

УДК 004.942:[616.9-022-021484:616-036.22]

МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ТА КЛАСТЕРИЗАЦІЇ ПОШИРЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ЗБУДНИКАМИ¹Г. І. Ільницький, ^{2,3}Я. М. Ільницький, д-р фіз.-мат. наук¹Львівський медичний університет імені Данила Галицького
suhiv-lviv-oksana2@rambler.ru²Інститут фізики конденсованих систем НАН України³Національний університет «Львівська Політехніка»
iln@icmp.lviv.ua

Епідеміологічна модель неімунних захворювань із звичайним та мультирезистентним збудниками туберкульозу розглянута на квадратній ґратці з використанням алгоритму коміркового автомату. Вивчено ранню стадію та стаціонарний стан захворювання у різних епідеміологічних режимах, досліджено поширеність мультирезистентного збудника, просторовий розподіл та кластеризацію індивідів інфікованих ним.

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

The epidemiology model for the non-immune disease with both ordinary and multi drug resistant carriers tuberculosis is considered via cellular automata algorithm on a square lattice. The early stage and stationary state of the disease are studied in various epidemiology regimes, as well as relative prevalence of multi drug resistant carrier, spatial patterns and clusterisation of infected individuals.

Keywords: epidemiology model, multi drug resistant carrier, cellular automata algorithm.

Постановка проблеми

Епідеміологічні моделі започатковано у праці [1], де розглянуто так звану модель *SIR*. Популяція розділяється на сприйнятливих до захворювання (*S*), інфікованих (*I*) та тих, які набули імунітет (*R*). Для неімунних захворювань використовується модель *SIS*, де одужуючі перетворюються у знову сприйнятливих до захворювання. Існують і складніші моделі із більшою кількістю груп [2; 3; 4].

Правила переходів індивідів між групами приводять до системи диференціальних рівнянь, які досліджуються на предмет існування стаціонарного розв'язання, його стійкості та особливостей динаміки системи [2; 3; 4]. Певні види збудників (наприклад, туберкульозу), можуть набувати резистентність (у т. ч. мультирезистентність) до лікарських препаратів. Для опису таких захворювань модель узагальнюється включенням групи *C* хронічно інфікованих на такий збудник [9].

У групових моделях інфікування є усередненим (глобальним) і не описує просторових особливостей поширення захворювання. Тому все більшого поширення набувають моделі, які ґрунтуються на конкретних реалізаціях графів взаємозв'язків між індивідами: від просторово регулярних до географічних [5] та моделей складних мереж [6]. Це дає можливість дослідити ефекти просторового розподілу та кластеризації інфікованих індивідів, як на початковій стадії поширення захворювання, так і у стаціонарному стані [7–9]. Одним із найпростіших двовимірних графів є 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.

Під час прямування розміру оточення до безмежності така модель переходить у відповідну їй групову модель [9].

Аналіз досліджень і публікацій

Мета дослідження — вивчення динаміки поширення захворювання із звичайним та мультирезистентним збудниками. Для цього використовуємо запропоновану нами раніше модель *SIC*, в якій вводиться група *C* хронічно хворих на мультирезистентний збудник [9]. Модель розглянута на графі, який сформовано із вершин квадратної ґратки із оточенням типу фон Ноймана (найближчі сусіди). Для вивчення еволюції системи застосовується метод коміркового автомату. Виконується дослідження динаміки поширення звичайного та мультирезистентного збудників захворювання для різних епідеміологічних режимів та стаціонарні стани моделі у межах великих часів. Досліджуються також просторові закономірності формування мультирезистентного збудника та кількісні характеристики їх кластеризації залежно від параметрів моделі.

Раніше у праці [9] запропоновано узагальнення групової моделі неімунних захворювань *SIS* на випадок можливості появи мультирезистентного збудника (груповою моделлю *SIC*) (рис. 1).

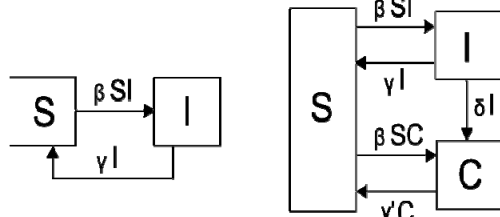


Рис. 1. Блок-схеми групових моделей SIS (зліва) та SIC (справа)

Тут S — група сприйнятливих до захворювання індивідів; I — інфікованих звичайним збудником, а C — хронічних хворих, інфікованих мультирезистентним збудником. Тут β і γ — коефіцієнти інфікування та лікування інфікованих на звичайний збудник відповідно.

