

Санкт–Петербургский государственный университет

ГАВРИЛИНА Анна Владимировна

Выпускная квалификационная работа

*Анализ и синтез моделей распространения
заболеваний на примере прогнозирования
заболеваемости СПИД в России*

Уровень образования: магистратура

Направление 01.04.02 «Прикладная математика и информатика»
Основная образовательная программа ВМ.5691.2017 «Прикладная
математика и информатика в задачах медицинской диагностики»
Профиль «Медицинская физика и информационные технологии»

Научный руководитель:

доцент, кафедра управления медико-биологическими
системами, к.ф. - м.н. Соколов Сергей Владимирович

Рецензент:

доцент, Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет,
кафедра медицинской физики,
к.ф. - м.н. Кликунова Ксения Алексеевна

Санкт-Петербург

2019 г.

Содержание

Введение	4
Цели работы	6
Обзор литературы	7
Глава 1. ВИЧ-инфекция	11
1.1. Анализ особенностей болезни	11
1.2. Анализ особенностей статистических данных	12
Глава 2. Математическое моделирование эпидемий	15
2.1. SIR-модель	15
2.1.1 Момент максимального числа инфицированных инди- видуумов	17
2.1.2 Выявление зависимостей и анализ SIR-модели	18
2.2. Учет рождаемости и смертности в SIR-модели	20
Глава 3. Получение параметров модели без учета ошибки ста- тистических данных	23
3.1. Анализ коэффициентов для ВИЧ-инфекции	23
3.2. Анализ коэффициентов для ВИЧ-инфекции	23
3.2.1 Постановка задачи	23
3.2.2 Приближение полученных результатов	25
3.3. Получение коэффициентов для SIR-модели с учётом рож- даемости и смертности	28
3.4. Анализ полученных результатов	29
Глава 4. Прогнозирование с учетом ошибки статистических данных	31
4.1. Учёт ошибки статистических данных	31
4.1.1 Разбиение на сетку	31
4.1.2 Метод Монте-Карло	32
4.2. Моделирование и анализ полученных результатов	32
4.2.1 Классическая SIR-модель	32
4.2.2 SIR-модель с учетом рождаемости и смертности	35
4.2.3 Сравнение результатов для двух моделей	36

Глава 5. Рассмотрение противоэпидемических мер	38
5.1. Методы контроля эпидемии	38
5.1.1 Химиопрофилактика	40
5.1.2 Изоляция больных	42
Выводы	46
Заключение	47
Список литературы	48
Приложения	50

Введение

Математическое моделирование эпидемиологических процессов является основой для прогнозирования и оценки динамики распространения заболевания. Качественные и адекватные математические модели позволяют сдерживать и контролировать течение эпидемии. Грамотный прогноз развития эпидемии необходим для оптимизации противоэпидемических мер таких, как вакцинация, карантин, изоляция больных и т. д.

Данная работа посвящена математическим моделям эпидемиологических процессов, а именно — их анализу, синтезу, а также практическому применению на примере прогнозирования ситуации в России по ВИЧ-инфекции, на фоне которой развивается синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД).

Математические модели эпидемий также могут применяться в моделировании экономических процессов. Прогнозирование с помощью таких моделей позволяет определять спрос на товар с течением времени, что позволяет оптимизировать расход ресурсов и анализировать целесообразность производства. Поиск одной из величин, важной в моделировании не только медицинских, но и экономических процессов, также будет рассмотрен в этой работе.

ВИЧ-инфекция — заболевание, провоцирующее постепенное падение общего иммунитета человека, вследствие чего организм теряет способность бороться с воздействием патогенных бактерий и развитием злокачественных новообразований. Последней стадией развития ВИЧ-инфекции, на которой происходит разрушение жизненно важных систем организма, является СПИД.

Статистика по ВИЧ-инфекции в России с каждым годом изменяется в худшую сторону: растет число инфицированных, возрастает смертность. По отношению числа новых случаев инфекции к численности населения Россия занимает лидирующие позиции в мире.

Для построения математической модели заболевания требуется рассмотреть процесс её протекания, способы передачи и другие особенности, которые следует учитывать при создании модели. Это необходимо для со-

здания оптимальной структуры модели: определения необходимых к рассмотрению групп индивидуумов, анализа вида связей и переходов между этими группами, а также для определения допустимых значений используемых в модели коэффициентов.

В данной работе анализируются ключевые особенности ВИЧ-инфекции и статистических данных по болезни в России для дальнейшего использования этой информации в прогнозировании течения эпидемии. Большое внимание уделяется пику эпидемии — моменту максимального числа инфицированных.

Основным инструментом моделирования в работе является классическая SIR-модель Кермака — МакКендрика, рассматривающая деление популяции на три группы индивидуумов: восприимчивые к заболеванию, инфицированные и выбывшие из группы инфицированных. Помимо применения классической модели рассматриваются модели, дополненные учетом рождаемости и смертности, а также модели противоэпидемических мер.

Цели работы

Ключевыми целями данной работы являются:

1. Анализ и синтез существующих моделей распространения заболеваний: поиск зависимостей внутри классической SIR-модели распространения заболеваний, составление модели с учетом рождаемости и смертности, подходящей для моделирования ВИЧ-инфекции.

2. Получение параметров рассматриваемых моделей с помощью статистических данных по заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

3. Прогнозирование ситуации по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России, рассмотрение протекания эпидемии с применением противоэпидемических мер.

