

больных ХГС. Контрольную группу составили 92 здоровых индивидуума. Установлено, что среди больных ХГС и здоровых чаще всего встречалась гетерозиготная комбинация генотипов -511 СТ гена IL-1 β и -1082 GA гена IL-10. Комбинация СТ AA имела профиброгенное действие, так как чаще определялась у больных с быстрым прогрессированием ХГС. С противовоспалительным эффектом ассоциировались СТ GG (согласно данным биопсии печени, $p=0,0326$) и CC GG (согласно уровня АЛТ, $p=0,0071$) комбинации аллельных генотипов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, прогрессирование заболевания, гены цитокинов

CHRONIC HEPATITIS C COURSE IN PRESENCE OF ALLELIC GENOTYPES COMBINATIONS OF PROINFLAMMATORY (IL-1 β) AND ANTI-INFLAMMATORY (IL-10) CYTOKINES

L.V. Moroz, I. V.Yatsyk

Summary. This article presents an analysis of chronic hepatitis C (CHC) course in the presence of allelic genotypes combinations of IL-1 β and IL-10 genes in 97 patients with CHC. Control group consisted of 92 healthy individuals. It was found that among patients with CHC and healthy heterozygous combination of genotypes -511 CT IL-1 β gene and -1082 GA IL-10 gene was detected the most often. The combination of CT AA had profibrogenic action, as it was identified more often in the patients with rapid progression of HCV. With the anti-inflammatory effect was associated CT GG (according to liver biopsy, $p=0.0326$) and CC GG (according to the levels of ALT, $p=0.0071$) allelic genotypes combinations.

Key words: chronic hepatitis C, disease progression, cytokine genes

УДК 616.931-036.22:001.891.573

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДИФТЕРІЇ

Г.А. Мохорт, М.М. Колесніков, Л.С. Некрасова,
Т.Г. Глушкевич, Л.Л. Шумакова

Резюме. В роботі представлено результати математичного моделювання епідемічного процесу дифтерії за матеріалами його проявів в Україні за період 1991-2012 рр.

Ключові слова: епідемічний процес дифтерії, математичне моделювання, носійство токсигенних штамів дифтерії, орієнтовна частка сприйнятливої населення

Математичне моделювання слід розглядати як важливий інструмент вивчення проявів епідемічного процесу (ЕП) за його вихідним станом на певний момент часу з подальшим врахуванням результатів моделювання в плануванні та організації протиепідемічних заходів. Слід визнати, що моделювання епідемій різного масштабу в значній мірі залишається пробле-

мою, яка потребує глибокої наукової розробки, зокрема, це повною мірою стосується епідемічного процесу дифтерії.

Мета дослідження. Побудувати детерміністську математичну модель ЕП дифтерії за матеріалами його проявів в Україні за період 1991–2012 рр. та охарактеризувати зв'язок між основними чинниками та проявами ЕП дифтерії.

Матеріали та методи

В роботі для статистичного аналізу використано дані показників захворюваності на дифтерію та носійства токсигенних штамів коринебактерій дифтерії ДЗ «Центральна СЕС МОЗ України» за період 1991–2012 рр.

Моделювання ЕП дифтерії проводилося за допомогою виведення рівняння регресії [1;2], яке на нашу думку пов'язує вплив рівня (%) носійства коринебактерій в популяції людей та частки (%) сприйнятливого до дифтерії населення і захворюваність на дифтерію в Україні в періоди різної інтенсивності проявів ЕП цієї інфекції. В нашому випадку рівняння регресії (1) буде мати такий загальний вигляд:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2, \quad (1)$$

де Y – інтенсивний показник захворюваності на дифтерію; a – константа, яка відповідає математичному очікуванню X_1 та X_2 при $Y=0$; X_1 – значення незалежної змінної, яка характеризує рівень носійства ($y\%$) токсигенних коринебактерій дифтерії; X_2 – значення незалежної змінної, яка характеризує орієнтовну частку сприйнятливого до дифтерії населення (ОЧСДН); b_1 – коефіцієнт регресії, що показує зміну у рівні захворюваності Y при зміні рівня носійства X_1 на одну одиницю (1%); b_2 – коефіцієнт регресії, що показує зміну у рівні захворюваності Y при зміні частки сприйнятливого населення X_2 на одну одиницю (1%).

