

МЕТОДОЛОГИЯ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

Академик РАМН ЛОБЗИН Ю. В., МАКСИМОВ Г. К., УЙБА В. В., МАКСИМОВ А. Г.
ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», Санкт-Петербург,
ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Росздрава», Санкт-Петербург,
Федеральное медико-биологическое агентство, Москва,
ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Лобзин Ю. В., Максимов Г. К., Уйба В. В., Максимов А. Г. Методология имитационного моделирования в экологических и эпидемиологических исследованиях заболеваемости населения // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 85–90. ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», Санкт-Петербург; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41; Федеральное медико-биологическое агентство, Москва; ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, 194175, ул. Академика Лебедева, 6.

В статье предложены динамические модели процессов развития эпидемий, предназначенные для оценивания заболеваемости и болезненности. В моделях учитываются эпидемиологические характеристики двух групп: местного населения (основной очаг инфекции) и организованного коллектива (вторичный очаг инфекции). Процесс развития эпидемии описан с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений, для которых получены аналитические решения. Предложены общие подходы к имитационному моделированию процессов развития эпидемий.

Ключевые слова: эпидемиология, эпидемическая заболеваемость, имитационное моделирование.

Lobzin Yu. V., Maximov G. K., Uiba V. V., Maximov A. G. Methodology of simulation in ecological and epidemiological investigation of morbidity // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 2. P. 85–90. Research Institute for Children's Infection, St. Petersburg; Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg; Military Medical Academy, St. Petersburg.

Dynamic epidemic models for evaluation of incidence and prevalence of infectious diseases were worked out. The models took into account epidemiologic characteristic of two population groups, namely the residential population (the primary nidus of infection) and the work collective (the secondary nidus of infection). The epidemic process was described via ordinary differential equations. Analytical solutions of the equations were obtained. General approaches to simulation of epidemic processes were proposed.

Key words: epidemiology, epidemiologic prevalence, simulation.

Инфекционная и паразитарная эпидемиология (в последнее время с ней сопоставляют неинфекционную эпидемиологию, в том числе экологическую эпидемиологию) правомерно может быть разделена в методическом отношении на описательную, аналитическую и экспериментальную эпидемиологию. Аналитические методы в эпидемиологии традиционно используются для выявления причинных связей между характеристиками заболеваний и предполагаемыми вредными факторами внешней среды (корреляционный и факторный анализ). Методы моделирования используются достаточно успешно, например, при оценке распространенности СПИДа в городах, при прогнозировании распространения гриппа в различных регионах мира и крупных административно-территориальных образованиях стран мира.

Цель исследования – разработать методологию имитационного моделирования заболеваемости и бо-

лезненности местного населения и организованных коллективов в эпидемическом очаге.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕОРИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Понятия «заболеваемость» и «пораженность» населения (коллектива) относятся к фундаментальным понятиям в эпидемиологии и медицинской статистике. Их формальные определения таковы.

Заболеваемость – объективный процесс возникновения (появления) больных (заболеваний) среди населения за определенный период времени. Относится к категории медико-социальных процессов и явлений.

Заболеваемость характеризуется медико-статистическим показателем уровня заболеваемости, одновременно свидетельствующим (с позиций учета

системного времени) об интенсивности возникновения (появления) зарегистрированных за определенный период времени заболеваний и (с позиций учета популяции как среды возникновения заболеваний) о распространенности заболеваний среди населения.

Уровень заболеваемости определяется средним числом заболеваний за некоторый фиксированный период времени, приходящихся на 1, 100, 1000 и т. д. человек населения, среди которого они выявляются. Показатель уровня заболеваемости – величина интервальная. Математически он является средней арифметической величиной.

Болезненность – объективное явление наличия среди населения на определенный момент времени индивидуумов с теми или иными заболеваниями или патологическими (предпатологическими) состояниями. Относится к категории медико-социальных явлений.

Болезненность характеризуется медико-статистическим показателем уровня болезненности, свидетельствующим (с позиций учета популяции, населения как среды, в которой отмечаются заболевания) о распространенности (частоте) лиц, индивидуумов с заболеваниями среди населения на определенный момент времени.

