

ВЛИЯНИЕ «ЛАКТО» НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Н.Д. Чемиш, К.С. Половян

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния комбинированного пробиотика на течение острых кишечных инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами, иммунологические, микробиологические изменения и интегративные индексы эндогенной интоксикации. Доказано, что использование «Лакто» способствует нормализации популяционного состава микробиоты толстой кишки и уменьшению воспалительно-деструктивных изменений в ЖКТ, что приводит к быстрой нормализации стула, сокращению длительности болевого синдрома и срока пребывания больного в стационаре.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, условно патогенная микрофлора, дисбактериоз, цитокины, интегративные индексы эндогенной интоксикации, комбинированный пробиотик.

INFLUENCE OF «LACTO» ON THE CLINICAL COURSE, IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL CHANGES IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

M.D. Chemych, K.S. Polovyan

Summary. The results of study of the effect of combined probiotic on the course of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms, immunological, microbiological changes and integrative indexes of endogenous intoxication. It is shown that the use of "Lacto" helps normalize the population of the microbiota of the large intestine and reduce inflammatory and destructive changes in the gastrointestinal tract, which leads to a more rapid normalization of defecation, reduction of pain and the duration of stay of patients in hospital.

Key words: acute intestinal infections, opportunistic microflora dysbiosis, cytokines, integrative indicators of endogenous intoxication, combined probiotic.

УДК 616.9-022.3-036-2-047.58

НАЙПРОСТІША МОДЕЛЬ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ІНФЕКЦІЙНОЇ ХВОРОБИ З МНОЖИННИМИ ШЛЯХАМИ ПЕРЕДАЧІ НА ОСНОВІ СИТУАЦІЙНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

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

Резюме. Розглянуто можливість мультиагентного ситуаційного моделювання епідемічного процесу інфекційного захворювання з множинними шляхами передачі. Розроблено імітаційну модель. Модель дозволяє прогнозувати динаміку епідемічного процесу, виявити основні фактори, що впливають на інтенсивність епідемічного процесу. Використання розробленої моделі у практиці охорони здоров'я передбачає поліпшення епідеміологічної діагностики захворювання.

Ключові слова: імітаційне моделювання, мультиагентне моделювання, епідемічний процес, гепатит В, гепатит С.

В сучасних умовах економічної кризи актуальним є оцінка епідеміологічної та економічної ефективності проведених профілактичних та протиепідемічних заходів, спрямованих на зниження інфекційної захворюваності. Вирішення цієї задачі представляє певні труднощі при інфекціях з множинними шляхами передачі, такими як ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити В і С та ін. Епідеміологія цих інфекцій має подібні риси. Спільними для них, незважаючи на певні відмінності, є механізми і фактори передачі, а також групи підвищеного ризику. Епідемічний процес при цих інфекціях являє собою багатокомпонентну систему з великою кількістю чинників, які на нього впливають, і складними причинно-наслідковими зв'язками. Математичне моделювання дозволяє дослідити основні закономірності розвитку епідемічного процесу інфекцій з множинними шляхами передачі та оцінити ефективність профілактичних і протиепідемічних заходів, використовуючи інформаційні технології.

При розробці математичних моделей епідемічного процесу інфекційних захворювань важливим є питання про вибір засобів моделювання. Як тільки задача змістовно поставлена, необхідно обрати засоби формального її опису. Вибір цих засобів в значній мірі визначається самою постановкою задачі, а також вимогами до точності рішення і способу майбутнього використання розроблюваної моделі. Модель повинна з прийнятною точністю відтворювати ті властивості реальної ситуації, які суттєво впливають на рішення поставленої задачі. Однак бажання зробити модель більш точною та більш детальною змушує враховувати все нові і нові зв'язки в досліджуваній системі, а це, в свою чергу призводить до необхідності залучати інформацію, точність якої може виявитися недостатньою. Тому в реалізованих на практиці моделях, як правило, представлений компроміс, який враховує назву особливості процесу розробки моделей [1].

В останнє десятиліття було запропоновано декілька моделей розповсюдження гепатиту В [2–5]. Більшість з них описані із застосуванням множини диференціальних рівнянь з частковими похідними. Основним обмеженням цих моделей є те, що вони розглядають все населення як однорідне, не враховують наявності вакцинації, або вважають, що вакцинація проводиться для всього населення. Такий підхід спричиняє виникнення помилок і впливає на якість управлінських рішень [6].

