

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

УДК 616.98:578.89]-084:004.4

**Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко*,
В.І. Макарова, Я.В. Акоюн**

Харківський національний медичний університет

**Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського
«Харківський авіаційний інститут»*

МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

Розглянуто можливість моделювання епідемічного процесу гепатиту В на основі дискретно-подійового підходу. Розроблено імітаційну модель у середовищі Delphi, яка дозволяє прогнозувати динаміку епідемічного процесу вірусного гепатиту В, визначати провідні фактори, які впливають на інтенсивність епідемічного процесу, та перевіряти ефективність профілактичних заходів.

Ключові слова: *імітаційне моделювання, захворюваність, гострий гепатит В, хронічний гепатит В.*

Широка розповсюдженість у світі вірусного гепатиту В (ГВ), тяжкий клінічний перебіг захворювання, висока частота хронізації інфекційного процесу, значна частка виникнення цирозу печінки та гепатокарциноми внаслідок захворювання на ГВ зумовлюють медико-соціальну значущість інфекції [1–4].

Епідемічний процес ГВ характеризується наявністю природних та штучних шляхів передачі вірусу, структура яких може змінюватись і впливати на проявлення епідемічного процесу. В останні десятиріччя в Україні для зниження захворюваності на ГВ застосовують вакцини проти цієї інфекції для імунізації новонароджених та осіб з груп ризику (медичних робітників та ін.) [5]. Оцінка провідних рушійних сил епідемічного процесу та прогнозування його динаміки дає можливість раціонально розподіляти ресурси для зниження захворюваності на ГВ та поліпшення епідемічної ситуації.

Отримання науково обґрунтованої прогнозної інформації про об'єкт прогнозування багато в чому визначається правильно підібраним методом [6]. Розроблено та описано більше ста методів науково-технічного прогнозування, що утруднює підбір най-

більш раціонального та оптимального методу, який може враховувати специфічні властивості об'єкту прогнозування і вимоги, які ставляться до методу з боку розробки прогнозу [6, 7].

Епідемічний процес є багатофакторним явищем із складними причинно-наслідковими зв'язками, які важко описати математично, тому що це явище містить багато невизначеностей, які мають випадковий характер. Вирішити цю проблему можна за допомогою імітаційного математичного моделювання. Модель — це об'єкт будь-якої природи, який створюється дослідником з метою отримання нових знань про об'єкт-оригінал і віддзеркалює тільки суттєві властивості оригінала [6]. Імітаційне математичне моделювання дозволяє розглядати велику кількість факторів, які впливають на епідемічний процес, дає можливість проводити експерименти з ними [6, 8, 9].

В останні десятиріччя було запропоновано декілька моделей розповсюдження ГВ [10–14]. Більшість з них описані із застосуванням множини диференціальних рівнянь з частинними похідними. Основним обмеженням цих моделей є те, що вони розглядають усе населення як однорідне, не вра-

© Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко та ін., 2011

ховують наявність вакцинації, або вважають, що вакцинація проводиться для всього населення. Такий підхід спричиняє виникнення помилок і впливає на якість управлінських рішень.

Метою роботи була розробка мульти-агентної моделі епідемічного процесу ГВ для прогнозування динаміки епідемічного процесу ГВ та визначення основних факторів, що впливають на захворюваність населення.

Матеріал і методи. В роботі використані офіційні дані про захворюваність на ГВ та щепленість проти ГВ у різних вікових, соціальних та професійних групах населення, власні дослідження стану специфічного імунітету проти ГВ, наукові дані про епідемічний та інфекційний процеси ГВ, демографічні дані про кількість різних вікових груп населення, які мешкають у м. Харкові, дані про об'єм медичної допомоги населенню з парентеральними втручаннями та ін.

Моделювання було здійснено у середовищі Delphi, застосований дискретно-подійний підхід.

Результати та їх обговорення. В основу імітаційного моделювання покладено опис правил розвитку поведінки агентів різних категорій, а також визначення їх взаємодії. Моделювання здійснюється на основі циклічного опитування агентів і визначення їх взаємодії.

