251	87,0977
		162,523	86,8437
		162,796	86,5899
		163,16	86,252
		163,523	85,9145
		163,887	85,5776
		164,251	85,2411
		164,614	84,9052
		165,076	84,4797
		165,268	84,3024
		165,496	84,0923
		165,873	83,7462
		166,109	83,5302
		166,344	83,3144
		166,713	82,9762
		167,048	82,6704
		167,348	82,3968
		167,648	82,1236
		167,947	81,8509
		168,166	81,6521
		168,385	81,4535
		168,721	81,1491
		169,056	80,8453
		169,392	80,542

		169,728	80,2392
		170,113	79,8922
		170,331	79,6967
		170,549	79,5014
		170,832	79,2473
		171,116	78,9936
		171,399	78,7402
		171,662	78,5053
		171,926	78,2707
		172,245	77,9863
		172,534	77,7301
		172,822	77,4744
		173,111	77,219
		173,316	77,0376
		173,562	76,8202
		173,963	76,467
		174,364	76,1146
		174,565	75,9387
		174,765	75,7631
		174,966	75,5876
		175,203	75,3804
		175,477	75,1415
		175,75	74,9031
		176,024	74,665
		176,298	74,4274
		176,503	74,2494
		176,74	74,0447
		177,028	73,7957
		177,268	73,5886
		177,508	73,3819
		177,748	73,1754
		177,954	72,9987
		178,184	72,8021
		178,391	72,6249
		178,777	72,2944
		179,025	72,083
		179,224	71,9141
		179,442	71,7282
		179,734	71,4807
		180,026	71,2338
		180,449	70,8763
		180,872	70,5198
		181,295	70,1644
		181,719	69,81
		182,274	69,3466

		182,83	68,8851
		183,385	68,4254
		183,67	68,1901
		183,956	67,9552
		184,241	67,7209
		184,526	67,4871
		184,811	67,2538
		184,907	67,1761
		185,097	67,021
		185,382	66,7887
		185,667	66,5569
		185,952	66,3256
		186,166	66,1525
		186,392	65,9703
		186,603	65,8
		186,819	65,6263
		187,141	65,3676
		187,538	65,0494
		187,935	64,7322
		188,333	64,416
		188,73	64,1008
		189,443	63,5378
		189,741	63,3027
		190,04	63,0681
		190,339	62,8342
		190,63	62,6075
		191,065	62,2685
		191,447	61,9722
		191,702	61,7745
		191,914	61,6114
		192,144	61,4335
		192,376	61,2555
		192,636	61,0562
		192,854	60,8885
		193,119	60,6864
		193,337	60,5199
		193,571	60,342
		193,857	60,1244
		194,086	59,9508
		194,315	59,7775
		194,544	59,6046
		194,773	59,432
		195,002	59,2598
		195,232	59,0879
		195,461	58,9164

		195,69	58,7452
		195,919	58,5744
		196,148	58,4039
		196,377	58,2338
		196,597	58,0705
		196,809	57,914
		197,03	57,751
		197,293	57,5566
		197,527	57,3851
		197,736	57,2314
		197,994	57,0424
		198,283	56,8314
		198,572	56,621
		198,831	56,4331
		199,06	56,2675
		199,288	56,1022
		199,517	55,9373
		199,745	55,7728
		199,969	55,6115
		200	55,6115

Сравнение результатов прогнозирования распространения коэпидемии туберкулеза-ВИЧ на четвертой стадии ВИЧ.