Обзор литературы

Одна из наиболее известных работ, посвященных математическому моделированию распространения заболеваний, «A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics» [1] под авторством W. O. Kermack и A. G. McKendrick, описывает динамику эпидемиологического процесса с помощью системы дифференциальных уравнений, решения которых характеризуют динамику изменения численности подгрупп в рассматриваемой популяции. Кермаком и Мак-Кендриком вводится одна из простейших моделей динамики эпидемии — SIR-модель, в которой рассматриваются три группы индивидуумов: восприимчивые к заболеванию $S(t)$ (Susceptible), инфицированные $I(t)$ (Infected) и выбывшие из группы инфицированных вследствие выздоровления или смерти $R(t)$ (Removed).

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t), \end{cases}$$

$$S(t) + I(t) + R(t) = N = \text{const} > 0 \quad \forall t,$$

$$S(t_0) = S_0 > 0, \quad I(t_0) = I_0 > 0, \quad R(t_0) = R_0 \geq 0.$$

$$\beta > 0, \quad \gamma > 0.$$

Схема переходов в модели представлена на рис. 1.

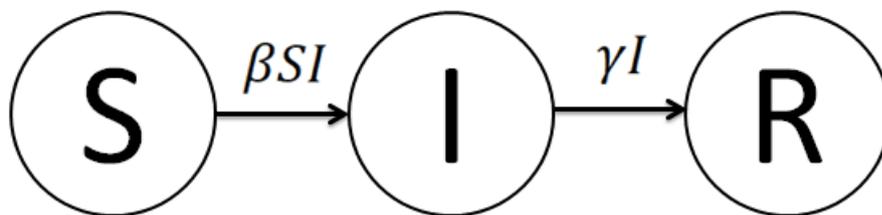


Рис. 1: Схема переходов в SIR-модели.

Аналитическое решение SIR-модели, а также ее модификации с учетом рождаемости и смертности рассматривается в работе «Exact analytical

solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates» [2] под авторством Tiberiu Harko, Francisco S. N. Lobo, M. K. Mak.

Существует множество работ, рассматривающих деление популяции на большее число различных групп индивидуумов, зависящих от стадии заболевания, наличия иммунитета и т. д.

В работе «The Mathematics of Infectious Diseases» [3] под авторством Herbert W. Hethcote рассматривается MSEIR-модель распространения заболеваний, в которой помимо трех групп SIR-модели вводятся также группа индивидуумов с пассивным иммунитетом с рождения (M) и группа индивидуумов, находящихся в латентной стадии заражения (E), когда вирус уже попал в организм, но болезнь еще не начала проявляться, и индивидуум не способен распространять заболевание.

В работе Колесина И. Д. и Житковой Е. М. «Математические модели эпидемий» [4] рассматривается SIR-модель динамики эпидемии, различные модификации модели: учет рождаемости и смертности, учет вирулентности возбудителя, латентная фаза заболевания. Описываются также виды противоэпидемических мероприятий с примерами их применения и оптимизации. В том числе, рассматриваются меры, применяемые для контроля эпидемии ВИЧ-инфекции, такие как химиопрофилактика и изоляция больных.

Братусь А. С., Новожилов А. С., Платонов А. П. в своей работе «Динамические системы и модели в биологии» [5] рассматривают SIR-модель, а также такое понятие, как основное репродуктивное число R_0 , описывающее среднее число зараженных одним заболевшим, помещенным в полностью здоровую популяцию. Для SIR-модели $R_0 = \beta N \cdot 1/\gamma$.

Многие существующие модели ВИЧ-инфекции рассматривают гетерогенные модели, деля популяции на различные группы риска (рис. 2). При этом в основном рассматриваются две стадии — восприимчивости к заболеванию и инфицированности. Одна из таких моделей рассмотрена Носовой Е. А [6]. В данной модели существуют три группы риска: ядро инфекции (люди, наиболее подверженные риску заражения вследствие рискованного поведения), группа-мост (люди, контактирующие и с ядерной

