

УДК 004.942

МОДЕЛЮВАННЯ ПОШИРЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ЗБУДНИКАМИ

Я.М. Ільницький, О.В. Гайдучок, Г.І. Ільницький
Інститут фізики конденсованих систем НАН України,
Національний університет «Львівська Політехніка»,
Львівський медичний університет ім. Данила Галицького

Запропоновано епідеміологічну модель для опису поширення неімунних захворювань за наявності звичайного та мультирезистентного збудників туберкульозу. Індивіди розглянуто на графі, побудованому на вершинах простої квадратної ґратки. Динаміка поширення захворювання вивчається за допомогою алгоритму коміркового автомату. Встановлено вплив коефіцієнта набуття мультирезистентності та коефіцієнта ізоляції хронічно хворих на динаміку поширення хвороби та на відносну поширеність мультирезистентного збудника туберкульозу у стаціонарному стані.

Ключові слова: епідеміологічна модель, мультирезистентний збудник, алгоритму коміркового автомату.

Постановка проблеми. Моделювання поширення захворювань базується на знаннях біології, медицини та математики. Перші дві визначають принципи зараження, клінічного перебігу та лікування захворювання, третя – апарат моделювання. В роботі Кермака та Мак Кендрика [1] вперше запропоновано групову модель поширення імунних захворювань, т.зв. модель *SIR*. Популяція розбивається на три групи: сприйнятливих до захворювання, інфікованих та видужалих із набутим імунітетом, відповідні частки цих груп позначено як S , I та R . Правила переходів індивідів між групами приводять до системи диференційних рівнянь, які досліджуються на предмет існування стаціонарного розв'язку, його стійкості та особливостей динаміки системи [2]. Номенклатура груп може бути розширена згідно з особливостями захворювання та включати латентно хворих (із часткою E), підгрупи: S_1 та S_2 (залежно від ризику інфікування) чи I_1 та I_2 (залежно від виду збудника) тощо [3,4].

В групових моделях метрична відстань між індивідами неозначена, що відповідає границі безмежного змішування [5]. Інфікування в таких моделях є глобальним і не залежить від локальної структури графу взаємозв'язків між індивідами. Зараз більшого поширення набувають моделі, які ґрунтуються на конкретних реалізаціях графів взаємозв'язків: від просторово регулярних до географічних [6] та моделей складних мереж [7].

Найпростіший двовимірний граф – система вершин простої квадратної ґратки, найближчі сусіди якої формують ребра графа. Із кожною вершиною асоціюється індивід, який може перебувати у декількох станах. Правила зміни його стану

залежно від станів його оточення формують алгоритм коміркового автомату, який визначає еволюцію системи. При прямуванні розміру оточення до безмежності така модель переходить у відповідну їй групову безрозмірну модель. Модель *SIS* для неімунних захворювань на квадратній ґратці із оточенням типу фон Ноймана називається також контактним процесом і описує явище перколяції (перебігу) [8].

Мета статті. Дослідження стосується вивчення поширення мультирезистентних збудників, які набувають опірності до наявних препаратів внаслідок нерегулярного або недостатнього лікування. Модель *SIC* для опису поширення таких збудників розглянуто на графі, який сформовано із вершин квадратної ґратки із оточенням типу фон Ноймана. Для вивчення еволюції системи застосовано метод коміркового автомату. Робота продовжує наші попередні дослідження, виконані для моделі *SIS* [9]. Деталі моделі та реалізації методу коміркового автомату, отримані результати та висновки подано у подальших розділах.

Виклад основного матеріалу дослідження. Узагальнення групової моделі неімунних захворювань *SIS* на випадок можливості появи мультирезистентного збудника (груповою моделлю *SIC*) проілюстровано на рис. 1.

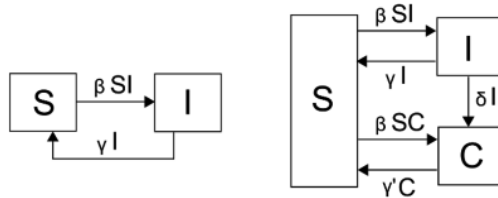


Рис. 1. Блок-схеми групових моделей *SIS* (зліва) та *SIC* (справа).