Математичне моделювання ЕП здійснювалося у декілька етапів: створення змістовного опису (схеми) процесу, що моделюється; побудова формалізованої моделі, визначення її параметрів та адекватності; оцінка математичної моделі [3].

Основними показниками якості моделі є її інформативність, адекватність, стійкість коефіцієнтів регресії, описові властивості моделі (інформативність), здатність до передбачення проявів процесу, відображення структури зв'язків між незалежними чинниками та відгуком.

Чим ближчий R (коефіцієнт множинної кореляції моделі) до одиниці, тим вищою є інформативність моделі. Вважається, що коли $R > 0,95$, то запропонована модель добре описує явище, а при $0,95 > R > 0,8$ – модель задовільна і при $R < 0,8$ – модель вважається незадовільною [4]. Крім цього,

при перевірці значущості R за критерієм Фішера (F -критерій) його розрахункове значення повинно бути більшим за його табличне значення [5], що буде свідчити про адекватність моделі.

Перевірка моделі на стійкість здійснювалася за допомогою виконання таких умов: максимальний коефіцієнт парної кореляції між регресорами за абсолютною величиною не повинен перевищувати 0,3–0,5 (відсутність закорельованості); коефіцієнт парної кореляції з відгуком за абсолютною величиною повинен бути більшим, ніж максимальний коефіцієнт кореляції з іншим регресором.

Результати дослідження та їх обговорення

Величини параметрів, що вводяться в математичну модель ЕП, залежать від властивостей збудника інфекції, епідеміологічних умов реалізації механізму його передачі і особливостей колектива, який піддається ризику зараження (стан специфічного імунітету населення, рівень надання медичної допомоги, зокрема, ефективність епідеміологічного нагляду за даною інфекцією).

Для кращого розуміння проблеми моделювання ЕП дифтерії необхідним є створення короткого і в той же час змістовного опису даного процесу, який, з одного боку, скорочує список чинників (незалежних змінних) до порівняно невеликого, а з іншого – не надто огрубляє модельну систему, залишаючи в ній з необхідною точністю досліджувані закономірності [6]. На рис. нами подано формалізовану модель ЕП дифтерії, яка умовно складається з комплексу трьох основних елементів (виділені жирним підкресленим курсивом): вхідні параметри або ті «зовнішні» чинники, які так чи інакше впливають на ЕП, власне ЕП дифтерійної інфекції, вихідні параметри (рівень захворюваності або смертності).

Як кожний окремий випадок захворювання на дифтерію, так і в цілому рівень захворюваності на дифтерію одночасно залежать від наявності сприйнятливості до цієї інфекції та зараження токсигенними штамми коринебактерії дифтерії, які кількісно обумовлюються відповідно ризиком википлення сприйнятливості (нами виражається ОЧСДН) до дифтерії та ризиком зараження (нами виражається показником поширеності токсигенних коринебактерій дифтерії в людській популяції).

Математично ризик захворювання дорівнює добутку величин ризику виникнення сприйнятливості і ризику зараження токсигенною коринебактерією. Таким чином, сукупна захворюваність на дифтерію за теорією ймовірності є складною випадковою подією.