Уровень болезненности определяется относительным числом больных по отношению к 1, 100, 1000 и т. д. человек населения, среди которого они учитываются. Показатель уровня болезненности – величина моментная. Математически – это статистическая вероятность наличия заболеваний на данный момент времени.

Болезненность и пораженность имеют одинаковый медико-статистический смысл. Их целесообразно полагать синонимами.

Заболеваемость и болезненность можно определять непосредственно как медико-статистические показатели. Например, заболеваемость как медико-статистический показатель есть среднее число заболеваний за некоторый фиксированный период времени, приходящихся на 1, 100, 1000 и т. д. человек населения, среди которого они выявляются.

Соответственно болезненность как медико-статистический показатель есть относительное число больных среди населения по состоянию на определенную дату в расчете на 1, 100, 1000 человек.

В названии пособия использовано словосочетание «эпидемическая заболеваемость». Дадим следующие рабочие определения.

Заболеваемость (эпидемическая) – объективный процесс возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний среди населения (коллектива) за определенный период времени, уровень которого значительно превышает обычный для данной местности (данного коллектива) уровень заболеваемости.

Термин «пораженность», учитывая традиции эпидемиологии как самостоятельного раздела медицины, сохраняем, но определим по аналогии с понятием «болезненность».

Пораженность (эпидемическая) – объективное событие наличия среди населения (коллектива) на определенный момент времени индивидуумов с теми или иными инфекционными и паразитарными заболеваниями или патологическими (предпатологическими) состояниями, вызванными возбудителями (возбудителем) биологической природы, при условии, что относительное число таких индивидуумов значительно превышает обычный для населения данной местности (коллектива) уровень их наличия. Пораженность (как величина моментная) есть число больных на каждый день.

Соответственно утверждаем следующее.

Показатель уровня заболеваемости (эпидемической) – определяется средним числом инфекционных и паразитарных заболеваний, возникших за определенный отрезок времени, в расчете на 1, 100, 1000 и т.д. человек населения.

Показатель уровня пораженности (эпидемической) – относительное число больных по отношению к 1, 100 и т.д. человек населения на данный момент времени с наличием проявлений заболеваний разной степени тяжести, вызванных возбудителями (возбудителем) биологической природы.

Интервальный средний показатель пораженности (за период $\Delta t = 15$ сут) равен средней величине числа больных на день t_i , т. е.

$$m = \sum_{i=1}^{15} m_i / \Delta t = 39/15 = 2,6 \text{ больных.}$$

Покажем, что показатели заболеваемости и пораженности связаны через показатель длительности заболеваний. Последний можно трактовать как показатель естественного восстановления. Полезным является еще один показатель – показатель интенсивности заболеваемости.

$$\text{Заболеваемость} = \frac{\text{Суммарное число больных, на день } t_i \text{ за период } \Delta t}{\text{Средняя длительность заболевания}}$$

$$\text{Интенсивность заболеваемости} = \frac{\text{Число вновь возникших заболеваний за период}}{\text{Число дней в периоде}}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Концептуальная модель заболеваемости в очаге. Концептуальная модель динамики заболеваемости в очаге исходит, в первую очередь, из представлений, объясняющих механизм прироста больных в единицу времени.

Прирост числа больных в единицу времени можно представить логичным балансовым уравнением, которое запишем в словесной форме [3]. Его и будем называть концептуальной моделью динамики пораженности в очаге (табл. 1).

Далее раскрываем на содержательном уровне те факторы, которые могут влиять на процессы интенсивности заболеваемости и интенсивности восстановления больных.

Будем полагать, что интенсивность заболеваемости зависит от числа больных, числа здоровых и некоторого механизма передачи инфекции от больных к здоровым. Собственно эти утверждения и отражают концептуальную модель интенсивности заболеваемости (рис. 1). Безусловно, здесь пример концептуальной модели носит чисто иллюстративный характер. Модель упорядочивает логику нашего мышления, но в данном конкретном случае упорядочивание в форме рис. 1 и не было столь необходимым.