Тут *S* – група сприйнятливих до захворювання індивідів, *I* – інфікованих звичайним збудником, а *C* – хронічних хворих, інфікованих мультирезистентним збудником. В моделі *SIS* група *C* відсутня і інфікування індивідів із групи *S* звичайним збудником характеризується коефіцієнтом β , а виліковуваність інфікованих хворих із групи *I* – коефіцієнтом γ . В моделі *SIC* введено також групу *C*. Інфікування індивідів із групи *S* мультирезистентним збудником характеризується тим же коефіцієнтом β , що і для звичайного збудника. Трансформація звичайного збудника у мультирезистентний характеризується коефіцієнтом набуття мультирезистентності δ .

Хронічно хворі при наявності збудника (із групи *C*) не піддаються лікуванню відомими препаратами і їх, натомість, ізолюють в стаціонарах, де інфікування локалізовано. При цьому вони стають пасивними з точки зору поширення захворювання, тому їх можна вважати «вибулими з гри» та замінити новоприбулими індивідами із групи *C*, коефіцієнт ізоляції індивідів із групи *C* позначений γ' .

Груповою моделлю *SIS* розв'язується аналітично і її розв'язок для частки $I(t)$ в момент часу t при умові $\beta > \gamma$ має такий вигляд:

$$I(t) = \frac{I(0)(1 - \gamma/\beta)}{I(0) + (1 - \gamma/\beta - I(0))e^{-\beta(1 - \gamma/\beta)t}} \quad (1)$$

де $I(0)$ – значення $I(t)$ в момент часу $t = 0$. В стаціонарному стані досягається значення $I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 1 - \beta / \gamma$, яке залежить лише від відношення β/γ . Якщо ввести репродуктивне число поширення інфекції R , то згідно із його означенням [1,2] $I(\infty) = 0$ при $R = 1$, звідки $R = \beta/\gamma$: подолання захворювання в груповій моделі SIS відбувається при $\beta/\gamma=1$. Ця ж модель досліджена і на квадратній ґратці, у цьому випадку локальність інфікування понижує ефективність його поширення, тому захворювання зникає при вищому значенні $\beta/\gamma=1.646$ [8].

На відміну від моделі SIS , модель SIC аналітично нерозв'язна. У нашій роботі ми використовуємо симуляцію за допомогою алгоритму коміркового автомату. Так, розглядається граф, вершини якого розташовані у вузлах квадратної ґратки, а ребра сформовані зв'язками між найближчими сусідами на ґратці (оточення типу фон Ноймана). Із кожною k -тою вершиною асоціюється індивід, який може перебувати у станах $s_k = 0, 1, 2$, відповідно: сприйнятливий, інфікований, хронічно хворий. Зміна стану системи N індивідів за одиницю часу визначається таким алгоритмом:

- 1) вибрати випадкову вершину k
- 2) якщо $s_k = 1$, то:
 - a. $p = \beta : s_l = 0 \rightarrow s_l = 1$
 - b. $p = \delta : s_k = 1 \rightarrow s_k = 2$
 - c. $p = \gamma : s_k = 1 \rightarrow s_k = 0$
 - d. $p = 1 - \beta - \delta - \gamma : s_k = 1$
- 3) якщо $s_k = 2$, то:
 - a. $p = \beta : s_l = 0 \rightarrow s_l = 2$
 - b. $p = \gamma' : s_k = 2 \rightarrow s_k = 0$
 - c. $p = 1 - \beta - \gamma' : s_k = 2$
- 4) повторити кроки 1.-3. N разів.

Тут p – імовірність зміни стану, l – випадкова вершина-сусід вершини k . На коефіцієнти $\beta, \gamma, \delta, \gamma'$ накладено умови: $\beta + \delta + \gamma \leq 1$ та $\beta + \gamma' \leq 1$. Розглядається ґратка розміром 256×256 із загальною кількістю $N = 65536$ індивідів; початкова стан: $s_f = 1, s_{k \neq f} = 0$, де f – одна випадково вибрана вершина. В процесі еволюції системи забезпечується існування принаймні одного індивіда у стані $s_k = 1$. Усі комп'ютерні симуляції у цій роботі виконано при $\beta=0.315$ і $\gamma=0.185$. Ці значення при $\delta=0$ приводять до $I(\infty) \approx 10\%$ (типові числа із статистичних даних за 2000-2013 роки по Україні).