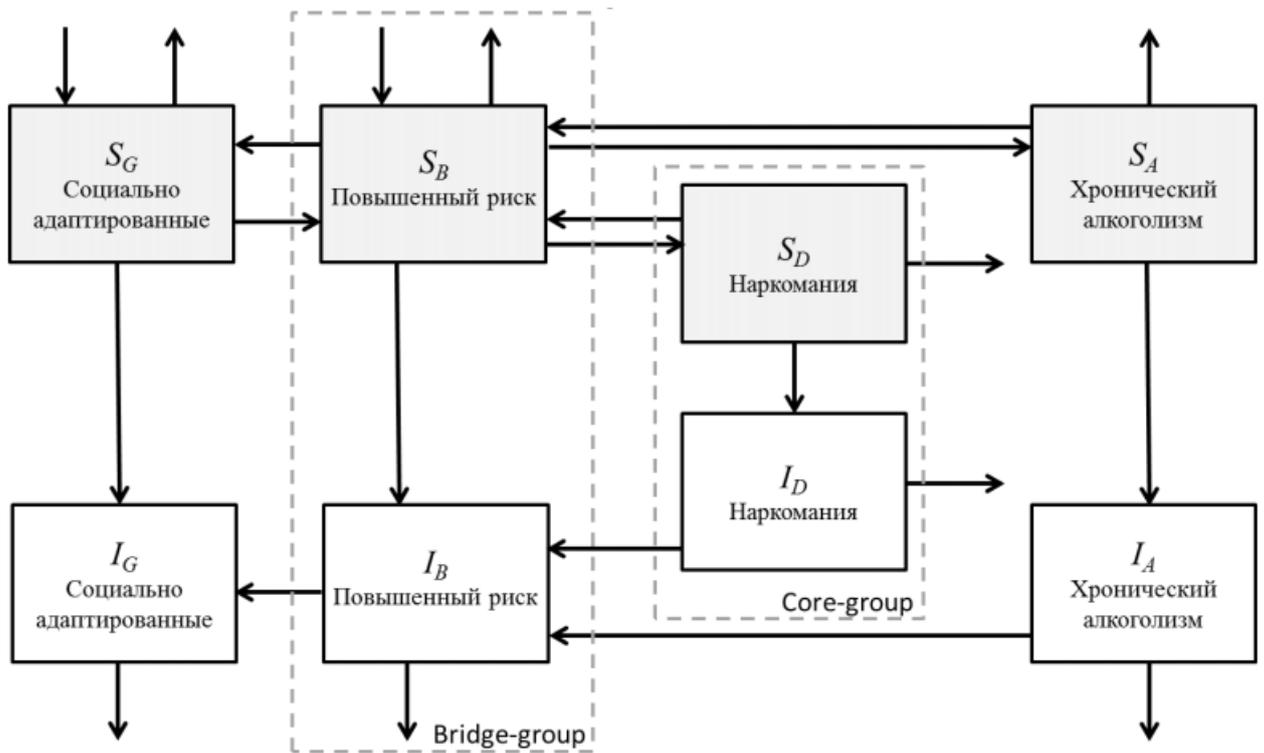


Рис. 2: Схема переходов состояний индивида в гетерогенной модели

группой, и с остальной частью популяции) и основная популяция (люди, не относящиеся к ядру или группе-мосту).

В работе «Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции» [7] под авторством Розенталь В. В., Беякова Н. А., Виноградовой Т. Н., Пантелеевой О. В., Рассохина В. В., Сизовой Н. В. также учитываются две стадии, но при этом они дополняются фактором "внутренней конкуренции".

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \alpha S - \gamma_1 SS - \beta SI, \\ \frac{dI(t)}{dt} = -cI - \gamma_2 II - \beta SI. \end{cases}$$

Учение об эпидемическом процессе, система противоэпидемических мероприятий, эпидемиологическая диагностика и организация противоэпидемической работы рассмотрены в работе «Эпидемиология» [8] под авторством Беякова В. Д. и Яфаева Р. Х. Один из разделов также посвящен частной эпидемиологии, рассматривающей особенности распространения конкретных заболеваний, в том числе описываются пути распространения

СПИД.

Публикация «Люди и ВИЧ» [9] под редакцией Е. Пурик содержит подробную информацию об особенностях ВИЧ-инфекции, в том числе необходимую для создания качественных математических моделей: способы передачи, особенности протекания, группы риска.

Глава 1. ВИЧ-инфекция

1.1 Анализ особенностей болезни

Масштабы эпидемии ВИЧ-инфекции относительно невелики — в России число инфицированных достигает 1,3 млн человек [10]. В то же время ежегодная заболеваемость весьма высока — за 2018 год выявлено около 100 тыс. новых случаев.

Известны случаи полного излечения от ВИЧ-инфекции после пересадки стволовых кровяных клеток [11], но эти случаи единичны, и при рассмотрении модели ими можно пренебречь, приняв, что ВИЧ-инфекция на сегодняшний день неизлечима.

Без поддерживающей терапии в среднем через 5–10 лет ВИЧ-инфекция приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и гибели.

Способы передачи ВИЧ-инфекции:

- половым путем,
- парентерально (через кровь),
- вертикальный механизм передачи (от матери к ребенку).

Заражение через кровь может произойти при попадании инфицированной крови на слизистую оболочку, либо при повреждении, нанесенным инструментом, контактировавшим с ВИЧ-инфицированной кровью, в том числе через шприцы, что делает ВИЧ-инфекцию заболеванием, распространенным у наркозависимых индивидуумов. Вероятность подобного заражения невелика, но существует, поэтому для врачей, получивших повреждение подозрительным инструментом, проводятся меры предотвращения заражения на ранних сроках (в течение 72 часов) — химиопрофилактика. Подобный метод применяется также при половых контактах с подозрительными на ВИЧ и при переливании крови от донора, подозрительного на ВИЧ. Но условие коротких сроков для начала химиопрофилактики не позволяет ей значительным образом влиять на статистику, т. к. в большинстве случаев индивидуум узнает о заболевании слишком поздно.

Распространение ВИЧ-инфекции также возможно передачей заболевания от матери к ребенку. Существует риск приблизительно 30% [12], что у инфицированной матери родится уже инфицированный ребенок. Заражение может произойти во время беременности, родов и при грудном вскармливании. В таких ситуациях также актуальна химиопрофилактика, проводимая в период беременности, во время родов и непосредственно у новорожденного при отказе от грудного вскармливания молоком ВИЧ-инфицированной матери. Эта процедура снижает вероятность заражения ребенка примерно до 8% [10].

Терапия, позволяющая продлить жизнь и трудоспособность инфицированного ВИЧ индивида, имеет высокую стоимость, и распространение ВИЧ влечет серьезные экономические потери. Таким образом, важной задачей является контроль распространения ВИЧ-инфекции. На изучение эпидемических механизмов и методов противодействия, разработку вакцины и лекарств выделяются большие средства. Одной из задач является снижение числа новых заболевающих, т. е. профилактика заражения. Другая задача — поддержка уже инфицированных ВИЧ индивидов: продление и улучшение качества их жизни.

1.2 Анализ особенностей статистических данных

Особенность статистических данных по ВИЧ-инфекции состоит в их недостаточной точности. В отсутствие обязательной процедуры обследования на ВИЧ невозможно иметь точную статистику по всем заболевающим, при этом инфицированные индивидуумы могут даже не подозревать о своем заболевании вследствие отсутствия симптомов на ранних стадиях. Также следует отметить, что достаточно большую часть инфицированных составляют маргинальные группы: дети из детских домов, наркозависимые, проститутки.