tТрэвис, лет	ТБТрэвис, чел	tнаш, лет	Тбнаш, чел
0	0	0	0
0	0	0	0

0,00334715	6,28033E-28	7,03971E-05	8,42754E-38
0,432641	4,94166E-11	0,00506214	1,61757E-22
0,878636	1,10582E-08	0,012426	8,93365E-20
1,33985	2,51037E-07	0,0284634	2,97927E-17
1,83539	2,39715E-06	0,0299339	4,23451E-17
2,33093	1,26208E-05	0,0409179	3,75312E-16
2,82647	4,63287E-05	0,0863407	6,80376E-14
3,38984	0,000152243	0,373661	1,60859E-09
3,95321	0,000403973	0,379642	1,79086E-09
4,44357	0,00083155	0,761765	1,84299E-07
4,93394	0,00156213	1,15784	2,71191E-06
5,42431	0,00272724	1,57762	1,84639E-05
5,91468	0,00448439	2,01802	8,05504E-05
6,45339	0,0073142	2,47405	0,000261204
7,04044	0,0117795	2,92504	0,000664737
7,62749	0,0180603	3,3329	0,00134623
8,26824	0,027472	3,8147	0,00273178
8,96268	0,0413159	4,28676	0,00493913
9,65713	0,0596533	4,75882	0,00826201
10,5439	0,0907363	5,29627	0,0137712
11,0835	0,114415	5,67637	0,0190036
11,6231	0,142069	6,08833	0,0261264
12,1627	0,173981	6,53216	0,0357024
12,7023	0,210411	6,976	0,0474732
13,2419	0,251596	7,48751	0,0640391
13,7815	0,297749	7,99901	0,0841051
14,3211	0,349054	8,66133	0,115725
14,8606	0,405671	9,0679	0,138487
15,384	0,465791	9,55997	0,169621
15,9075	0,53113	10,0517	0,204793
16,4309	0,601762	10,5029	0,240751
16,9543	0,677739	11,1508	0,298689
17,4777	0,759092	11,785	0,362755
17,9557	0,838098	12,4193	0,434175
18,4337	0,921588	13,0536	0,512977
18,9118	1,00954	13,4517	0,566196
19,3898	1,10193	13,8498	0,622298
19,8678	1,1987	14,2478	0,681259
20,4633	1,3253	14,6459	0,743052
21,0588	1,45849	15,1045	0,817692
21,6542	1,59812	15,563	0,89598
22,2497	1,74403	16,0215	0,977844
22,8451	1,89603	16,4801	1,06321
23,322	2,022	16,9386	1,15199
23,7988	2,15163	17,3971	1,24409

24,2757	2,28481	17,8557	1,33943
24,7525	2,42142	18,3106	1,43711
25,3998	2,61212	18,7179	1,5271
26,0471	2,80859	19,1253	1,61941
26,6857	3,00774	19,5326	1,71395
27,3244	3,21185	20,065	1,84078
27,963	3,42061	20,5974	1,97114
28,6016	3,63368	20,9839	2,06786
29,722	4,01691	21,3703	2,16627
30,8423	4,41061	21,7568	2,26632
31,4025	4,61083	22,1433	2,36792
31,9627	4,81301	22,5297	2,47102
32,5057	5,01063	22,9162	2,57554
33,0314	5,20335	23,3026	2,68143
33,5365	5,38966	23,6891	2,7886
34,0211	5,56928	24,0755	2,897
34,8973	5,89589	24,462	3,00657
35,7736	6,2242	24,8982	3,13157
36,6498	6,55349	25,3345	3,25788
37,5261	6,8831	25,7708	3,38541
39,1078	7,4768	26,207	3,51407
40,6895	8,06595	26,6433	3,64378
41,0849	8,21215	27,0795	3,77444
41,4803	8,35782	27,5158	3,90599
41,4803	8,35782	28,1201	4,0895
41,8757	8,50291	28,7244	4,27433
42,2712	8,64739	29,3287	4,46028
42,6666	8,79122	29,933	4,64715
43,1547	8,96781	30,5372	4,83472
43,6429	9,14326	31,1414	5,02283
44,1886	9,33799	31,7456	5,21132
45,4948	9,79742	32,3498	5,40002
46,5282	10,1536	32,803	5,5416
47,5615	10,5029	33,3556	5,71417
48,5948	10,8448	33,8241	5,86035
49,2358	11,053	34,3596	6,02718
49,8768	11,2581	35,0332	6,23652
50,5178	11,46	35,7935	6,47191
51,1587	11,6587	36,217	6,60254
51,5929	11,7915	36,6405	6,73275
52,0851	11,9401	37,5093	6,99846
52,6353	12,1039	38,1112	7,1812
53,8533	12,4575	38,713	7,36278
55,0713	12,7985	39,3148	7,54309
56,2893	13,1266	39,9166	7,72204