Для побудови моделі створені основні твердження. В залежності від стану здоров'я агента з урахуванням його ролі в епідемічному процесі (джерело інфекції, сприйнятливий або несприйнятливий організм) визначені множини станів агента: «сприйнятливий організм», «заражений вірусом ГВ», «хворий на гострий ГВ», «хворий на хронічний ГВ», «імунний організм». Кожен з агентів може переходити в стан «летальний випадок», цей стан може бути пов'язаний із захворюванням на ГВ і не пов'язаний із інфікуванням вірусом ГВ, зумовлений демографічними та іншими причинами. При переході агента в стан «летальний випадок» агент не бере подальшої участі в моделі. Під станом «заражений вірусом ГВ» розуміється наявність носійства вірусу ГВ, латентної маломаніфестної форми ГВ або перебування хворого в інкубаційному періоді. Як джерела інфекції розглядаються такі стани агента, як «заражений вірусом ГВ», «хворий на гострий ГВ», «хворий на хронічний ГВ».

ГВ — інфекція з контактним шляхом передачі, для якої характерні природні (від матері до дитини — трансплацентарний та

при проходженні пологових шляхів під час пологів; статевий; контакт-побутовий при користуванні загальними зубними щітками, бритвами тощо) та штучні (використання нестерильних шприців, медичних, манікюрних та педикюрних інструментів тощо) шляхи передачі збудника.

В залежності від ступеня ризику зараження вірусом ГВ можливості реалізації факторів передачі збудника та активності джерела інфекції нами були визначені різні сфери функціонування агента: «Дім», «Робота», «Салон краси», «Клініка», «Місце відпочинку», «Госпіталь».

Сфера «Дім». Ризик зараження ГВ вдома можливий, якщо у родині мешкає джерело інфекції (носіє, хворий на ГВ). Ступінь ризику інфікування вірусом ГВ за цих умов досить високий. Статевий партнер джерела інфекції має найвищий ступінь зараження.

Сфера «Робота». Місце роботи розглядається як безпечна сфера, ймовірність зараження тут дуже низька.

Сфера «Салон краси». Ризик передачі вірусу ГВ в салоні краси заснований на можливості використання багаторазових або не продезінфікованих та нестерильних інструментів для манікюру, педикюру, татуювання, пірсингу.

Сфера «Клініка». Розглядається як місце роботи осіб з високим ризиком інфікування — хірургів, стоматологів, медичних сестер, лаборантів клінічних лабораторій та інших осіб, які мають ризик зараження на роботі.

Сфера «Місце відпочинку». В цю сферу попадають агенти, схильні до певних ризиків — небезпечних сексуальних контактів, використання ін'єкційних наркотиків тощо. Ризик зараження при переміщенні агента в цю сферу дуже високий.

Сфера «Госпіталь». Розглядається як місце для ізоляції джерела інфекції. При переміщенні зараженого агента у цю сферу він не може заражати інших агентів.

При побудові моделі для агентів були описані стани, отримані в результаті зміни сфери перебування та стану здоров'я агента. Ці стани такі: 1 — агент вдома, сприйнятливий організм; 2 — агент вдома, заражений вірусом ГВ; 3 — агент вдома, хворий на гострий ГВ; 4 — агент вдома, хворий на хронічний ГВ; 5 — агент вдома, імунний організм; 6 — агент на роботі, сприйнятливий організм; 7 — агент на роботі, заражений вірусом ГВ; 8 — агент на роботі, хворий на гострий ГВ; 9 — агент на роботі, хворий на

хронічний ГВ; 10 — агент на роботі, імунний організм; 11 — агент в салоні краси, сприйнятливий організм; 12 — агент в салоні краси, заражений вірусом ГВ; 13 — агент в салоні краси, хворий на гострий ГВ; 14 — агент в салоні краси, хворий на хронічний ГВ; 15 — агент в салоні краси, імунний організм; 16 — агент у місці відпочинку, сприйнятливий організм; 17 — агент у місці відпочинку, заражений вірусом ГВ; 18 — агент у місці відпочинку, хворий на гострий ГВ; 19 — агент у місці відпочинку, хворий на хронічний ГВ; 20 — агент у місці відпочинку, імунний організм; 21 — агент в клініці, сприйнятливий організм; 22 — агент в клініці, заражений вірусом ГВ; 23 — агент в клініці, хворий на гострий ГВ; 24 — агент в клініці, хворий на хронічний ГВ; 25 — агент в клініці, імунний організм; 26 — агент в госпіталі, хворий на гострий ГВ, або агент в госпіталі, хворий на хронічний ГВ (агент ізольований); 27 — летальний випадок.