Обидва вказані чинники безпосередньо обумовлюють рівень захворюваності на дифтерію, тобто є чинниками безпосередньої дії, або чинниками 1-го порядку. Причому слід зауважити, що поширеність коринебактерій (рівень носійства) в людській популяції фактично можна віднести до

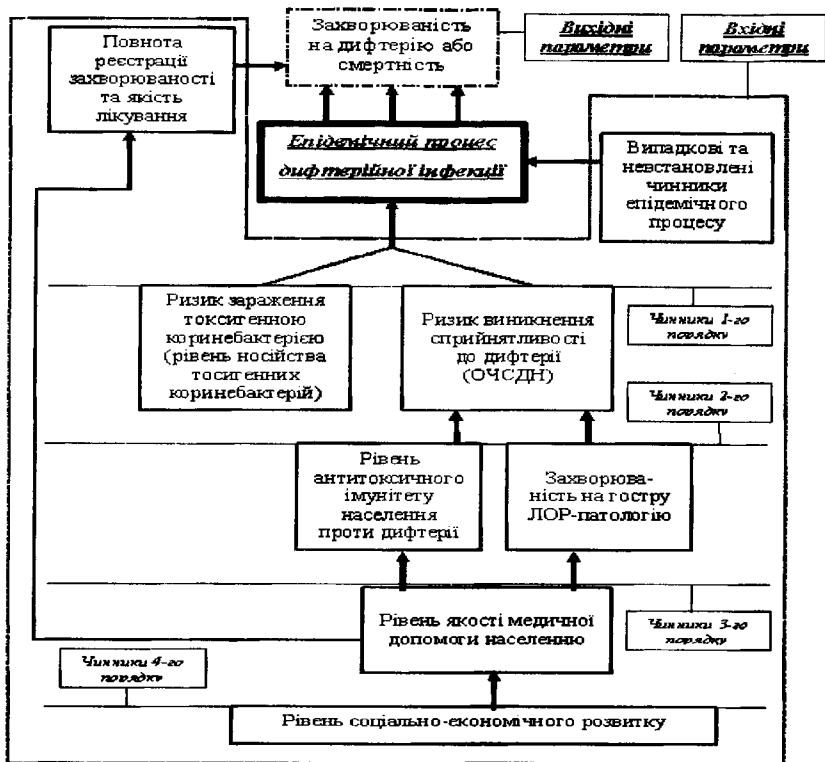


Рис. Структурно-логічна схема причинно-наслідкових зв'язків ЕП дифтерії

неконтрольованого основними засобами профілактики чинника ЕП дифтерії. Кількість носіїв токсигенних коринебактерій в сотні разів переважає кількість хворих на дифтерію. Основним джерелом дифтерійної інфекції є носії. Саме носії, найімовірніше, обумовлюють основний ризик зараження на клінічні (зарєєстровані) форми дифтерії. За даними літератури рівень носійства коринебактерій дифтерії та ступінь їх токсигенності регулюється під впливом активності Сонця [7], клімато-погодних умов [8] та в результаті формування антибактеріального імунітету [9]. В цілому ж механізми регуляції рівня носійства коринебактерій дифтерії вивчені ще недостатньо, а тому чинники, які впливають на цей показник (2-го, 3-го та 4-го рівня) нами не вивчалися і до рівняння регресії не включені.

При застосуванні в рівнянні регресії показника носійства в якості незалежної змінної, нами приймається припущення про незмінність (в першому наближенні) рівня носійства токсигенних коринебактерій протягом кожного календарного року, приблизно однакову інтенсивність реалізації механізму передачі і в середньому приблизно однаковий ризик зараження для всіх членів популяції.

Іншим дуже важливим чинником 1-го порядку в ієрархії чинників ЕП дифтерії є ризик виникнення сприйнятливості до дифтерії, який кількісно нами виражено у вигляді орієнтовної частки сприйнятливого до дифтерії населення (ОЧСДН). На ризик виникнення сприйнятливості впливають чинники 2-го порядку: а) захворюваність на гостру ЛОР-патологію, яка може сприяти колонізації слизової оболонки верхніх дихальних шляхів збудником дифтерії, а також знижує рівень антитоксичного протидифтерійного імунітету; б) рівень антитоксичного протидифтерійного імунітету населення. Останній залежить від повноти охоплення населення профілактичними щепленнями та їх якості, а також, певною мірою, є результатом проепідемічування внаслідок перенесення дифтерійної інфекції у прихованій формі. На вказані чинники (а та б) впливають чинники 3-го порядку, серед яких ми виділили лише рівень якості медичної допомоги населенню, що в свою чергу залежить від чинників 4-го порядку (узагальнено виведено як рівень соціально-економічного розвитку). Зазначимо, що чинники 3-го та 4-го порядку нами в модель не включені через відсутність чіткого їх кількісного визначення.