Для анализа возьмём статистические данные по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России за 2008–2017 года. Более ранние данные являются менее точными вследствие малой степени изученности ВИЧ-инфекции в тот период и могут отрицательно повлиять на точность полученной модели.

Статистические данные по ВИЧ-инфекции в России за этот период представлены в табл. 1 [13].

Таблица 1: Статистические данные по ВИЧ-инфекции в России за 2008–2017 гг.

Год	Число заболевающих
2008	436 450
2009	474 567
2010	522 994
2011	539 842
2012	588 611
2013	645 645
2014	723 459
2015	789 206
2016	870 952
2017	943 999

Следует отметить, что общее число индивидуумов в 2014 году увеличилось вследствие присоединения республики Крым. Принимая данный факт во внимание, будем рассматривать долю ВИЧ-инфицированных от общей популяции (табл. 2).

Таблица 2: Данные по доле ВИЧ-инфицированных в России за 2008–2017 гг.

Год	Доля заболевающих
2008	0,003052
2009	0,003319
2010	0,003657
2011	0,003705
2012	0,004116
2013	0,004515
2014	0,004946

Год	Доля заболевающих
2015	0,005385
2016	0,005933
2017	0,006426

По данным Роспотребнадзора, приблизительно 25% инфицированных ВИЧ индивидуумов не знают о своем заболевании [10]. Исходя из этой информации, можно сделать вывод, что реальное число инфицированных больше зарегистрированного числа инфицированных примерно в 1,33 раза. Будем учитывать это далее.

Глава 2. Математическое моделирование эпидемий

2.1 SIR-модель

Классическая SIR-модель предполагает деление популяции на три группы индивидуумов: восприимчивые, инфицированные, выбывшие из числа инфицированных. Пусть $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ — численность этих групп.

- $S(t) > 0$ используется для обозначения здоровых индивидуумов, восприимчивых к заболеванию.
- $I(t) > 0$ используется для обозначения инфицированных индивидуумов, способных распространять заболевание.
- $R(t) > 0$ используется для обозначения индивидуумов, которые были инфицированы и выбыли из класса инфицированных в результате выздоровления или смерти.

Популяция считается постоянной, т.е. $S(t) + I(t) + R(t) = N = \text{const.}$ Схема возможных переходов в данной модели и скоростей отображена на рис. 3.

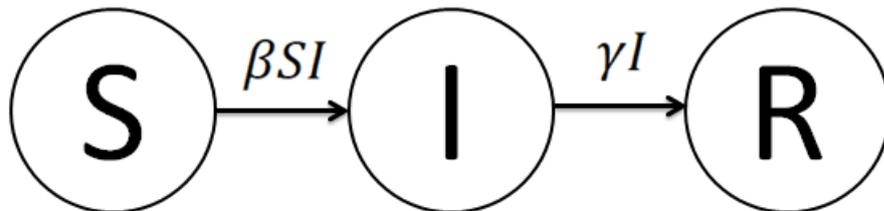


Рис. 3: Схема переходов в SIR-модели. S — восприимчивые индивидуумы, I — инфицированные, R — выбывшие

Восприимчивые индивидуумы при контакте с инфицированными с некоторой вероятностью могут заразиться и перейти в группу инфицированных. Таким образом, скорость перехода из группы восприимчивых в группу инфицированных будет зависеть от численности этих групп и некоторого коэффициента $\beta > 0$, учитывающего вероятность передачи заболевания и другие факторы.

Инфицированные индивидуумы болеют в течение некоторого времени, различного для каждого заболевания. В зависимости от исхода болезни, индивидуум либо выздоравливает, либо погибает, в обоих случаях переходя в группу выбывших индивидуумов. Скорость этого перехода будет зависеть от числа инфицированных и коэффициента $\gamma > 0$, являющегося величиной обратно пропорциональной средней продолжительности болезни. Таким образом, его можно интерпретировать как среднюю скорость выздоровления или гибели с момента заражения.

Попав в группу выбывших, индивидуум теряет способность заражать восприимчивых индивидуумов и больше не может переходить в другие группы. В общем случае для SIR-модели при рассмотрении ситуации с выздоровевшим больным это означает приобретение иммунитета, вследствие чего индивидуум уже не может стать восприимчивым к болезни, следовательно, не может быть вновь инфицированным. В случае летального исхода выбывший индивидуум, очевидно, также не может вновь стать восприимчивым. Для ВИЧ-инфекции выздоровление не характерно, и класс выбывших описывает только число индивидуумов, скончавшихся в результате болезни. Поэтому модификации SIR-модели, учитывающие потерю иммунитета с течением времени и таким образом позволяющие иммунным индивидуумам переходить в группу восприимчивых, не актуальны для рассматриваемого заболевания.

Получим уравнения, описывающие развитие эпидемии:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t), \end{cases} \quad (1)$$

$$S(t) + I(t) + R(t) = N = \text{const} > 0 \quad \forall t. \quad (2)$$

Начальные условия

$$S(t_0) = S_0 > 0, \quad I(t_0) = I_0 > 0, \quad R(t_0) = R_0 \geq 0.$$

Рассматриваемая система дифференциальных уравнений является нелинейной и не разрешима аналитически. Для ее решения далее будут использоваться численные методы решения систем дифференциальных уравнений.