Агенти переміщуються з однієї сфери в іншу і переходять з одного стану в інший з урахуванням клініко-епідеміологічних особливостей ГВ та демографічних і соціальних ознак реального періоду часу і території (у нашому випадку використані дані по м. Харкову за 2000–2009 р.).

Для переміщень, що повторюються, наприклад, переміщення зі сфери «Дім» у сферу «Робота», застосовується такий закон:

$$t_{region_i} = t + \Delta T_{region_i} + \Delta t_{region_i},$$

де t — глобальний час моделі;
 t_{region_i} — час найближчого відвідування сфери i ;

ΔT_{region_i} — інтервал часу між двома подіями одного типу, маються на увазі ітеративні дії, такі як похід на роботу, в салон краси тощо;

Δt_{region_i} — тривалість події, наприклад, тривалість роботи або часу відвідування салону краси.

Для опису процесу зміни сфер відвідування і станів здоров'я для всіх агентів були визначені такі параметри:

Δt_{latent} — тривалість латентного періоду (носійство або інкубаційний період хвороби);

t_{latent} — початок латентного періоду;

Δt_{acute} — тривалість гострого періоду інфекції;

t_{acute} — початок гострого періоду інфекції;

Δt_{immun} — тривалість специфічного імунітету;

t_{immun} — початок набуття специфічного імунітету.

Параметри t_{region} , Δt_{region} та ΔT_{region} визначені для кожної сфери. t_{region} відноситься до найближчої сфери візиту, Δt_{region} — це середній час, який агент проводить у певній сфері, і ΔT_{region} — це інтервал між візитами в одну й ту ж саму сферу.

Для запропонованої моделі було визначено шість основних сфер відвідування: дім, робота, салон краси, клініка, місце відпочинку і госпіталь.

При організації всіх подій моделі пріоритетним є організація часу подій для всіх об'єктів. У зв'язку з тим що обробляється тільки подія, яка відбудеться найближчим часом, інші черги вважаються невпорядкованими.

Кожен агент має свій власний список подій відповідно зі способом життя людини — прообразу агента. Для управління індивідуальною поведінкою агента всі події, що можуть трапитися з ним, додаються в окрему чергу, яка пов'язана з агентом. Ця черга організована таким же чином, як і черга з подіями всіх агентів.

Структура агентів представлена в таблиці. Черга пріоритетів організована згідно зі значеннями t_1 .

Структура агентів моделі розвитку епідемічного процесу вірусного ГВ

№ події	Час	Період часу
i_1	t_1	dt_1
i_2	t_2	dt_2
i_3	t_3	dt_3
i_4	t_4	dt_4
...

Таким чином, для кожного агента зберігається інформація про найближчу подію.

Список параметрів моделі, заснований на можливих станах подій, включає стани, що залежать від сфери перебування агента та стану його здоров'я. Агент може відвідати одну з передбачених моделлю сфер і знаходитися в одному з шести станів здоров'я, які описані вище.

Переходи між станами можна розглянути на прикладах. Розглянемо стан «сприйнятливий організм». Агент в такому стані може перейти до стану «хворий на гострий ГВ», якщо він інфікується вірусом гепатиту В і не має імунітету. Шанси на інфікування вірусом залежать від зовнішніх чинників, наприклад, від сфери, де знаходиться агент. Кожна сфера має свій власний ступінь ри-

зику зараження. Для області n визначено список станів агента p_{region_1} , p_{region_2} , p_{region_n} . Деяким агентам проведено щеплення проти ГВ, тому вони будуть змінювати свій стан зі стану «сприйнятливий організм» безпосередньо на стан «імунний організм».

Існують три можливі шляхи виходу зі стану «хворий на гострий ГВ»: перехід до стану «імунний організм», перехід до стану «хворий на хронічний ГВ» або до стану «летальний випадок». Для опису цієї ситуації в моделі наведено три параметри:

p_{conv} — ймовірність переходу від станів інфікованих вірусом ГВ («заражений вірусом ГВ» або «хворий на гострий ГВ») до стану «імунний організм»;

$p_{chronic}$ — ймовірність переходу до стану «хворий на хронічний ГВ»;

p_{death} — ймовірність летального випадку, пов'язаного з вірусом ГВ.