ОЧСДН вираховувалась нами як відсоток хворих на дифтерію від щорічної орієнтовної кількості носіїв (ЩОКН), тобто % тих, хто заразився токсигенним штамом коринебактерії дифтерії і захворів на маніфестну форму дифтерії. Нами запропонована формула (2) для ЩОКН коринебактерій дифтерії, яка відображає зв'язок між показниками поширеності носійства, його частотою та тривалістю:

$$\text{ЩОКН} = \frac{КПН \times N \times 365}{D}, \quad (2)$$

де *ЩОКН* – щорічна орієнтовна кількість носіїв; *КПН* – коефіцієнт поширеності носійства (співвідношення кількості виявлених з профілактичною метою носіїв до кількості бактеріологічно обстежених протягом року осіб); *N* – кількість населення території; 365 – кількість днів у році; *D* – середня тривалість носійства (в середньому 14 днів).

Запропонована нами методика визначення ЩОКН при дифтерійній інфекції на основі даних по виявленню носіїв на тій чи іншій території з урахуванням середньої тривалості носійства, дозволяє визначити більш реалістичні

інтенсивні показники носійства, а також відповідно більш реально співвідношення кількості хворих до кількості носіїв токсигенних штамів коринебактерій.

Всі чинники ЕП дифтерії можна поділити на відомі та невстановлені. В зв'язку з цим адекватність моделі залежить в значній мірі від того, насільки розкрито та кількісно відображено основні чинники, що аналізуються.

На нашу думку, в математичній моделі одночасно можна використовувати тільки чинники одного порядку (або чинники різних порядків при умові, що чинники іншого порядку в повній мірі замінюють чинник(и) попереднього(их) порядку(ів) і при цьому зберігається послідовність причинно-наслідкових зв'язків).

Характеристика рівняння регресії з використанням чинників ЕП дифтерії 1-го порядку за матеріалами проявів ЕП дифтерії в Україні в 1991–2012 рр. Це рівняння відображає зв'язок між фактичним рівнем захворюваності на дифтерію (залежна змінна моделі у вигляді річних інтенсивних показників захворюваності) та рівнем носійства токсигенних коринебактерій дифтерії (річним відсотком виявлення носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії від кількості бактеріологічно обстежених з профілактичною метою осіб) і ОЧСДН.

Нами виведено рівняння регресії (3), яке для ЕП дифтерії в Україні має такий вигляд:

$$Y = -1,19 + 52,73X_1 + 8,61X_2, \quad (3)$$

де Y – захворюваність на дифтерію (розраховується при підстановці у правій частині рівняння (3) показників носійства та ОЧСДН у%), X_1 – показник носійства токсигенних коринебактерій дифтерії, а число, що знаходиться перед ним, є коефіцієнтом регресії (b_1), що показує зміну у рівні захворюваності Y при зміні рівня носійства X_1 на одну одиницю (1,00%); X_2 – показник ОЧСДН, а число, що знаходиться перед ним, є коефіцієнтом регресії (b_2), що показує зміну у рівні захворюваності Y при зміні ОЧСДН X_2 на одну одиницю (1,00%); $-8,30$ – константа (a), яка відповідає математичному очікуванню X_1 та X_2 при $Y=0$. Зазначимо, що вплив коефіцієнтів регресії (b_1 та b_2) і константи a на рівень захворюваності в рівнянні (3) є статистично вірогідним, оскільки вони більші за свої стандартні похибки в декілька разів і t -критерій Ст'юдента для кожного з них становить відповідно: для b_1 – 6,13, для b_2 – 3,97 та для a – 2,87.