Розглянемо спочатку випадок $\gamma' = \gamma$. Із Рис.1 очевидно, що в цьому випадку групова модель SIC редукується у групову модель $SI'S$, із композитною групою $I' = I + C$. Оскільки можливий лише перехід $I \rightarrow C$, але не навпаки, то очікується стаціонарний стан $I(\infty) = 0, C(\infty) \geq 0$ (усі наявні нездорові індивіди інфіковані мультирезистентним збудником). Це і отримуємо в результаті моделювання такої моделі на квадратній ґратці. Еволюція $I(t)$, отримана для низки значень $\delta=0-0.001$ подана на рис.2 (а).

При блокуванні набуття мультирезистентності ($\delta=0$), $I(t)$ швидко насичується до $I(\infty)\approx 0.13$. При $\delta>0$ еволюція $I(t)$ демонструє два режими: початковий зріст (поширення звичайного збудника за рахунок інфікування здорових індивідів) та подальший спад (трансформація звичайного збудника в мультирезистентний). Динаміка обох процесів залежить від значення δ , але у стаціонарному стані завжди отримуємо: $I(\infty) = 0$.

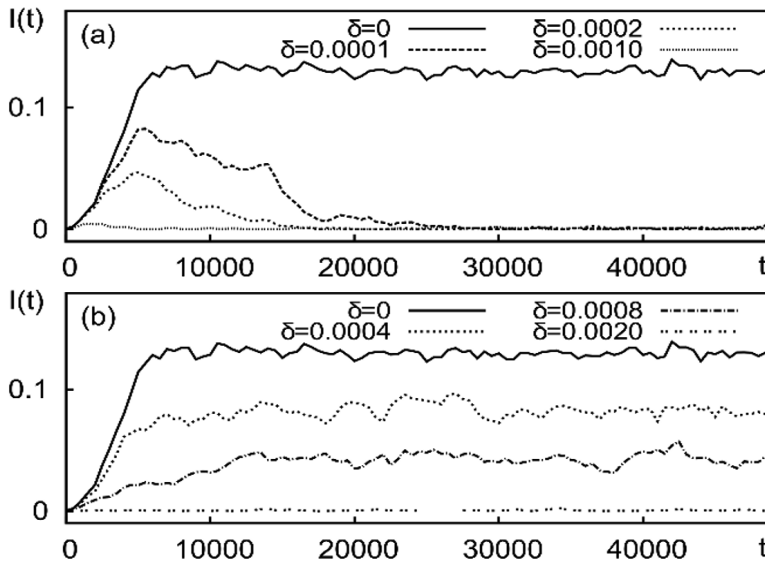


Рис.2. Еволюція $I(t)$ з часом t для моделі SIC на квадратній ґратці при різних δ . (a): $\Delta\gamma=0$, (b): $\Delta\gamma=0.004$.

Послаблення поширення мультирезистивного збудника може бути досягнуте лише інтенсифікацією їх ізоляції, тобто переходу із стану $s_k = 2$ в стан $s_k = 0$, що потребуватиме зросту γ' (див. Рис.1). Інтенсифікація ізоляції характеризується різницею $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma > 0$. Як видно із Рис.2 (b), при $\Delta\gamma=0.004$ досягається стаціонарний стан із $I(\Delta)\geq 0$, тобто звичайний збудник співіснує із мультирезистентним.

Проаналізуємо поведінку часток $I(\infty)$ та $C(\infty)$ у стаціонарному стані як функцій δ при фіксованих значеннях $\Delta\gamma$ (Рис.3). Для кожного $\Delta\gamma$ у інтервалі $\Delta\gamma=0.002-0.008$ існує характеристичний поріг δ^* такий, що при $\delta<\delta^*$ частка $I(\infty)$ практично лінійно спадає із зростом δ , а $C(\infty)$ – лінійно зростає. При $\delta=\delta^*$ величина $I(\infty)$ досягає нуля, а $C(\infty)$ – певного максимального значення.