Зважаючи на недоліки математичних моделей, що зазначені вище, для моделювання епідемічного процесу інфекцій з множинними шляхами передачі пропонується використання ситуаційного моделювання, тому що воно дає можливість врахувати будь-які складні структури і поведінки, а також максимально відображає реальні процеси, що відбуваються в приро-

ді і суспільстві. Основною перевагою мультиагентних систем є побудова моделі кожного агента з визначенням його індивідуальних параметрів [7].

Метою даної роботи була побудова адекватної інформаційної мультиагентної моделі розповсюдження інфекційної хвороби з множинними шляхами передачі на основі ситуаційного моделювання.

Матеріали і методи

В роботі використано подієве мультиагентне моделювання розповсюдження інфекції з множинними шляхами передачі, такими як вірусні гепатити В і С.

Агент – ідеалізована модель особини. Кожен з агентів в поточний момент часу може знаходитися в окремій частині площини (підсистемі). Геометрична підсистема – це об'єкт, який має такі властивості:

1. геометричні характеристики;
2. кількість агентів, які перебувають в ній;
3. список номерів агентів;
4. перелік характерних параметрів.

Одним з полів агента є номер підсистеми, в якій він знаходиться. Загальна частина властивостей окремих агентів, що розглядаються як об'єкти:

1. координати, швидкості;
2. час найближчої події;
3. поточний стан (здоровий, хворий, помер);
4. тип найближчого події; або його номер, або мультиіндекс;
5. набір моментів часу, упорядкований за зростанням; кожен з моментів часу зв'язується з переходом в інший стан;
6. індивідуальні властивості окремих агентів.

Результати дослідження та їх обговорення

У даній роботі розглянута найпростіша стаціонарна модель, в якій ймовірності фіксовані. У моделі задано чотири області. Одна з них – це дім, інша – місце, де можна заразитися (зона ризику), третя – лікарня. Четверта область – стек (інший світ, переходи з якого відсутні). Визначені два типи агентів. Один тип – з мінімальним ризиком зараження, які дім покидають рідко; інший – з високим ризиком зараження (що входять в зону ризику), ймовірність переходу в зону небезпеки велика. Задані моменти часу, в які кожен з агентів в принципі може перейти в зону ризику. Це одна із годин протягом доби. Спрощенням є тривалість перебування в основній області (дім). Перебування в зоні ризику має свою тривалість. В сумі ці дві тривалості утворюють модельну добу. Перебуваючи в зоні ризику, агент може

перейти в стан «хворий». Перехід в область «лікарня» для простоти вважається можливим тільки з області «дім». Момент переходу в область «лікарня» знов-таки для простоти вважається співпадаючим з переходом в область ризику. По закінченні перебування в зоні ризику він з деякою ймовірністю може захворіти. Перехід після перебування в небезпечній зоні в область «дім». З лікарні перехід – тільки в «дім». Тривалість лікування також задана. При цьому агент вважається видужалим. Задані два часу життя. Якщо агент здоровий – цей час один; якщо хворий – інший. Де б не був агент, у момент перевищення часу життя відбувається подія «помер». Якщо відбувається переміщення з лікарні в дім, то є ймовірність, що він змінить свою характеристику на «агент з мінімальним ризиком зараження».

Відмінною особливістю агентного підходу при складанні алгоритму поведінки мультиагента в даному випадку є автоматне уявлення. З причини відсутності парних взаємодій входом кожного з них є час найближчої події. Якщо поточний час перевищує заданий час найближчого події, то ця подія обробляється. Результатом обробки є номер нової області, номер нового стану агента (здоровий, хворий, помер), час наступної події і його номер. Можливо також набуття нового типу (був з високим ризиком зараження, став з мінімальним ризиком зараження).

Також в модель введені умовні оператори. Наприклад, якщо мав би відбутися перехід в зону ризику, але ця зона переповнена, то агент туди не потрапляє. Те ж відноситься до заповнення лікарні. Ускладнення моделі пов'язано з додаванням нових зон ризику і нових станів (наприклад, стан «вірусоносій»). Виникає множина деревоподібних графів. Кожний граф – це стохастичний автомат з кількома входами. Серед дочірніх вузлів є і кореневий, що відповідає незмінності стану. Додатково також є вихід, пов'язаний з вмиранням. Серед входів – подія «народження», або поява нового агента. Подієва структура в даному випадку служить лише для стеження за глобальним часом. Для кожного агента поточним часом служить момент перетину кордону осередку робочої області.