Коефіцієнт множинної кореляції R в нашій моделі становить 0,9130, відповідно $R^2=0,8335$, тобто інформативність моделі можна вважати задовільною, тобто вона досить добре описує явище, яке моделюється.

Формально дана модель є адекватною, оскільки розрахункове значення F -критерія ($F_{\text{розрах.}} = 47,55$) в нашому випадку є більшим, ніж табличне значення F -критерія ($F_{\text{табл.}} = 4,3$).

Таблиця 1

**Показники проявів та чинників епідемічного процесу
дифтерійної інфекції в Україні в 1991–2012 рр.**

Роки	Захворюваність фактична ($Y_{\text{фактич.}}$)	Рівень носійства $S. d.$ tox+ (X_1),%	ОЧСДН (X_2),%	Передбачена захворюваність ($Y_{\text{передбач.}}$)	Різниця $Y_{\text{фактич.}}$ та $Y_{\text{передбач.}}$
1991	2,13	0,026	0,031	0,443807919	1,686192081
1992	2,98	0,022	0,52	4,444483564	-1,464483564
1993	5,72	0,05	0,44	5,231777643	0,488222357
1994	5,79	0,081	0,27	5,402110466	0,387889534
1995	10,25	0,104	0,38	7,562178524	2,687821476
1996	6,15	0,102	0,23	6,164833634	-0,014833634
1997	2,7	0,075	0,134	3,914441757	-1,214441757
1998	1,37	0,039	0,135	2,024948582	-0,654948582
1999	0,76	0,026	0,112	1,141430986	-0,381430986
2000	0,74	0,013	0,22	1,386167978	-0,646167978
2001	0,58	0,0195	0,114	0,815942699	-0,235942699
2002	0,58	0,0179	0,127	0,843546636	-0,263546636
2003	0,33	0,013	0,098	0,335427063	-0,005427063
2004	0,26	0,0074	0,134	0,350220856	-0,090220856
2005	0,21	0,0081	0,099	0,085686403	0,124313597
2006	0,14	0,0693	0,081	3,157438924	-3,017438924
2007	0,17	0,0051	0,132	0,211727725	-0,041727725
2008	0,13	0,004	0,131	0,145117417	-0,015117417
2009	0,05	0,0066	0,0267	-0,61609452	0,66609452
2010	0,04	0,0026	0,055	-0,583257723	0,623257723
2011	0,02	0,0019	0,035	-0,792417945	0,812417945
2012	0,01	0,0006	0,07	-0,559518589	0,569518589

Щодо стійкості моделі (структури рівняння регресії), то виконано дві основні умови цього пункту: а) максимальний коефіцієнт парної кореляції між регресорами (X_1 та X_2) знаходиться в межах 0,3–0,5 і становить $r_{X_1X_2} = 0,4511$; б) коефіцієнти парної кореляції з Y за абсолютною величиною є значно більшими за максимальні коефіцієнти кореляції з іншими регресорами ($r_{YX_1} = 0,8337$ та $r_{YX_2} = 0,648$ більші, ніж $r_{X_1X_2} = 0,7100$).

В цілому «передбачені» за 22 роки показники захворюваності (таблиця) відповідають фактичним, що свідчить на користь досить високих описових властивостей моделі.

Висновки

1. Слід зауважити, що запропонована нами модель ЕП дифтерії (рівняння 3), не може безпосередньо використовуватися для прогнозування епідемічної ситуації, оскільки величини чинників або вхідних параметрів моделі як і сам рівень захворюваності за кожний окремий проміжок часу визначалися ретроспективно. Це обмеження в нашому випадку є об'єктивним наслідком пасивного (статистичного) походження рівняння регресії, але при цьому зберігається така їх позитивна властивість, як здатність до кількісного відображення (в межах заданої статистичної вірогідності) комплексу причинно-наслідкових зв'язків між чинниками та проявами ЕП дифтерії. Останнє, зокрема, дозволяє визначати питому вагу (значущість) впливу окремих чинників на прояви ЕП дифтерії. Виходячи з цього, а також враховуючи реальні можливості щодо впливу на певний чинник ЕП, можна визначати або уточнювати пріоритетність тих чи інших напрямків профілактики дифтерії. В той же час, результат моделювання, в тому числі і пасивного, відображаючи кількісні характеристики причинно-наслідкових зв'язків ЕП дифтерії на даному етапі свого розвитку, є орієнтиром для прогнозування епідемічної ситуації принаймні в найближчі роки.