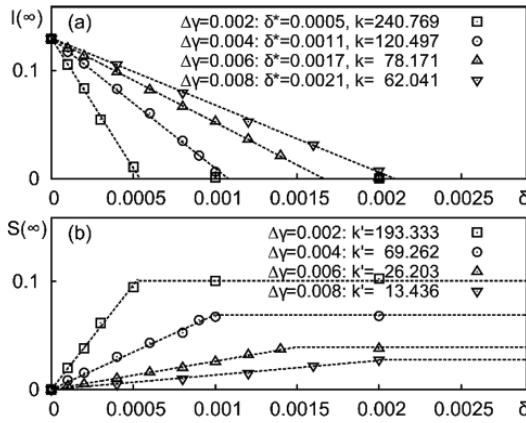


Рис.3. Частки $I(\infty)$ та $C(\infty)$ як функції δ при фіксованих $\Delta\gamma$.

Це можна записати як:

$$I(\infty) \approx \begin{cases} I_0 - k(\Delta\gamma) \delta, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ 0, & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (2)$$

$$C(\infty) \approx \begin{cases} k'(\Delta\gamma) \delta, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ C_{max}(\Delta\gamma), & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (3)$$

де $I_0 \approx 0.13$. Значення коефіцієнтів $k(\Delta\gamma)$ та $k'(\Delta\gamma)$ при кожному $\Delta\gamma$ знаходимо методом лінійної регресії, вони вказані на Рис. 3.

Перейдемо до аналізу відносної поширеності мультирезистентного збудника, який означимо як $f_c(t) = C(t) / [I(t) + C(t)]$. У стаціонарному стані:

$$f_c(\infty) \approx \begin{cases} \frac{k'(\Delta\gamma) \delta}{I_0 + [k'(\Delta\gamma) - k(\Delta\gamma)] \delta}, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ 1, & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (4)$$

де використано (2) і (3). При фіксованому $\Delta\gamma > 0$ залежність поширеності $f_c(\infty)$ від δ , отримана із симуляцій, зображена на Рис. 4 символами. Звідти ж бачимо, що ці дані добре апроксимуються виразом (4) (штриховані лінії). При зрості $\Delta\gamma$ область із пониженими значеннями $f_c(\infty)$ розширяється у бік більших значень δ . Проте, для кожного $\Delta\gamma > 0$ завжди існує поріг $\delta^*(\Delta\gamma)$ такий що, при $\delta > \delta^*(\Delta\gamma)$ відносна поширеність мультирезистентного збудника $f_c(\infty) = 1$.

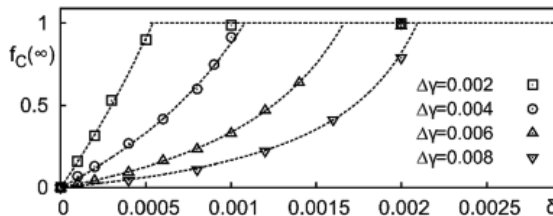


Рис.4. Відносна поширеність мультирезистентного збудника $f_c(\infty)$ як функція δ при фіксованому $\Delta\gamma > 0$.

Поставимо тепер собі за мету отримати наближену аналітичну залежність $f_c(\infty)$ від обох параметрів: δ і $\Delta\gamma$. Для цього апроксимація (4) повинна бути доповнена функціональними залежностями $\delta^*(\Delta\gamma)$, $k(\Delta\gamma)$ та $k'(\Delta\gamma)$ від $\Delta\gamma$. Аналізуючи числові дані, отримані для цих коефіцієнтів при різних $\Delta\gamma$ вище (див. Рис. 3), отримуємо такі модельні аналітичні вирази:

$$\begin{aligned}\delta^*(\Delta\gamma) &\approx (1/4)\Delta\gamma, & k(\Delta\gamma) &\approx (1/2)[\Delta\gamma]^{-1}, \\ k'(\Delta\gamma) &\approx (1/1000)[\Delta\gamma]^{-2}\end{aligned}\quad (5)$$

де числові коефіцієнти знайдено шляхом аналізу значень відповідних комбінацій $\delta^*(\Delta\gamma)/\Delta\gamma$, $k(\Delta\gamma)\Delta\gamma$, $k'(\Delta\gamma)[\Delta\gamma]^2$, отриманих при різних $\Delta\gamma$ (див. Рис. 5).