Отже, слід розробити структури, пов'язані з агентами. Стани задаються трьома індексами. Нульовий позначає тип агента. Змінюється в даній задачі від 0 до 1. Перший індекс відповідає області. Змінюється в даному випадку від 0 до 3. (Область 3 – це стек, або інший світ. Нові агенти теж беруться з іншого світу.) Другий індекс позначає стан здоров'я. У простому випадку змінюється від 0 до 1. 0 – здоровий; 1 – хворий. Третій індекс – вхідна подія. Подіями є нерівності $t > t_L$, $L = 0..2$.

$L = 0$ – момент переходу в дім.

$L = 1$ – момент переходу в зону ризику.

$L = 2$ – момент вмирання.

Ці події являють собою пари (час події, номер події).

Подієве моделювання розроблено в застосуванні до колективу агентів (модельних частинок), що переміщаються в області, представленій набором прямокутних осередків. У списку подій є події-перетини меж осередків; ці події утворюють потік подій першого типу. Події цього типу представлені зростаючою послідовністю моментів часу; кожне з них обробляється як перехід з одного осередку в інший. Якщо розглянути моделювання захворювань контактного типу, то додатково потрібно обробляти події-зіткнення. У розглянутій моделі розповсюдження безконтактних захворювань пропонується враховувати тільки переходи з осередку в осередок. Для кожної з подій першого типу точно обчислюється момент часу, коли воно відбувається. Це і складає основу розглянутої моделі. Справа в тому, що це дозволяє без труднощів фіксувати настання подій другого потоку подій, пов'язаних з переходом з одного внутрішнього стану в інший. У загальну схему подієвого процесу ці події вставити неможливо. У загальній схемі зіткнень після того, як відбулося зіткнення, заново розраховуються нові моменти найближчих за часом подій. Якщо підключити до загального переліку подій щойно розглянуті, то це буде дуже обтяжливим по пам'яті і часу розрахунку. Події, пов'язані зі зміною внутрішнього стану, утворюють паралельний потік подій. Три можливих моменти часу для них порівнюються з поточним часом. [8]

При реалізації такого підходу виявляється, що загальний обсяг станів виявляється дуже великим, але в таблицях переходів відповідних автоматів величезна кількість осередків виявляється порожніми. Для оптимізації має сенс будувати обробку у вигляді набору можливих case-процедур.

Повинні бути введені:

тривалість перебування дома Δt_{home} ;

тривалість перебування у зоні ризику Δt_{risk} ;

гранична тривалість життя; Δt_{life} .

Δt_{input} – інтервал часу для акту народження. Підтримка чисельності агентів в кількості 8000 (в середньому) при заданих величинах зазначених параметрів і в умовах відсутності захворювань забезпечується при $\Delta t_{input} = 0.5$.

P_0 , P_1 – ймовірності народження нормального агента і агента, схильного до ризику.

Тривалість перебігу хвороби вважаємо нескінченною, якщо вона протікає поза стінами лікарні. Якщо лікування в лікарні проведено повністю, то вважається, що агент перейшов в стан «здоровий» і прибув додому. Перехід в стан «хворий» супроводжується зменшенням часу t_2 (тривалість

життя). Приклади значень використовуваних ймовірностей відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклади значень ймовірностей, що використані

Ймовірності	Пояснення	Типи агентів	
		$I = 0$	$I = 1$
P_i healthy_in_risk	З дому в зону ризику, будучи здоровим	0,1	0,9
P_i sick_in_risk	З дому в зону ризику, будучи хворим	0,0	0,3
P_i sick_in_hosp	Згода на госпіталізацію	0,9	0,4
$p_{be_infected}$	Повернутися із зони ризику	0,1	

Висновки

1. Описано імітаційну модель розповсюдження інфекції з множинними шляхами передачі. Модель є параметричною.

2. Для побудови моделі проведено найпростіше огрубіння набору параметрів, самим невизначеним з яких є $p_{be_infected}$. Інші шляхом статистичної обробки наявного числового матеріалу можна оцінити.