56,8983	13,2858	39,9166	7,72204
57,5073	13,4418	40,5184	7,89955
58,0474	13,5774	41,1202	8,07553
58,8832	13,7821	41,722	8,2499
59,449	13,9172	42,3262	8,42329
60,0147	14,0495	42,9304	8,59491
61,4581	14,3742	43,5347	8,7647
62,9014	14,6806	43,9878	8,8908
63,6231	14,827	44,503	9,03284
64,3448	14,9689	45,2105	9,22552
64,9114	15,0772	45,8971	9,40986
65,6637	15,2168	46,6682	9,61361
66,1326	15,3013	47,0959	9,72513
66,6016	15,3841	47,5236	9,83555
68,2885	15,6666	47,9513	9,94487
68,7102	15,7335	48,379	10,0531
69,1319	15,7991	48,8068	10,1601
69,5537	15,8632	49,2345	10,266
69,9754	15,9259	49,6622	10,3708
70,5432	16,0081	50,0899	10,4743
71,8061	16,1819	50,5176	10,5768
72,7852	16,3082	50,9767	10,6853
73,7642	16,4273	51,5398	10,8167
74,7432	16,5394	51,9624	10,9138
76,137	16,6871	52,4665	11,0282
77,5307	16,8213	53,0521	11,1589
78,9244	16,9423	53,6043	11,2801
80,3182	17,0507	54,1565	11,3992
82,0292	17,1671	54,7088	11,5162
83,7402	17,2659	55,2315	11,6251
85,4512	17,3479	55,7543	11,7321
87,1621	17,4139	56,277	11,8372
88,8731	17,4647	56,9001	11,9601
91,2819	17,5119	57,3675	12,0505
93,6907	17,5325	57,7946	12,1318
96,0995	17,5286	58,2947	12,2254
98,5084	17,502	58,8676	12,3305
100,917	17,4545	59,3469	12,4167
103,969	17,3669	59,8262	12,5013
107,021	17,2518	60,3055	12,5843
110,073	17,1121	60,7848	12,6658
113,124	16,9506	61,2541	12,744
116,176	16,7698	61,6784	12,8134
119,228	16,5721	62,2429	12,9039
123,911	16,2407	62,9475	13,0137

128,594	15,8813	63,3824	13,0798
133,277	15,4999	63,7601	13,1362
137,961	15,1018	64,1508	13,1935
142,644	14,6915	64,7037	13,2729
147,327	14,2727	65,3524	13,3634
152,863	13,7712	65,8168	13,4264
158,399	13,2671	66,2812	13,488
163,935	12,7643	66,7456	13,5482
169,471	12,2658	67,2798	13,6157
175,007	11,7741	67,8141	13,6813
180,543	11,2913	68,3484	13,745
186,73	10,7642	68,9759	13,8175
192,918	10,2519	69,6034	13,8875
192,918	10,2519	70,059	13,9367
199,105	9,75572	70,5146	13,9846
200	9,68537	71,2102	14,0553
200	9,68537	71,9058	14,1229
		72,6014	14,1875
		73,154	14,2367
		73,7065	14,2841
		74,2591	14,3296
		74,6939	14,3641
		75,1287	14,3975
		75,5635	14,4298
		76,1657	14,4727
		76,6371	14,5048
		77,1085	14,5357
		77,5799	14,5653
		78,0513	14,5936
		78,5044	14,6196
		79,0542	14,6497
		79,453	14,6705
		79,9302	14,6942
		80,4075	14,7167
		80,8847	14,738
		81,4647	14,7623
		82,1476	14,7886
		82,706	14,8083
		83,2645	14,8264
		83,8229	14,843
		84,3105	14,8562
		84,7005	14,8659
		85,1649	14,8764
		85,6292	14,886
		86,0936	14,8945

		86,8338	14,906
		87,3182	14,9121
		87,724	14,9164
		88,2287	14,9207
		88,955	14,9249
		89,0218	14,9252
		89,3886	14,9263
		90,0627	14,9268
		90,6034	14,9259
		91,1289	14,9237
		91,7301	14,9199
		92,2591	14,9153
		92,788	14,9095
		93,3169	14,9026
		93,8458	14,8947
		94,3747	14,8856
		94,9036	14,8755
		95,364	14,8658
		95,7421	14,8573
		96,1203	14,8483
		96,7927	14,8309
		97,4652	14,8119
		98,1376	14,7913
		98,5271	14,7787
		98,9165	14,7656
		99,306	14,7519
		99,8251	14,733
		100,456	14,7087
		101,142	14,681
		101,827	14,6517
		102,699	14,6125
		103,228	14,5876
		103,756	14,5619
		104,285	14,5354
		104,916	14,5028
		105,39	14,4775
		106,021	14,443
		106,508	14,4156
		106,995	14,3876
		107,458	14,3604
		107,921	14,3326
		108,384	14,3044
		108,847	14,2756
		109,3	14,247
		109,747	14,2182