Ці параметри повинні задовольняти такому рівнянню:

$$p_{conv} + p_{chronic} + p_{death} = 1.$$

При наявності гострої форми захворювання агент може знаходитись у сфері «Госпіталь» з ймовірністю $p_{stay_hospital}$ (маніфестні форми захворювання) або в сфері «Дім» (стерті безжовтяничні форми захворювання) з ймовірністю p_{stay_home} .

Припустимо, що ймовірність переходу зі стану i в стан j — це $p_{i,j}$. Даний параметр дорівнює одиниці, якщо перехід відбувається відповідно до графіка способу життя агента. Наприклад, переміщення агента з дому на роботу відбувається тільки за умови, що час початку робочого дня не більше, ніж глобальний час моделі. В інших випадках він заснований на інших змінах станів (отримання щеплення, інфікування вірусом ГВ, захворювання на гостру або хронічну форму ГВ тощо).

Перехід описується такою системою рівнянь:

$$A_{ij} = \begin{cases} \text{true if } p_{ij} \cap t \geq t_j, \\ \text{false otherwise,} \end{cases}$$

де A_{ij} — відповідає переходу агента з одного стану в інший;

p_{ij} — ймовірність переходу зі стану i в стан j ;

t_j — час початку події j .

Розглянемо приклад зміни стану. Нехай агент знаходиться в першому стані — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм». Агент може рухатися в усі інші сфери без обмежень. На наступному кроці (існує ймовірність зараження вірусом ГВ) агент

може бути заражений вірусом ГВ. Ми припускаємо, що зміна стану відбувається в момент, коли агент перетинає межі сфери знаходження. З цієї точки зору, зі стану — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм» будь-який агент може перейти в будь-яку іншу сферу й інфікуватися вірусом ГВ (перейти в стан будь-якого джерела інфекції). Існує певна ймовірність того, що агент зробить щеплення і стане несприйнятливим.

Припустимо, що стан агента змінюється зі стану — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм» на стан — сфера «Робота», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ». Це можливо, якщо $t > t_{work}$ з ймовірністю p_{work} . Час відвідування агентом сфери «Робота» визначається за формулою

$$t_{work} = t + \Delta T_{work} + \Delta t_{work},$$

де Δt_{work} та ΔT_{work} — інтервал між двома робочими днями і середній час, який агент проводить на робочому місці.

З поточного стану агент може перейти до інших станів. Поки агент після зараження вірусом ГВ не має жодних симптомів хвороби (носійство або інкубаційний період хвороби), він продовжує вести звичайний спосіб життя, графік переміщення агента не змінюється. Агент залишає місце роботи, якщо справедлива нерівність

$$t \geq t_{work} + \Delta T_{work}.$$

Наступний крок зумовлений чергою подій агента.

Гостра форма ГВ характеризується наявністю клінічних симптомів, хворі на ГВ повинні бути ізольовані в стаціонарі, тому агент у стані «хворий на гострий ГВ» ізолюється і переміщується у сферу «Госпіталь». Невелика частка хворих з маломаніфестними формами хвороби, а також хворі в інкубаційному періоді залишаються неізолюваними. Якщо симптоми з'являються під час перебування на роботі (сфера «Робота»), то агент може змінити стан — сфера «Робота», стан здоров'я «заражений вірусом ГВ» на стан — сфера «Госпіталь», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ» або на стан — сфера «Дім», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ».

Якщо агент з гострою формою захворювання на ГВ залишатиметься ізольованим в стаціонарі (сфера «Госпіталь»), він може рухатися тільки до станів «імунний організм», «хворий на хронічний ГВ» або «летальний випадок». Ймовірності переходу в кожний стан повинні задовольняти рівнянню

$$p_{conv} + p_{chronic} + p_{death} = 1.$$

Після того як агент видужав після захворювання на гостру форму ГВ, він переміщується в інший стан — сфера «Дім», стан здоров'я «імунний організм». Цей етап безпечний для інших людей, і шанси зараження будь-кого такі малі, що ними можна знехтувати.

Модель розглядає всі можливі переміщення агентів з одного стану в інший з урахуванням теоретичних знань епідеміології ГВ — тривалість інкубаційного періоду, вірогідність формування носійства або хронічних форм захворювання та ін.

Таким чином, побудована модель адекватно віддзеркалює динаміку епідемічного процесу ГВ.

Висновки

1. Розроблено імітаційну модель епідемічного процесу вірусного гепатиту В на основі епідеміологічних даних, отриманих у м. Харкові.