Вместе с тем концептуальные представления о роли каждого из этих факторов можно расширить.

Так, фактор передаваемости, если следовать Ш. Д. Мошковскому (1950), зависит от ряда показателей, через которые определяются:

- 1) факторы взаимоотношения хозяина и паразита (обозначим «X»);
- 2) факторы, связанные с переносчиком и с развитием паразита в его организме (обозначим «Y»);
- 3) факторы, характеризующие доступность населения для комаров (обозначим «H»).

Принимая подобный состав факторов передаваемости, можно ее представить в формализованном виде как функцию («Ф») от перечисленных элементов:

$$\text{Передаваемость} = \Phi(X, Y, H).$$

И такая запись тоже, по существу, есть форма представления концептуальной модели факторов передаваемости.

В указанном выше источнике [5] рассматриваются не три, а одиннадцать факторов-элементов. Понятно, что не все из них имеют четкую математическую форму взаимосвязи друг с другом, что и заставляет ограничиться более простыми схемами (концептуальными моделями), например, просто не рассматривать реализацию последнего уравнения передаваемости, а полагать ее равной величине, доказанной эмпирически.

Формальная и математическая модель заболеваемости в основном очаге. Если всем рассмотренным выше факторам придать обозначения как математическим величинам и допустить, что заболеваемость в очаге пропорциональна некоторому коэффициенту передаваемости (α), относительному числу больных (m) и относительному числу здоровых ($1-m$), а интенсивность восстановления прямо пропорциональна относительному числу больных с некоторой константой восстановления τ , то получим уравнение динамики относительного числа больных в очаге (динамика пораженности).

Запись уравнения динамики пораженности будет иметь вид:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha m(1-m) - \tau m, \quad (1)$$

где $\frac{dm}{dt}$ – интенсивность изменения пораженности, т. е. прирост относительного числа больных в единицу времени;

Таблица 1

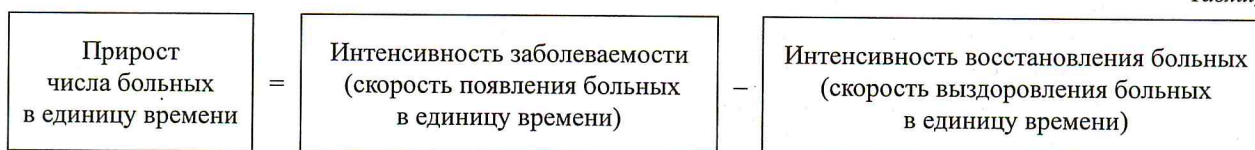


Рис. 1. Факторы интенсивности заболеваемости

α – передаваемость – коэффициент интенсивности передачи инфекции от больных к здоровым (в единицу времени);

αm – лоймопотенциал – показатель, характеризующий возможность передачи инфекции в виде доли «эффективных» больных, способных к такой передаче (доля доноров, источников инфекции) в единицу времени;

$\alpha m(1-m)$ – показатель интенсивности заболеваемости, т.е. доли больных (от числа всех наблюдаемых лиц), возникающих в единицу времени;

τ – показатель скорости восстановления больных или коэффициент интенсивности восстановления, измеряемый в единицах сутки⁻¹;

τm – показатель, характеризующий интенсивность восстановления в виде доли выздоравливающих больных в единицу времени.

Лоймопотенциал – термин, для образования которого был взят греческий корень слова λοιμοσ (повальная болезнь, мор, поветрие), входящий и в термин лоймология. В качестве второй половины нового термина выбрано слово «потенциал» – по аналогии со значением этого слова в теории поля физики [5].

Санопотенциал – термин, введенный ранее [4]. Показатель санопотенциала равен отношению коэффициентов восстановления и передаваемости. По нашему мнению, он достаточно точно отражает то, что в работе [5] характеризуется как «запас эпидемиологической прочности местности, региона».