2.1.1 Момент максимального числа инфицированных индивидуумов

Для SIR-модели условием начала эпидемии является возрастание числа инфицированных, т. е. положительная скорость изменения $I(t)$. В некоторый момент времени t_{\max} скорость изменения $I(t)$ становится нулевой и далее начинает снижаться. Таким образом, момент времени t_{\max} является моментом, в который число инфицированных достигает максимума (рис. 4).

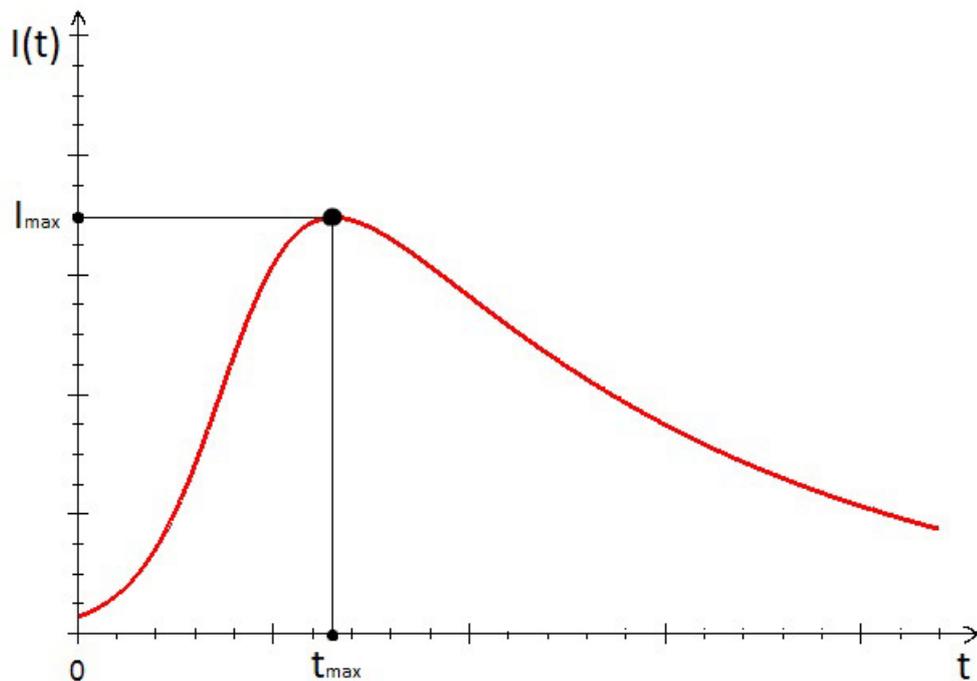


Рис. 4: Пик эпидемии для некоторой зависимости $I(t)$

Определение момента наибольшего числа инфицированных является важной задачей при планировании борьбы с заболеванием. Важно знать, в какой момент и в каком количестве будут требоваться необходимые лекарства.

Также решение задачи определения момента t_{\max} может быть полезно при применении SIR-модели в моделировании спроса на товар. В таком случае t_{\max} будет обозначать момент, начиная с которого пользователи начнут терять интерес к рассматриваемому товару. Знание этого момента позволяет определить целесообразность производства и оптимизировать расход ресурсов.

Момент t_{\max} не трудно определить численно. В этой работе же рассматривается именно аналитическое вычисление времени пика и определение его зависимости от параметров модели.

2.1.2 Выявление зависимостей и анализ SIR-модели

Рассмотрим SIR-модель. Не умаляя общности при t_0 считаем $R_0 = 0$. Из этого следует, что $S_0 + I_0 = N$.

Внутри нее можно выявить зависимости $R(S(t))$ и $I(S(t))$. Для этого поделим первое уравнение системы на третье и решим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными относительно S и R :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{S} &= -\frac{\beta}{\gamma}R, \\ \int_{t_0}^t \frac{dS}{S} &= -\frac{\beta}{\gamma} \int_{t_0}^t dR, \\ \ln S(t)|_{t_0}^t &= -\frac{\beta}{\gamma}(R(t) - R(t_0)).\end{aligned}$$

Таким образом, получаем искомую формулу зависимости $R(S(t))$:

$$R(t) = R(t_0) - \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S(t)}{S_0}.$$

Из $S+I+R = N$ и полученной выше зависимости найдем зависимость $I(S(t))$:

$$I(t) = N - S(t) - R(t_0) + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S}{S_0} = \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S(t)}{S(t_0)} - S(t) + I_0 + S_0.$$

Подставим полученную зависимость $I(S)$ в первое уравнение системы

(1), при этом учтём, что в любой момент времени t выполняется (2).

$$\dot{S} = -\beta \left(\frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S}{S_0} - S + N \right) S.$$

Получим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными относительно S и t , решим задачу Коши при начальных условиях $t = t_0, S = S_0, I = I_0, R = R_0 = 0$:

$$t - t_0 = \int_{S_0}^{S(t)} \frac{d\eta}{-\beta\eta \left(\frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{\eta}{S_0} - \eta + N \right)}.$$

Для SIR-модели условием начала эпидемии является возрастание числа инфицированных, т. е. положительная скорость изменения \dot{I} . Из неравенства $\beta IS - \gamma I > 0$ получаем значение, при котором число инфицированных будет возрастать:

$$S(t) > \frac{\gamma}{\beta}.$$

Эпидемия заканчивается при переходе $S(t)$ через γ/β в некоторый момент времени t_{\max} , т. е. число инфицированных в этой точке начнёт уменьшаться. Таким образом, момент времени t_{\max} является моментом, в который число инфицированных достигает максимума. С помощью полученной зависимости $S(t)$ найдем момент времени t_{\max} . Верхний предел интеграла является функцией от t . В момент времени $t = t_{\max}$ функция равна γ/β . При этом нижний предел $S_0 > \gamma/\beta$.

$$t_{\max} - t_0 = \int_{S_0}^{\gamma/\beta} \frac{d\eta}{-\beta(N - \eta + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{\eta}{S_0})\eta}.$$

Поменяем местами верхний и нижний пределы интегрирования:

$$t_{\max} - t_0 = \frac{1}{\beta} \int_{\gamma/\beta}^{S_0} \frac{d\eta}{(N - \eta + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{\eta}{S_0})\eta}.$$

Таким образом, получаем момент наибольшего числа инфицированных в виде некоторой функции $f(\beta, \gamma, S_0, N, t_0)$.