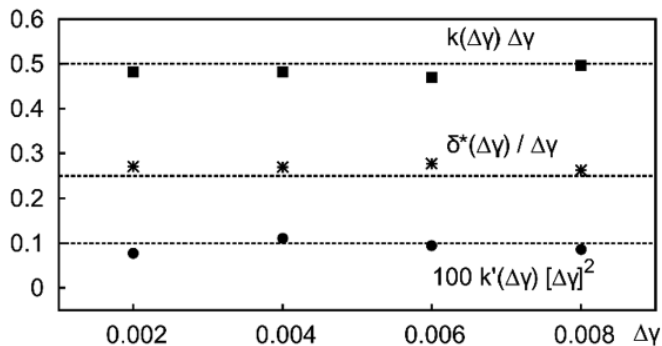


Рис.5. Значення комбінацій $\delta^*(\Delta\gamma)/\Delta\gamma$, $k(\Delta\gamma)\Delta\gamma$, $k'(\Delta\gamma)[\Delta\gamma]^2$ як функцій $\Delta\gamma$.

Підставляючи (5) в (4) отримуємо центральний результат цієї роботи – наближений аналітичний вираз для відносної поширеності мультирезистентного збудника як функції δ і $\Delta\gamma$:

$$f_c(\infty, \delta, \Delta\gamma) \approx \begin{cases} \frac{\delta}{(1-500\Delta\gamma)\delta + 1000I_0(\Delta\gamma)^2}, & \delta < \frac{\Delta\gamma}{4} \\ 1 & \delta \geq \frac{\Delta\gamma}{4} \end{cases} \quad (6)$$

Проаналізуємо вираз (6) у різних граничних випадках опускаючи в списку змінних зафіксовану змінну та символ ∞ , що вказує на стаціонарний режим:

1. $\Delta\gamma = \text{const.} > 0$:

$$f_c(\delta) \approx \begin{cases} \frac{\delta}{a'\delta + b'}, & \delta < \frac{\Delta\gamma}{4} \\ 1 & \delta \geq \frac{\Delta\gamma}{4} \end{cases}$$

де $a'=1-500\Delta\gamma$ і $b'=1000I_0(\Delta\gamma)^2$ – постійні. Ця функціональна залежність зображена на Рис. 4 (штрихові лінії). Повне подолання мультирезистентного збудника можливе лише при $\delta \rightarrow 0$, коли $f_c(\delta) \propto \delta \rightarrow 0$.

$$2. \delta = const. > 0: f_c(\Delta\gamma) \approx \frac{1}{1 - c' \Delta\gamma + d' (\Delta\gamma)^2},$$

де $c' = 500$, $d' = 1000 I_0 / \delta = const.$ Функціональна залежність $f_c(\Delta\gamma)$ зображена на Рис. 6. Звідси бачимо, що повне подолання мультирезистентного збудника можливе лише в границі $\Delta\gamma \rightarrow \infty$. Досягнення наперед заданого значення $f_c(\Delta\gamma) \ll 1$ із збільшенням δ потребує зросту $\Delta\gamma \propto \delta$.

$$3. \Delta\gamma \propto \delta \propto \varepsilon \rightarrow 0$$

$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} f_c(\varepsilon) \approx \frac{\varepsilon}{\varepsilon + e' \varepsilon^2} = 1$, $e' = 1000 I_0 - 500 = const.$ При одночасному прямуванні $\Delta\gamma$ і δ до нуля поширеність мультирезистентного збудника дорівнює 1.

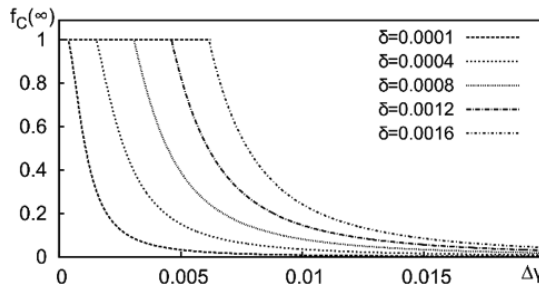


Рис.6. Відносна поширеність мультирезистентного збудника $f_c(\infty)$ як функція $\Delta\gamma$ при фіксованому $\delta > 0$ [із форми (6)].