Решение рассмотренного выше уравнения заболеваемости позволяет получить данные о числе больных на любой момент времени. Такая форма представления данных является исчерпывающей основой для описания динамики процесса и определения его обобщающих характеристик. Они могут рассматриваться как эпидемиометрические показатели, а с учетом вида конкретного вида заболевания [6, 7] как маляриометрические показатели очага заболеваемости.

Рассмотренная выше структура уравнения динамики процесса позволяет предложить для обобщенной характеристики эпидемического процесса, за период его длительности, следующие интервальные средние показатели (ИСП) и способы их расчета.

Определение эпидемиометрических величин по исходным (первичным) данным производится по следующим формулам.

1. ИСП передаваемости

$$\hat{\lambda}_\phi = \int_0^t \alpha(t) dt / \Delta t.$$

2. ИСП восстановления

$$\hat{\mu}_\phi = \int_0^t \tau(t) dt / \Delta t.$$

3. ИСП лоймопотенциала

$$\hat{\tau}_\phi = \hat{\lambda}_\phi \hat{m},$$

где \hat{m} – см. п. 5.

4. ИСП санопотенциала

$$\hat{S}_\phi = \hat{\mu}_\phi / \hat{\lambda}_\phi.$$

На основании решения уравнений (по кривым $m(t)$ и $m(t)$) находим:

5. ИСП пораженности

$$\hat{m} = \int_0^{\Delta t} m(t) dt / \Delta t.$$

6. ИСП заболеваемости

$$\hat{y} = \int_0^{\Delta t} \alpha m(1-m) dt \quad (\text{по определению}),$$

$$\text{или } \hat{y} = \frac{\int_0^{\Delta t} m(t) dt}{\hat{\mu}_\phi} \quad (\text{по расчетным методикам}).$$

Рассмотрим модель заболеваемости (эпидпроцесса) среди местного населения в какой-либо местности. Согласно модели [5, 7], скорость прироста пораженных лиц в единицу времени прямо пропорциональна (с коэффициентом α) произведению доли пораженных людей (m) и доли восприимчивых к малярии ($1-\rho-m$), не включающих в себя долю лиц, защищенных фармакотерапевтическими и фармакопрофилактическими средствами (ФТПС).

Иными словами, на любой момент времени коллектив распадается на три группы: больных (m), защищенных (ρ) и группу риска – восприимчивых к инфекции ($1-\rho-m$). Здесь коэффициент α – коэффициент передаваемости инфекции от больных к восприимчивым лицам, не защищенным.

На основании вышесказанного уравнение может быть записано в виде:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha m(1-\rho-m) - \tau m. \quad (2)$$

Решением уравнения является выражение

$$m(t) = \frac{1-\rho-\frac{\tau}{\alpha}}{1 + C e^{-\alpha(1-\rho-\frac{\tau}{\alpha})t}}, \quad (3)$$

$$C = \frac{1-\rho-\frac{\tau}{\alpha}-m_0}{m_0}, \quad (4)$$

где m_0 – доля пораженного населения в очаге на начало эпидсезона.

Решение уравнения (2) позволяет проследить ход заболеваемости при разных значениях и параметрах, входящих в состав уравнения. Вместе с тем такое уравнение не позволяет проследить полно реальную динамику заболеваемости. Параметры защищенности, передаваемости могут меняться с течением времени. Поэтому более целесообразно предусмотреть имитационную модель, в которой определенные значения параметров α , τ и ρ и задаются на избранные моменты времени и с ними решается уравнение (2).

Модель заболеваемости в сопряженном очаге.

Сопряженным очагом заболеваемости будем называть очаг заболеваний, возникающий среди не местного, а пришлого населения. Это любой организованный коллектив, выполняющий гуманитарную, экспедиционную или иную миссию на территории своей или другой страны, среди населения которой может наблюдаться очаги какого-либо инфекционного заболевания.