		110,338	14,1795
		110,815	14,1477
		111,225	14,1199
		111,626	14,0925
		112,042	14,0635
		112,513	14,0304
		113,26	13,9769
		113,714	13,9438
		114,198	13,9081
		114,844	13,8597
		115,329	13,8229
		115,814	13,7857
		116,299	13,748
		117,035	13,69
		117,772	13,6311
		118,508	13,5713
		119,181	13,5159
		119,854	13,4598
		120,528	13,403
		120,948	13,3672
		121,824	13,2918
		122,228	13,2567
		122,694	13,2159
		123,448	13,1493
		123,871	13,1117
		124,294	13,0738
		124,717	13,0357
		125,14	12,9974
		125,564	12,9589
		125,964	12,9222
		126,365	12,8854
		126,765	12,8484
		127,166	12,8113
		127,566	12,774
		128,025	12,7311
		128,41	12,6949
		128,808	12,6574
		129,552	12,5869
		130,012	12,543
		130,472	12,499
		130,932	12,4547
		131,392	12,4104
		131,852	12,3658
		132,312	12,3211
		132,772	12,2763

		133,232	12,2313
		133,674	12,1881
		134,115	12,1447
		134,626	12,0942
		135,065	12,0509
		135,503	12,0074
		135,941	11,9638
		136,38	11,9202
		136,967	11,8615
		137,408	11,8173
		137,85	11,7731
		138,291	11,7287
		138,732	11,6843
		139,173	11,6398
		139,614	11,5953
		140,115	11,5446
		140,546	11,501
		140,978	11,4572
		141,409	11,4134
		142,015	11,3518
		142,423	11,3103
		142,894	11,2622
		143,39	11,2117
		143,39	11,2117
		143,637	11,1864
		144,001	11,1493
		144,24	11,1248
		144,48	11,1003
		144,866	11,0608
		145,175	11,0292
		145,483	10,9977
		145,792	10,9661
		146,396	10,9043
		146,999	10,8424
		147,473	10,7938
		147,947	10,7452
		148,154	10,724
		148,43	10,6958
		148,705	10,6675
		148,981	10,6393
		149,256	10,6111
		149,449	10,5914
		149,704	10,5652
		149,954	10,5395
		150,166	10,5178

		150,412	10,4926
		151,099	10,4223
		151,595	10,3715
		152,092	10,3207
		152,491	10,2799
		152,891	10,239
		153,29	10,1983
		153,689	10,1575
		153,953	10,1306
		154,305	10,0947
		154,657	10,0589
		155,101	10,0136
		155,545	9,9684
		155,808	9,94174
		156,329	9,88875
		156,696	9,85152
		157,063	9,81432
		157,321	9,78825
		157,513	9,76882
		157,704	9,74941
		157,896	9,73
		158,281	9,69112
		158,666	9,65227
		159,051	9,61347
		159,63	9,55516
		160,068	9,51109
		160,507	9,46708
		160,806	9,43705
		161,106	9,40705
		161,406	9,37708
		161,705	9,34714
		161,978	9,31991
		162,251	9,29272
		162,523	9,26554
		162,796	9,2384
		163,16	9,20226
		163,523	9,16616
		163,887	9,13012
		164,251	9,09414
		164,614	9,05821
		165,076	9,0127
		165,268	8,99375
		165,496	8,97127
		165,873	8,93426
		166,109	8,91116

		166,344	8,88809
		166,713	8,85192
		167,048	8,81922
		167,348	8,78996
		167,648	8,76075
		167,947	8,73158
		168,166	8,71033
		168,385	8,6891
		168,721	8,65655
		169,056	8,62406
		169,392	8,59163
		169,728	8,55926
		170,113	8,52217
		170,331	8,50126
		170,549	8,48038
		170,832	8,45322
		171,116	8,42609
		171,399	8,39901
		171,662	8,37389
		171,926	8,34881
		172,245	8,31841
		172,534	8,29102
		172,822	8,26368
		173,111	8,23639
		173,316	8,217
		173,562	8,19376
		173,963	8,156
		174,364	8,11834
		174,565	8,09954
		174,765	8,08076
		174,966	8,06201
		175,203	8,03986
		175,477	8,01433
		175,75	7,98884
		176,024	7,9634
		176,298	7,938
		176,503	7,91898
		176,74	7,8971
		177,028	7,87049
		177,268	7,84836
		177,508	7,82626
		177,748	7,8042
		177,954	7,78531
		178,184	7,7643
		178,391	7,74536