Інфікування індивідів із групи S мультирезистентним збудником характеризується тим самим коефіцієнтом β , що і для звичайного збудника. Трансформація звичайного збудника у мультирезистентний характеризується коефіцієнтом набуття мультирезистентності δ . Хронічно хворі цим збудником (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 із гри» та замінити новоприбулими індивідами із групи S , коефіцієнт ізоляції індивідів із групи C позначений γ' .

Використовуємо комп'ютерну симуляцію за допомогою алгоритму коміркового автомату. 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 -ю вершиною асоціюється індивід, який може перебувати у станах $s_k = 0, 1, 2$: сприйнятливий, інфікований, хронічно хворий відповідно. 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 $\delta + \gamma \leq 1$. Розглядається ґратка розміром 128×128 із загальною кількістю $N = 16384$ індивідів; початкова стан: $s_f = 1, s_{k \neq f} = 0$, де f — вершина розташована в геометричному центрі системи. У процесі еволюції системи забезпечується існування принаймні одного індивіда у стані $s_k = 1$.

Виклад основного матеріалу

У попередніх дослідженнях [9] симуляції моделі SIC було виконано для випадку фіксованих значень параметрів $\beta = 0,315$ і $\gamma = 0,185$. Це відповідає режиму ендемії, де загальна частка інфікованих індивідів в стаціонарному стані $I(\infty) = I(\infty) + C(\infty) \approx 13\%$. Для цього випадку, шляхом аналітичного моделювання даних отриманих із комп'ютерних симуляцій, було отримано таку наближену формулу для відносної поширеності мультирезистентного збудника як функції δ і $\Delta\gamma$ у стаціонарному ендемічному стані:

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

де $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma > 0$.

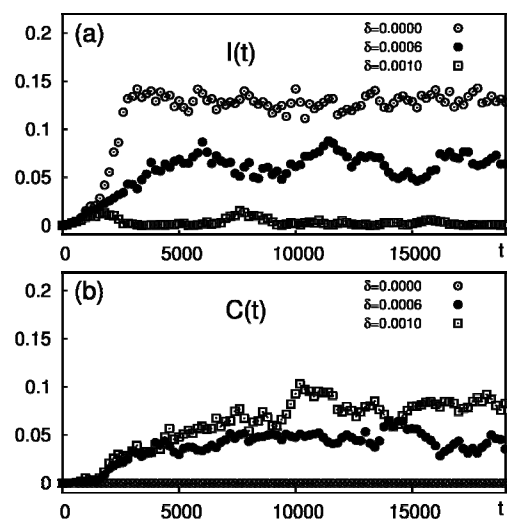


Рис. 2. Еволюція $I(t)$ та $C(t)$ з часом t для моделі SIC на квадратній ґратці за фіксованого $\Delta\gamma = 0,004$ та різних δ

Досягнення системою стаціонарного стану проілюстровано на рис. 2 еволюцією $I(t)$ та $C(t)$ для різних значень коефіцієнта набуття мультирезистентності $\delta=0-0,0010$ та фіксованого $\Delta\gamma=0,004$. За відсутності умов для набуття мультирезистентності ($\delta=0$), $I(t)$ швидко насичується до 0,13, а $C(t)=0$ для усіх t . При $\delta=0,0006$ обидві частки $I(t)$ та $C(t)$ відмінні від нуля: в системі спостерігається динамічна рівновага між обома типами інфікованих індивідів.

За досягнення значення $\delta^* \approx 0,0010-0,0013$ (та для вищих значень δ) в системі існують лише інфіковані мультирезистентним збудником.

Зосередимось тепер на значеннях $I(\infty)$, $C(\infty)$, та $K(\infty)$ у стаціонарному стані для інших епідеміологічних режимів. Тип останнього ідентифікується за загальною часткою $I'(\infty)$ і умовно класифікуватимемо режим із $I'(\infty) < 0,2$ як ендемічний, $0,2 < I'(\infty) < 0,5$ — проміжним, а $I'(\infty) > 0,5$ — пандемічним.