2.2 Учет рождаемости и смертности в SIR-модели

Для предсказания эпидемиологической ситуации мы будем рассматривать течение эпидемии для достаточно продолжительного периода времени, что влечёт за собой необходимость в учёте дополнительных факторов. Одним из таких факторов является демографическая ситуация в стране: происходит смена поколений, влияющая на численность той или иной группы индивидуумов в математических моделях. Таким образом, для улучшения качества модели следует учесть такие показатели, как рождаемость и смертность. При учёте таких факторов необходимо иметь представление об особенностях передачи заболевания.

Для ВИЧ-инфекции, в отличие от многих болезней, характерен вертикальный механизм передачи: у инфицированных матерей с некоторой вероятностью рождаются уже инфицированные дети. Таким образом, в группу восприимчивых приток индивидуумов будет происходить и за счёт восприимчивых, и за счёт некоторой доли инфицированных. Приток и отток в группе выбывших индивидуумов для ВИЧ-инфекции не происходит, т. к. для данного заболевания эта группа характеризует численность умерших от болезни индивидуумов. Добавляемый же в рассмотрение отток из двух других групп должен учитывать гибель людей от всех остальных факторов.

Добавим учёт рождаемости и смертности в рассматриваемую SIR-модель (рис. 5).

Помимо коэффициентов β и γ в новой модели присутствуют также следующие коэффициенты:

- $\alpha > 0$ - коэффициент рождаемости в стране (среднее значение числа новорожденных в год на одного индивидуума),
- $\mu > 0$ - коэффициент смертности (среднее значение числа умерших на одного индивидуума).
- $\varphi > 0$ - вероятность рождения здорового ребенка. По статистике $\varphi \approx 0,7$ [12].

Для рассмотрения эпидемиологической ситуации в России возьмем среднее значение этих коэффициентов за последние 10 лет: $\alpha = 0,01272$, $\mu = 0,01344$.

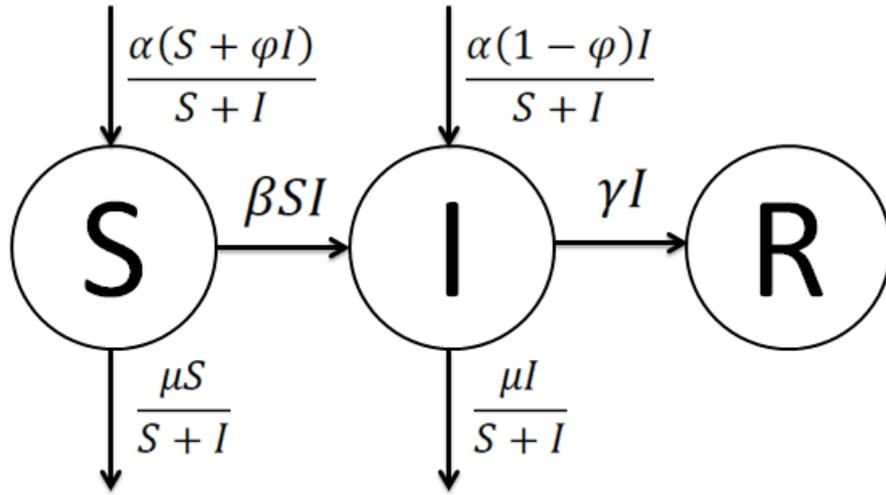


Рис. 5: Схема переходов в SIR-модели с учетом рождаемости и смертности

Получаем следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \frac{\alpha(S(t) + \varphi I(t)) - \mu S(t)}{S(t) + I(t)}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t) + \frac{\alpha(1 - \varphi)I(t) - \mu I(t)}{S(t) + I(t)}, \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t). \end{cases}$$

$$S(t_0) = S_0 > 0, I(t_0) = I_0 > 0, R(t_0) = R_0 \geq 0.$$

Заметим, что в полученной модели общее число индивидуумов не является постоянной величиной, т. к. скорость изменения общей численности не нулевая и равна

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \mu.$$

В зависимости от значений α и μ численность индивидуумов может как снижаться, так и увеличиваться. В случае взятых нами коэффициентов разность α и μ является отрицательным числом, следовательно, общая численность населения в рассматриваемой нами задаче будет уменьшаться.

ся пропорционально сумме восприимчивых и инфицированных индивидумов, т. е. в случае ВИЧ-инфекции числу живых.

Для данной модели условие начала эпидемии, т. е. возрастания числа инфицированных, в начальный момент времени, исходя из неравенства $\dot{I} > 0$, выглядит следующим образом:

$$S_0 > \frac{\gamma + \mu + \alpha(\varphi - 1)}{\beta}.$$

Глава 3. Получение параметров модели без учета ошибки статистических данных

3.1 Анализ коэффициентов для ВИЧ-инфекции

Для качественной оценки эпидемиологической ситуации необходимо иметь достаточно точно оцененные параметры рассматриваемой модели. Для их поиска используются статистические данные по заболеванию. В SIR-модели нас интересуют коэффициенты β и γ .