Полагаем, что заболеваемость в сопряженном очаге пропорциональна коэффициенту передаваемости α , доле больных в основном M и сопряженном очаге (m) и доле восприимчивых к инфекции в сопряженном очаге $(1-\rho-m)$. Уравнение динамики числа заболевших в сопряженном очаге имеет вид:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(m + M)(1 - \rho - m) - \tau m \quad (5)$$

Уравнение (5) имеет аналитическое решение, рассчитываемое по следующим формулам:

1) $\alpha = -\alpha$

2) $b = \alpha(1 - \rho) - \alpha M - \tau$

3) $c = \alpha M(1 - \rho)$

4) $\Delta = b^2 - 4ac$

5) $C = \frac{-2am_0 + b + \sqrt{\Delta}}{2am_0 + b - \sqrt{\Delta}}$

6) $k_1 = C(b + \sqrt{\Delta})$

7) $k_2 = C2a$

8) $k_3 = -b + \sqrt{\Delta}$

9) Для любого t : $m(t) = \frac{k_1 \exp(\sqrt{\Delta}t) + k_3}{2a + k_3 \exp(\sqrt{\Delta}t)} \quad (6)$

Имитационная модель эпидемической заболеваемости. Следует напомнить некоторые принципиальные положения. Имитационная модель – это математическая модель, предназначенная для машинной имитации как экспериментального метода изучения процессов с помощью компьютеров. Она является, по существу, программой для компьютера, а эксперимент над ней (его именуют как вычислительный эксперимент) состоит в наблюдении за результатами расчетов по этой программе при различных значениях вводимых экзогенных переменных. В литературе имитационную модель и машинную имитацию час-

то рассматривают как синонимические понятия [1]. Однако их лучше разделять в смысловом отношении: моделирование есть разработка модели объекта или процесса для его исследования, а имитация – один из возможных способов использования модели [2].

Для имитации формируется имитационная система, включающая имитационную модель и алгоритмическое и специальное программное обеспечение для имитации.

В данной статье под имитацией процесса понимается решение аналитических моделей эпидемической заболеваемости (малярией) в очагах заболевания при различных задаваемых значениях изучаемых исходных параметров модели. При этом избранные аналитические модели являются детерминированными, в отличие от вероятностных моделей, содержащих стохастические элементы.

Каждое решение аналитической модели, с использованием того или иного варианта задаваемых правдоподобных значений параметров, рассматривается как реализация вычислительного эксперимента с аналитической моделью. Варьируемые «по воле исследователя» значения параметров позволяют судить (по каждому вычислительному эксперименту и совокупности экспериментов) о роли параметров как экзогенных факторов, влияющих на изучаемую медицинскую эффективность применения фармакопрофилактических и фармакотерапевтических средств. Наконец, по совокупности результатов вычислительных экспериментов можно формировать информационную модель изучаемого явления, в данном случае, модель медицинской эффективности фармакопрофилактических средств.

Имитационная модель динамики заболеваемости в основном и сопряженных очагах, использована в качестве основы имитационной системы, предназначенной для оценки системной эффективности фармакопрофилактических средств при риске заболевания.

При постановке вычислительного эксперимента с имитационной моделью важно определить возможное содержание исходных и выходных (результатных) данных. Ознакомление с форматом представления данных позволяет планировать варианты работы с имитационной моделью в диалоговом режиме.

К экзогенным (внешним) факторам, которые учитываются с помощью параметров модели, относятся потенциальная эффективность фармакопрофилактических средств, определенная по данным целевых исследований, степень охвата членов коллектива и населения профилактическими мероприятиями, временные режимы применения средств и др.

Результатами машинной имитации являются вычисляемые показатели системной эффективности средств, в том числе время восстановления здоровья заболевших в сопряженном очаге.

Планирование машинной имитации и проведения вычислительного эксперимента с моделью включает этапы:

- изучение содержания имитационной модели;
- изучение потенциальных возможностей состава входных и выходных данных;
- изучение алгоритма решения задачи при имитационном моделировании заболеваемости в основном и сопряженном очаге;
- формулирование частных целей эксперимента и выбор состава и характеристик входных данных;
- планирование сбора экспериментальных данных (составление таблиц, увязывающих «входные» и «выходные» данные в соответствии с целью эксперимента);
- проведение вычислительного эксперимента, получение и содержательная интерпретация его результатов. Практически имеется в виду формирование информационной модели процессов, оценка ее прагматической ценности и возможности принятия заключения о системной эффективности в полевых условиях средств сезонной химической профилактики малярии с известной априорной эффективностью по данным клинико-экспериментальных исследований.