Висновки. Запропонована модель *SIC*, яка є узагальненням моделі *SIS* на випадок присутності мультирезистентного збудника туберкульозу. Модель містить додаткову групу *C* хронічно хворих, які інфіковані цим збудником. Нові два параметри це – коефіцієнт δ набуття мультирезистентності та коефіцієнт γ' локалізації індивідів із групи *C*. Модель розглянута на квадратній ґратці із застосуванням методу коміркового автомату для випадку коли за відсутності мультирезистентного збудника відсоток інфікованих індивідів є близьким до 10%. Використовуючи дані симуляцій, нами отримано наближений аналітичний розв'язок моделі для часток $I(\infty)$, $C(\infty)$ відповідних груп та рівня присутності мультирезистентного збудника $f_c(\infty)$ у стаціонарному стані.

При $\delta > 0$ зведення відносної поширеності мультирезистентного збудника у стаціонарному стані до нуля неможливе, а той самий рівень поширеності $f_c(\infty) \ll 1$ досягається при зрості $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma$ приблизно лінійно із зростом δ (тут γ – коефіцієнт лікування інфікованих звичайним збудником). При $\Delta\gamma > 0$ завжди існує порогове значення δ^* таке що при $\delta > \delta^*$ завжди реалізується стан $f_c(\infty) = 1$. Такий же стан є граничним коли обидва коефіцієнти δ та $\Delta\gamma$ прямують до нуля синхронно. Дослідження вказує на те, що обидві міри: мінімізація можливості формування мультирезистентного збудника (зменшення δ) та інтенсифікація ізоляції інфікованих ним (зростання $\Delta\gamma$) грають важливу роль у мінімізації рів-

ня його присутності. Дослідження може бути продовжене для оцінки ризику появи та розповсюдження збудника туберкульозу в умовах України та для моделювання ситуації на складніших, в т.ч. географічно-детальних графах.

REFERENCES

1. W.O. Kermack, A.G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics // Proceedings of Royal Society London. A, 115 p.700-721.
2. F. Brauer, (2005), The Kermack–McKendrick epidemic model revisited // Mathematical Biosciences, 198 p.119-131.
3. R. Sun, (2010), Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR models with nonlinear incidence // Computers and Mathematics with Applications 60 p.2286-2291.
4. Z. Hu, Zh. Tenga, H. Jiang, (2012), Stability analysis in a class of discrete SIRS epidemic models // Nonlinear Analysis: Real World Applications 13 p.2017-2033.
5. N. Boccara, (1994), Automata network models of interacting populations, in Cellular Automata, Dynamical Systems and Neural Networks, Mathematics and Its Applications series, E. Goles and S. Martines, Eds. Vol. 282, Springer, 192 p.
6. H. Situngkir, (2004), Epidemiology Through Cellular Automata: Case of Study Avian Influenza in Indonesia, arXiv:nlin/0403035.
7. R. Albert, A.-L. Barabasi, (2002), Statistical mechanics of complex networks. Reviews of Modern Physics 74, p. 47-97.
8. M.M.S. Sabag, M.J. de Oliveira, (2002), Conserved contact process in one to five dimensions // Physical Review E 66, 036115.
9. J.Ilnytskyi, Y.Holovatch, Y.Kozitsky, H.Ilnytskyi, (2014), Computer simulations of a stochastic model for the non-immune disease spread, Visnyk NU «Lvivska Politekhnika» No. 800, p.176-185.

MODELLING OF DISEASES DISSEMINATION WITH MULTI-RESISTANT PATHOGENS

Ya. Ilnytskyi, O. Haiduchok, H. Ilnytskyi.

*Institute of Physics of Condensed Systems of NAS of Ukraine,
National University «Lviv Polytechnic»*

Lviv Medical University named after Danylo Halytskyi

We propose the epidemiology model for the dissemination of the non-immune disease with both ordinary and multi drug resistant disease carriers of tuberculosis. Individuals are located in the vertices of a simple square lattice. System dynamics has been studied using the cellular automaton algorithm. The influence of the carrier resistance gaining rate and the isolation rate on the disease spreading dynamics has been discussed. The relative prevalence of multi drug resistant carrier in a stationary state has been evaluated as well.

Key words: *epidemiology model, multi drug resistant carrier, cellular automaton algorithm.*

Стаття надійшла до редакції 21.01.2015

Received 21.01.2015