Коэффициент γ , как было сказано ранее, учитывает длительность болезни, являясь обратной ей величиной. Оценим допустимые границы этой величины

Длительность жизни больных ВИЧ-инфекцией достаточно сильно варьируется, завися от множества факторов: возраст, образ жизни, эмоциональное состояние, район проживания, хронические заболевания в анамнезе и т. д. Средняя продолжительность жизни составляет около 9–11 лет с момента заражения. При отказе от лечения и требуемого режима длительность жизни сокращается до 2–5 лет. Также известны случаи, когда люди проживали с вирусом достаточно продолжительное время — более 40 лет с момента заражения.

Коэффициент β учитывает вероятность заражения, и является величиной, пропорциональной $1/N$.

Для того, чтобы рассматривать доли от общего числа индивидуумов, возьмем $N = 1$. Таким образом, каждая из величин будет соответствовать не численности группы, а ее доле от общей численности.

3.2 Анализ коэффициентов для ВИЧ-инфекции

3.2.1 Постановка задачи

Для получения коэффициентов модели по ряду измерений решим следующую задачу.

Пусть k — число имеющихся измерений количества заболевающих ВИЧ-инфекцией в России по годам. Таким образом, имеем k значений $I_1, I_2, \dots, I_i, \dots, I_k$.

Рассмотрим SIR-модель. При различных значениях β, γ, I_0 система будет иметь разные решения. Необходимо подобрать такие значения этих параметров, чтобы ошибка в полученном решении при сравнении с реальными статистическими данными была минимальной, т. е. чтобы

$$\sum_{i=1}^k [I(t_i) - I_i]^2 \rightarrow 0,$$

где $I(t_i)$ — решение системы для $I(t)$ при фиксированных β, γ, I_0 .

Исходя из пункта 2.2, возьмём следующие интервалы значений коэффициентов, в которых будем искать оптимальные значения:

$$\beta \in [0,1; 3], \gamma \in [0,05; 1].$$

В качестве I_i возьмем данные за 2008–2017 года.

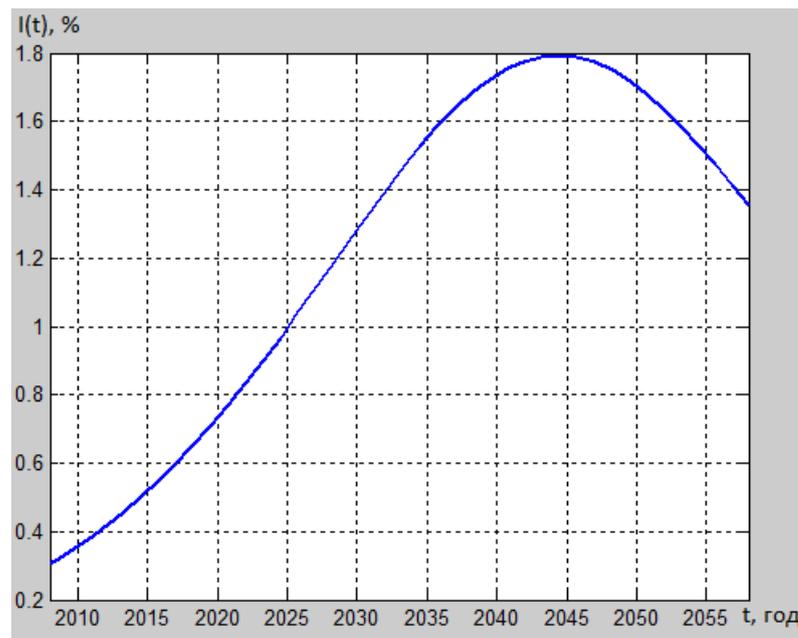


Рис. 6: Прогноз числа инфицированных при полученных коэффициентах β, γ

Методом прохождения по сетке значений β, γ и I_0 , решая соответствующие им системы в среде Python с помощью функции `odeint`, численно находящей решение системы дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты 4-го и 5-го порядка, было получено приближенное значение

для имеющихся данных:

$$\beta = 0,47, \gamma = 0,39.$$

I_{\max} при данных значениях получился приблизительно равным 0,0179, т.е. максимальное число заболевающих будет составлять примерно 1,79% от общего числа индивидуумов в 2044 году (рис. 6). При переводе в абсолютное значение индивидуумов — примерно 2 562 тысячи человек.

3.2.2 Приближение полученных результатов

Полученные значения оценены достаточно грубо, и нуждаются в более точном приближении с помощью методов поиска локального минимума.

Для получения более точных значений используем метод из [14].

Будем рассматривать только первые два уравнения системы. Запишем систему в виде:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta IS = f_1(S, I, \beta, \gamma), \\ \dot{I} = \beta IS - \gamma I = f_2(S, I, \beta, \gamma). \end{cases}$$

Начальные данные:

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0.$$

Перейдем к следующим обозначениям:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -k_1 x_1 x_2 = f_1(x_1, x_2, k_1, k_2), \\ \dot{x}_2 = k_1 x_1 x_2 - k_2 x_2 = f_2(x_1, x_2, k_1, k_2). \end{cases}$$

В основе этого метода лежит минимизация функции

$$\Phi(k_1, k_2) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{10} (x_2(t_i, k_1, k_2) - x_{2i})^2$$

Частные производные $y_{jr}(t) = \frac{\partial x_j(t, k_1, k_2)}{\partial k_r}$, $j = 1, 2$; $r = 1, 2$, удовле-