2. В Україні епідемічна ситуація з дифтерії, починаючи з 1996 р., має відчутні позитивні зрушення в бік зменшення рівня захворюваності внаслідок покращання роботи з імунопрофілактики дифтерії (в 2000 р. за даними МОЗ України рівень охоплення населення щепленнями в Україні склав 98,7%, але в останні роки (2010-ті рр.) частка нещеплених на жаль почала збільшуватися).

3. Результати математичного моделювання, свідчать, що характер основних проявів ЕП дифтерії обумовлені одночасно як рівнем поширеності носійства токсигенних коринібактерій, так і станом імунопрофілактики дифтерії. Питома вага впливу коливань рівня носійства на загальний ризик захворювання на дифтерію статистично вірогідно ($p < 0,05$) переважає вплив коливань рівня захищеності населення проти дифтерії. Використання запропонованої нами математичної моделі ЕП дифтерії дозволяє удосконалити епідеміологічний нагляд при дифтерії та попередити активізацію ЕП дифтерії в майбутньому.

Література

1. Гончарук Е.И. Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Е.И. Гончарук, Ю.В. Вороненко, Н.И. Марценюк. – К. : КМИ, 1989. – 204 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
3. Ефимов А.М. Математические методы прогнозирования эпидемической заболеваемости / А.М. Ефимов, В.В. Мазуренко, В.П. Мяхишев, В.Л. Олейник // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. – 1991. – № 11. – С. 67–70.

4. Герасевич В.А. Самоучитель. Компьютер для врача. / В.А. Герасевич. – СПб.: БХВ–Петербург, 2002. – 640 с.

5. Кабатов Ю.Ф. Вероятностно-статистические методы в медицинских исследованиях и надежность медицинской аппаратуры / Ю.Ф. Кабатов, М.Б. Славин. – М.: «Медицина», 1976. – 296 с.

6. Беляков В.Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В.Д. Беляков, А.А. Дегтярев, Ю.Г. Иванников. – Л.: Медицина, 1981. – 304 с.

7. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь / А.Л. Чижевский. – М.: Мысль, 1973. – 349 с.

8. Wildführ G. Medizinische Microbiologie, Immunologie und Epidemiologie / G. Wildführ. – T. I. – 1959.

9. Шабловская Е.А. Управляемые инфекции / Е.А. Шабловская, Л.М. Чудная. – К.: Здоров'я, 1993. – 104 с.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ДИФТЕРИИ

Г.А. Мохорт, М.М. Колесников, Л.С. Некрасова,
Т.Г. Глушкевич, Л.Л. Шумакова

Резюме. В работе представлены результаты математического моделирования эпидемического процесса дифтерии по материалам его проявлений в Украине за период 1991–2012 гг.

Ключевые слова: эпидемический процесс дифтерии, математическое моделирование, носительство токсигенных штаммов дифтерии, ориентировочная доля восприимчивого населения

MATHEMATICAL MODEL OF THE EPIDEMIC PROCESS OF DIPHTHERIA

G.A. Mochort, M.M. Kolesnikov, L.S. Nekrasova,
T.G. Hlushkevich, L.L. Shumakova

Summary. In work is presented results of mathematical modeling of the epidemic process of diphtheria on material of its manifestations in Ukraine for period 1991-2012.

Key words: epidemic process to diphtheria, mathematical modeling, carriage toxigenic (toxin producing) strains of diphtheria, approximate share of the receptive population