3. Перевагою даної моделі, що містить два потоки подій, є те, що ймовірність зараження в зоні ризику може бути отримана безпосередньо в ході імітаційного моделювання. Для цього в зоні ризику вибирається деяка кількість осередків основної сітки, які трактуються як можливі джерела зараження; наприклад, шприци, ножиці, інструменти для манікюру і т.п. Якщо заражений об'єкт, поміщений в довільно обрану точку області зараження, в процесі переміщення виявляється в осередку-джерелі можливого зараження, то цьому осередку, як об'єкту, приписується властивість «заражене». Якщо агент, який не є хворим, в процесі хаотичного переміщення потрапляє в такий осередок, то його внутрішній стан замінюється на «хворий».

4. В розробленій моделі $p_{be_infected}$ є константою. Надалі передбачається цей параметр виключити з керуючих, замінивши його параметром-кількістю можливих джерел інфекції.

5. Дана модель має переваги перед іншими, тому якщо використовувати стандартну подієву модель, розглядаючи лише потік подій другого типу, то для адекватного опису ймовірності зараження доведеться вирішувати надзвичайно складну комбінаторну задачу, ефективність застосування якої сумнівна.

Література

1. Klementiev A.A. On investigation of prevalence for a certain disease / A.A. Klementiev, A.B. Stupin // – In: Mathematical modeling. – North-Holland. – 1983. – PP. 305–310.

2. O'Leary C. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antivirus treatment among the Canadian Inuit population / C. O'Leary, Z. Hong, F. Zhang [et al.] // *European Journal Clinical Microbiological Diseases*. – 2010. – V. 29. – PP. 63–72.

3. Sutton A.J. 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. – PP. 93.

4. Sutton A.J. Modeling the hepatitis B vaccination programme in prisons / A.J. Sutton, N.G. Gay, W.J. Edmunds [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2006. – v. 134. – PP. 231–242.

5. Ahmed E. On modelling hepatitis B transmission using cellular automata / E. Ahmed, H. Agiza, S. Hassan // *J. Stat. Phys.* – 1998. – v. 92(3/4). – PP. 116–120.

6. Чумаченко Т.О. Моделювання епідемічного процесу вірусного гепатиту В / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко [та ін.] // *Науково-практичний журнал «Медицина сьогодні і завтра»*. – Х.: ХНМУ, 2011. – № 4(53). – С. 145–149.

7. Чумаченко Д.І. Методика оцінки епідемічних ситуацій та прогнозування розвитку захворюваності на грип та ГРВІ / Д.І. Чумаченко, Д.Г. Бондарева, О.О. Соколов // *Радіоелектронні і комп'ютерні системи*. – 2007. – № 2(21). – С. 111–115.

8. System of Simulation of Epidemic Diseases Spreading / Yu. Chernyshev, T. Chumachenko, D. Chumachenko, A. Tovstik // *Proceedings of East West Fuzzy Colloquium 2012 (19th Zittau Fuzzy Colloquium, September 5 – 7, 2012)*. – Institut für Prozesstechnik Prozessautomatisierung und Messtechnik, 2012. – P. 154–161.

ПРОСТЕЙШАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ НА ОСНОВЕ СИТУАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

**Т.А. Чумаченко, Д.И. Чумаченко, В.И. Макарова,
О.С. Коваленко, Я.В. Акопян**

Резюме. Рассмотрена возможность мультиагентного ситуационного моделирования эпидемического процесса инфекционного заболевания с множественными путями передачи. Разработана имитационная модель. Модель позволяет прогнозировать динамику эпидемического процесса, выявить основные факторы, влияющие на интенсивность эпидемического процесса. Использование разработанной модели в практике здравоохранения предполагает улучшение эпидемиологической диагностики заболевания.

Ключевые слова: имитационное моделирование, мультиагентное моделирование, эпидемический процесс, гепатит В, гепатит С.

THE SIMPLEST MODEL OF SPREADING OF AN INFECTIOUS DISEASE WITH MULTI-PATH TRANSMISSION BASED ON SITUATIONAL MODELING

**T.A. Chumachenko, D.I. Chumachenko, V.I. Makarova,
O.S. Kovalenko, YA.V. Akopyan**

Summary. The possibility of the epidemic process of infectious disease with multi-path transmission multiagent simulation has been considered. Simulation model has been developed. Model allows predicting the dynamics of the epidemic process, identifying major factors that affect the intensity of the epidemic process. Using the developed model in the practice of public health suggests improving of the epidemiological diagnostics of disease.

Key words: simulation, multiagent modeling, epidemic process, hepatitis B, hepatitis C.