Для опису цих режимів у даній роботі суттєво розширено набір параметрів симуляції порівняно із [9], зокрема виконано комп'ютерні симуляції для низки параметрів β і γ і за умови $\gamma=1/2-\beta$, які призводять до широкого спектру значень $I'(\infty)=13-73\%$. Результати проілюстровано на рис. 3 для випадку фіксованого $\Delta\gamma=0,004$ (при інших значеннях $\Delta\gamma > 0$ спостерігаються аналогічні закономірності).

Так, залежність обох характеристик $I(\infty)$ і $C(\infty)$ від δ — лінійна, а нахил суттєво залежить від значення $I'(\infty)$. Цікавим є те, що функціональна залежність відносної поширеності мультирезистентного збудника $K(\infty)$ від δ виявляється (у межах точності даних) практично незалежною від епідеміологічного режиму. Тобто пропорції між частками I та C є практично тими же у стаціонарному ендемічному, проміжному та пандемічному режимах і визначається виключно значенням коефіцієнта набуття мультирезистентності δ . Це дає підстави стверджувати, що наближена модельна формула (1) є чинною у всіх вказаних епідеміологічних режимах.

Зосередимо увагу на динаміці просторового розподілу інфікованих індивідів, яку проілюстровано на рис. 4 для випадку проміжного епідеміологічного режиму: $I'(\infty)=0,24$, $\delta=0,0006$, $\Delta\gamma=0,004$. Поширення інфекції розпочинається з єдиного зараженого індивіда по центру ґратки.

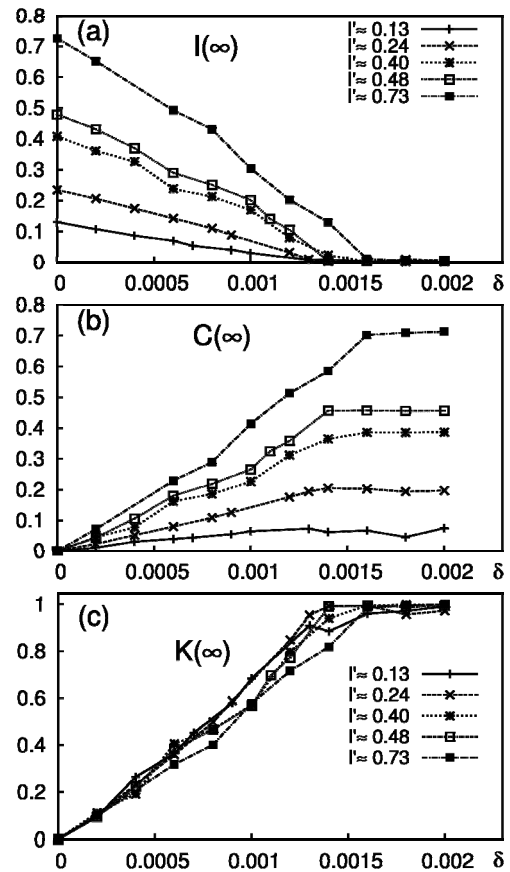


Рис. 3. Частки $I(t)$ та $C(t)$ як функції δ за фіксованого значення $\Delta\gamma=0,004$

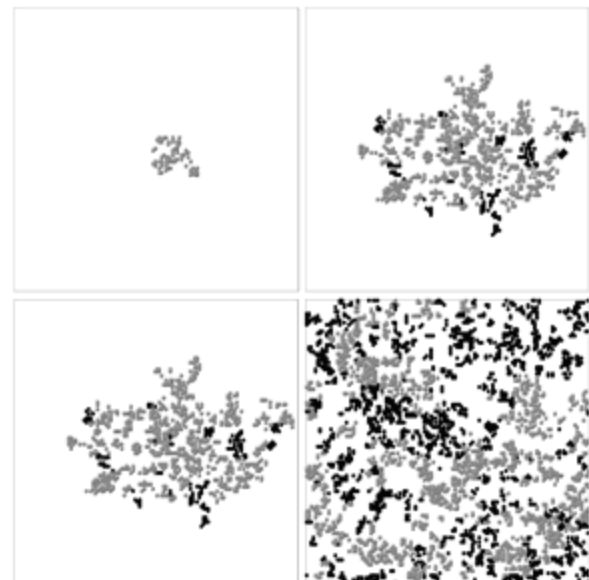


Рис. 4. Просторовий розподіл інфікованих звичайним (сірі) та мультирезистентним (чорні) збудником у проміжному епідеміологічному режимі.