Для имитации формируется имитационная система. Она включает имитационную модель и специальное программное обеспечение для имитации, реализующее составленный алгоритм решения задачи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате вычислительного эксперимента определяются параметры восстановления коллективного здоровья в сопряженном очаге. В частности, вычисляются следующие временные параметры процесса восстановления коллективного здоровья.

Средний срок выздоровления характеризуется средним временем естественного выздоровления при данном заболевании в сутках.

Средний срок изоляции оценивается как возможное значение среднего времени нахождения выявленных больных в организованном коллективе до изоляции (госпитализации). Если таковая не производится, то можно задать этот срок достаточно большой величиной, например, 365 дней.

Показатель восстановления коллективного здоровья пребывающих в очаге характеризует интенсивность достижения состояний отсутствия лиц, пораженных инфекцией, или уменьшения их числа. Он исчисляется в задаче по формуле:

$$\tau = \frac{1}{d\tau_1 + (1-d)\tau_2},$$

где d – доля изолируемых в очаге (как отражение действенных мер профилактики возможных заболеваний);

τ_1 – средний срок изоляции;

τ_2 – среднее время лечения (пребывания в лечебном учреждении).

Другие выходные параметры представлены интервальными средними показателями заболеваемости и пораженности малярией. Их состав и формулы вычисления определены выше.

Формат результатных данных предусматривает выдачу результатов определения оценок восстановления коллективного здоровья пораженных в основном и сопряженном очагах, интервальных средних показателей заболеваемости и пораженности малярией (пораженности, заболеваемости, передаваемости, восстановления, лоймопотенциала, санопотенциала) в условиях применения и не применения фармакопрофилактических средств как средств сезонной химической профилактики.

ВЫВОДЫ

Разработана имитационная модель динамики эпидемической заболеваемости в основном и сопряженных очагах, предназначенная для оценки системной эффективности фармакопрофилактических средств. В результате решения имитационной модели можно определить показатели эффективности средств и время выздоровления заболевших в сопряженном очаге.

Применение предложенной в статье имитационной модели целесообразно для прогнозирования развития эпидемической заболеваемости в очагах.

Сформирована информационная модель процессов оценки системной эффективности в полевых условиях средств сезонной химической профилактики малярии. На основании вычислительных экспериментов можно сформировать информационную модель медицинской эффективности фармакопрофилактических средств.

Литература

1. Бейли Н. Математика в биологии и медицине: Пер. с англ. М.: Мир, 1976. 326 с.
2. Лопатников Л.И. Экономико-математический словарь. Словарь современной экономической науки. М.: Дело, 2003. 520 с.
3. Максимов А.Г., Максимова Т.Г., Максимов Г.К. Докладная медицина и общественное здоровье. СПб.: Изд-во СПбГУЭФ, 2001. 159 с.
4. Максимов Г.К., Никитин А.Ф., Манойлова Л.М., Максимов А.Г. К методологии изучения паразитарной заболеваемости популяций // Материалы V Всерос. научн. конф. «Актуальные вопросы медицинской паразитологии». СПб., 1998. С. 177–178.
5. Мошковский Ш.Д. Основные закономерности эпидемиологии малярии. М., 1950. С. 123–127; 214–216; 220–221; 255–258.
6. Hay S.I., Smith D.L., Snow R.W. Measuring malaria endemicity from intense to interrupted transmission // Lancet Infect. Dis. 2008. Vol. 8. № 6. P. 369–378.
7. McKenzie F.E., Wong R.C., Bossert W.H. Discrete-Event Simulation Models of Plasmodium falciparum Malaria // Simulation. 1998. Vol. 71. № 4. P. 250–261.