		178,777	7,71004
		179,025	7,68745
		179,224	7,6694
		179,442	7,64954
		179,734	7,62309
		180,026	7,59671
		180,449	7,5585
		180,872	7,52041
		181,295	7,48243
		181,719	7,44457
		182,274	7,39506
		182,83	7,34574
		183,385	7,29663
		183,67	7,27149
		183,956	7,2464
		184,241	7,22136
		184,526	7,19638
		184,811	7,17146
		184,907	7,16316
		185,097	7,14658
		185,382	7,12177
		185,667	7,097
		185,952	7,0723
		186,166	7,0538
		186,392	7,03434
		186,603	7,01615
		186,819	6,99759
		187,141	6,96996
		187,538	6,93597
		187,935	6,90209
		188,333	6,86831
		188,73	6,83464
		189,443	6,7745
		189,741	6,74939
		190,04	6,72434
		190,339	6,69935
		190,63	6,67514
		191,065	6,63893
		191,447	6,60729
		191,702	6,58618
		191,914	6,56876
		192,144	6,54975
		192,376	6,53075
		192,636	6,50946
		192,854	6,49155

		193,119	6,46996
		193,337	6,45218
		193,571	6,43318
		193,857	6,40995
		194,086	6,39141
		194,315	6,37291
		194,544	6,35444
		194,773	6,33601
		195,002	6,31762
		195,232	6,29926
		195,461	6,28095
		195,69	6,26267
		195,919	6,24442
		196,148	6,22622
		196,377	6,20805
		196,597	6,19062
		196,809	6,1739
		197,03	6,1565
		197,293	6,13575
		197,527	6,11744
		197,736	6,10102
		197,994	6,08084
		198,283	6,05831
		198,572	6,03585
		198,831	6,01578
		199,06	5,9981
		199,288	5,98046
		199,517	5,96285
		199,745	5,94528
		199,969	5,92806
		200	5,92806

Приложение В. Акты о внедрении



Министерство здравоохранения
Российской Федерации
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования

**«Тверской государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**
(ГБОУ ВПО Тверской ГМУ
Минздрава России)

170100, Тверь, ул. Советская, д. 4
факс: 8-4822-34-43-09, тел.: 8-4822-32-17-79
ОКПО 01964591

E-mail: m000293@tversu.ru

24.11.2015 № 1567
на № _____

ГБОУ ВПО Тверской ГМУ
Минздрава России

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе и
инновационной деятельности,
доцент
И.А. Жмакин
2015 г.

АКТ

О внедрении программных средств - интегрированной медицинской информационно-аналитической системы противозидемиологической ситуации

Комиссия рассмотрела вопрос о внедрении программных средств (система модели поддержки принятия решений противозидемиологической ситуации), разработанных аспирантом Тверского государственного технического университета А.А.М. Аль-Азази по теме диссертационной работы (Научный руководитель профессор, д.т.н. Б.И. Масленников) совместно с кафедрой «Микробиологии, вирусологии и иммунологии» для эксплуатации в научных целях.

1. Передаваемое программное обеспечение для управления эпидемической ситуацией имеет научную и практическую значимость.

2. В число переданных материалов входят: Имитационная компартментная модель на основе системно-динамического подхода для прогнозной оценки распространения коэпидемических заболеваний.

3. Передаваемая имитационная модель апробирована с использованием программы AnyLogic на основе статистических данных по коэпидемии туберкулеза-ВИЧ, опубликованная в журнале «Науковедение» (г. Москва, 2014г);

На основании анализа данных комиссия заключила, что применение данной математической модели позволяет повысить точность и качество оценки эпидемиологической ситуации.

Выводы комиссии: математическая модель распространения эпидемических заболеваний на основе системно-динамического подхода является эффективным в отношении мероприятий по распределению инфекционных болезней и, соответственно, способна легко интегрировать мобильность и взаимодействие между вектором и хозяином в эпидемиологической ситуации и поэтому может быть рекомендована для применения в научных целях.

Председатель: *В.М. Червинец* д.м.н., профессор В.М. Червинец

Члены: *А.Г. Иванов* д.м.н., профессор А.Г. Иванов
В.Г. Шестакова к.б.н., доцент В.Г. Шестакова