Неінфіковані індивіди не зображено.

Показано моменти часу $t=500$ (зліва зверху), $t=100$ (справа зверху), $t=200$ (зліва знизу) та $t=1000$ (справа знизу).

Параметри системи: $I'(\infty)=0,24$, $\delta=0,0006$, $\Delta\gamma=0,004$

У початковій стадії існують лише інфіковані звичайним збудником (сірі кластери). Пізніше виникають невеликі кластери інфікованих мультирезистентним збудником (чорні кластери). Зауважимо, що останні формуються та зростають лише в тих областях, які граничать із здоровими індивідами.

Це пояснюється співвідношенням між числовими значеннями $\beta = 0,322 > \delta = 0,0006$, де перший коефіцієнт задає темп розмноження за рахунок інфікування здорових сусідів, а останній — за рахунок конвертації інфікованих звичайним збудником. Ця ж закономірність підтверджується навіть більшою мірою для випадку пандемічного режиму: $I'(\infty) = 0,73$, $\delta = 0,0006$, $\Delta\gamma = 0,004$, зображеному на рис. 5.

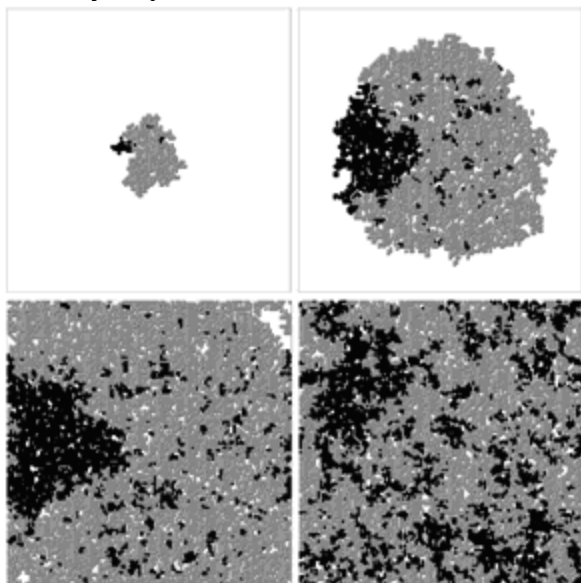


Рис. 5. Те ж, що і на рис. 4 для випадку пандемічного режиму. Показано моменти часу $t = 100$ (зліва зверху), $t = 300$ (справа зверху), $t = 500$ (зліва знизу) та $t = 1000$ (справа знизу).
Параметри системи: $I'(\infty) = 0,73$,
 $\delta = 0,0006$, $\Delta\gamma = 0,004$

Як бачимо, невеликий осередок мультирезистентної інфекції, який сформувався на ранній стадії з лівого боку інфікованої області, зростає до сегменту суттєвого розміру й існує протягом тривалого часу. Зрозуміло, що швидка ліквідація такого сегменту проблематична, через те, що вона можлива лише шляхом переходу $s_k = 2 \rightarrow s_k = 0$, але такий індивід оточений сусідами із $s_k = 2$, тому на наступних кроках із високою ймовірністю буде інфікований мультирезистентним збудником знову.

У цілому із обох рис. 4 і 5 видно, що кластери інфікованих різними збудниками суттєво розширені, що пов'язано із локальним характером

інфікування (аналог мікрофазо-розширеної бінарної суміші у фізиці рідин).

З метою кількісного аналізу кластеризації системи остання в кожен момент часу розбивається на кластери із індивідів одного типу. Передусім зацікавлює кластеризація інфікованих мультирезистентним збудником. Для цієї підсистеми розглядаємо дві характеристики: безрозмірний максимальний розмір кластера $M_c(\infty)$ та рівень кластеризації $N_c(\infty)$ у стаціонарному стані. Перша визначається як кількість індивідів у найбільшому кластері, друга — як кількість усіх кластерів даного типу, обидві нормовані на число усіх індивідів в системі.

Результати для цих величин подано на рис. 6.