Список літератури

1. Hepatitis B vaccines // Weekly Epidemiological Record (WHO). — 2009. — V. 84, № 40. — P. 405–420.
2. Hepatitis B immunization strategies: timing is everything / Christopher O. Mackie, Jane A. Buxton, Sayali Tadwalkar, David M. Patrick // CMAJ. — 2009. — V. 180. — P. 196–202.
3. Vaccine-preventable diseases and vaccines // International travel and health. — Geneva: WHO, 2009. — P. 106–107. — Available at: <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>.
4. Шагинян В. Р. Гепатит В: контроль, ерадикація, елімінація? / В. Р. Шагинян, Т. А. Сергеева // Український медичний часопис. — 2011. — № 1 (81), ч. I–II. — С. 25–29.
5. Шагинян В. Р. Вакцинопрофілактика гепатита В в Україні: проблеми і перспективи / В. Р. Шагинян, А. Л. Гураль // Український медичний часопис. — 2006. — № 3 (53), ч. V–VI. — С. 39–46.
6. Медик В. А. Руководство по статистике в медицине и биологии : в 2 т. / В. А. Медик, Б. Б. Фишман, М. С. Токмачев ; [под ред. проф. Ю. М. Комарова]. — М. : Медицина, 2001. — Т. 2. Прикладная статистика здоровья. — М., 2001. — 352 с.
7. Hethcote H. W. The mathematics of infectious diseases / H. W. Hethcote // Society for Industry and Applied Mathematics (SIAM review). — 2000. — V. 42, № 4. — P. 599–653.
8. Борщев А. От системной динамики и традиционного имитационного моделирования — к практическим агентным моделям: причины, технология, инструменты / А. Борщев. — СПб. : ООО «Экс Джей Текнолоджис» XJ Technologies и Санкт-Петербургский государственный политехнический университет. — 2005. — 26 с.
9. Чумаченко Т. О. Комп'ютерне моделювання епідемічного процесу дифтерійної інфекції / Т. О. Чумаченко // Експерим. і клін. медицина. — 2007. — № 1. — С. 121–125.
10. Shoujun Zhao. Mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China / Shoujun Zhao, Zhiyi Xu, Ying Lu. A. // Internat. J. of Epidemiology. — 2000. — V. 29. — P. 744–752.
11. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antiviral treatment among the Canadian Inuit population / C. O'Leary, Z. Hong, F. Zhang [et al.] // Eur. J. Clinical Microbiological Diseases. — 2010. — V. 29. — P. 63–72.
12. Modeling the force of infection for hepatitis B and C in injection drug users in England and Wales / A. J. Sutton, N. G. Gay, W. J. Edmunds [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2006. — V. 6. — P. 93.
13. Modeling the hepatitis B vaccination programme in prisons / A. J. Sutton, N. G. Gay, W. J. Edmunds [et al.] // Epidemiol. Infec. — 2006. — V. 134. — P. 231–242.
14. Ahmed E. On modelling hepatitis B transmission using cellular automata / E. Ahmed, H. N. Agiza, S. Z. Hassan // J. Stat. Phys. — 1998. — V. 92 (3/4). — P. 116–120.

Т.А. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.И. Чумаченко, В.И. Макарова, Я.В. Акопян
МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Рассмотрена возможность моделирования эпидемического процесса гепатита В на основе системно-событийного подхода. Разработана имитационная модель в среде Delphi, которая позволяет прогнозировать динамику эпидемического процесса вирусного гепатита В, определять ведущие факторы, которые влияют на интенсивность эпидемического процесса, и проверять эффективность профилактических мероприятий.

Ключевые слова: имитационное моделирование, заболеваемость, острый гепатит В, хронический гепатит В.

T.A. Chumachenko, O.S. Kovalenko, D.I. Chumachenko, V.I. Makarova, Ya.V. Akopyan
THE EPIDEMIC PROCESS OF VIRAL HEPATITIS B SIMULATION

The possibility of the epidemic process of hepatitis B simulation, based on a system-modeling has been considered. Simulation model has been developed in Delphi. Model allows predicting the dynamics of the viral hepatitis B epidemic process, identifying major factors that affect the intensity of the epidemic process and verify the effectiveness of preventive measures.

Key words: simulation, morbidity, acute hepatitis B, chronic hepatitis B. *Поступила 11.10.11*