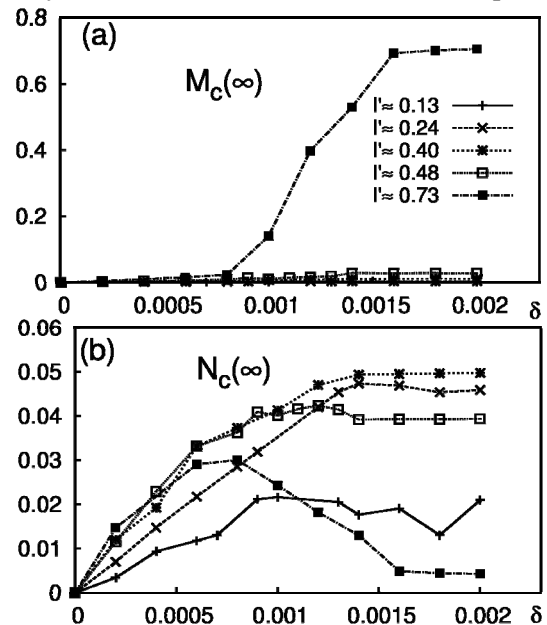


Рис. 6. (а) Безрозмірний максимальний розмір кластера та (б) рівень кластеризації інфікованих мультирезистентним збудником (зафіксовано $\Delta\gamma = 0,004$)

Як бачимо із графіка (а) на рис. 6, перколяція інфікованих мультирезистентним збудником у великий кластер, який співмірний із розміром системи ($M_c(\infty) \approx 0,7$), виникає лише в режимі пандемії ($I'(\infty) = 0,73 = 0,73$).

У інших режимах (менші значення $I'(\infty)$) ці інфіковані індивіди перебувають у великій кількості кластерів малого розміру. Цей же висновок підтверджується і графіком (б) на рис. 6 для $N_c(\infty)$. Так, при $I'(\infty) \leq 40$, зростання коефіцієнта набуття мультирезистентності δ призводить до зростання $N_c(\infty)$, водночас у режимі пандемії ($I'(\infty) \geq 48$) рівень кластеризації знижується, що свідчить про поступове укрупнення кластерів індивідів інфікованих мультирезистентним збудником.

Висновки

У статті досліджено модель SIC для захворювань із можливістю формування мультирезистентного збудника. Модель містить додаткову групу C хронічно хворих, які інфіковані таким збудником. Нетривіальність моделі полягає у тому, що індивіди з групи I переходять у групу C безпосередньо, із імовірністю δ , але зворотній перехід може відбуватись лише опосередковано через вибуття хворого із групи C (з імовірністю γ) та його інфікування звичайним збудником із локальною ймовірністю β . Ця локальність призводить до характерних просторових шаблонів для кластерів інфікованих різним типом збудника, яким властива висока ступінь розшарування, що продемонстровано у цій роботі для різних епідеміологічних режимів.

Для зручності використання даних комп'ютерного моделювання раніше була отримана аналітична формула для залежності поширеності мультирезистентного збудника від параметрів моделі у ендемічному режимі [9]. Зараз спектр випадків розширився на проміжний та пандемічний режими що, показало виходячи із даних симуляції вказана формула є хорошим наближенням у всіх цих режимах. Таким чином, поширеність мультирезистентного збудника визначається виключно значенням коефіцієнта набуття мультирезистентності δ і не залежить від епідеміологічного режиму.

У стаціонарному стані для випадку ендемічного та проміжного режимів перколяційний кластер інфікованих мультирезистентним збудником не утворюється. Така ситуація характерна для пандемічного режиму. Дослідження динаміки руху системи до стаціонарного стану виявляє існування довгоживучих метастабільних кластерів інфікованих мультирезистентним збудником, сформованих із первинних зародків. Їх повільна дисипація зумовлена низькою ймовірністю δ для переходу $I \rightarrow C$ та двостадійністю зворотного

переходу $C \rightarrow I$, який може відбутись лише на границі розділу C та I кластерів.

Дослідження може бути продовжене для оцінювання ризику появи та розповсюдження такого збудника в умовах України і для моделювання ситуації на складніших, в т. ч. географічно-детальних графах.

ЛІТЕРАТУРА

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

Стаття надійшла до редакції 09.11.2015