творяют задаче Коши

$$\frac{dy_{jr}}{dt} = \frac{\partial f_j}{\partial k_r} + \sum_{p=1}^2 \frac{\partial f_j}{\partial x_p} y_{pr},$$

$$y_{jr}(0) = 0, \quad j = 1, 2; \quad r = 1, 2.$$

Получим:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_{11}}{dt} = \frac{\partial f_1}{\partial k_1} + \frac{\partial f_1}{\partial x_1} y_{11} + \frac{\partial f_1}{\partial x_2} y_{21} = x_1 x_2 - k_1 x_2 y_{11} - k_1 x_1 y_{21}, \\ \frac{dy_{12}}{dt} = \frac{\partial f_1}{\partial k_2} + \frac{\partial f_1}{\partial x_1} y_{12} + \frac{\partial f_1}{\partial x_2} y_{22} = -k_1 x_2 y_{12} - k_1 x_1 y_{22}, \\ \frac{dy_{21}}{dt} = \frac{\partial f_2}{\partial k_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_1} y_{11} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} y_{21} = x_1 x_2 + k_1 x_2 y_{11} + (k_1 x_1 - k_2) y_{21}, \\ \frac{dy_{22}}{dt} = \frac{\partial f_2}{\partial k_2} + \frac{\partial f_2}{\partial x_1} y_{12} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} y_{22} = -x_2 + k_1 x_2 y_{12} + (k_1 x_1 - k_2) y_{22}. \end{array} \right.$$

Вернемся к исходным обозначениям, получим систему

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_{11}}{dt} = -IS - \beta I y_{11} - \beta S y_{21}, \\ \frac{dy_{12}}{dt} = -\beta I y_{12} - \beta S y_{22}, \\ \frac{dy_{21}}{dt} = IS + \beta I y_{11} + (\beta S - \gamma) y_{21}, \\ \frac{dy_{22}}{dt} = -I + \beta I y_{12} + (\beta S - \gamma) y_{22}. \end{array} \right.$$

$$y_{11}(0) = y_{12}(0) = y_{21}(0) = y_{22}(0) = 0.$$

Градиентные уравнения имеют вид:

$$\frac{d\beta}{d\tau} = \frac{\partial \Phi(\beta, \gamma)}{\partial \beta} = - \sum_{i=1}^{10} (I(t_i, \beta, \gamma) - I_i) y_{11}(t_i),$$

$$\frac{d\gamma}{d\tau} = \frac{\partial \Phi(\beta, \gamma)}{\partial \gamma} = - \sum_{i=1}^{10} (I(t_i, \beta, \gamma) - I_i) y_{12}(t_i).$$

В качестве начальных данных используем полученное ранее прибли-

жение:

$$\beta(0) = 0,47, \quad \gamma(0) = 0,39.$$

Решение задачи Коши для системы приближается к некоторому локальному минимуму, в котором β и γ принимают оптимальные значения (рис. 7).

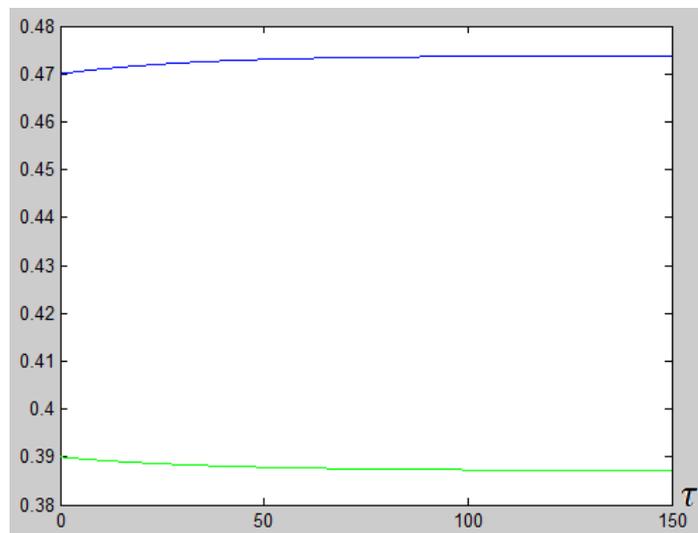


Рис. 7: Решение задачи Коши для найденного приближения: синий — β , зеленый — γ

Для разных начальных условий решение может сходиться к разным локальным минимумам (рис. 8). Поэтому предварительный поиск приближенного глобального минимума, проведенный в предыдущем пункте, также необходим.

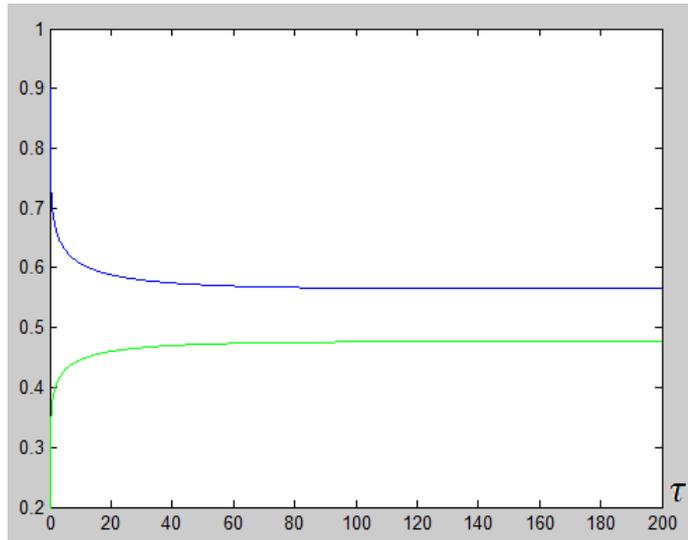


Рис. 8: Решение задачи Коши для других начальных данных ($\beta = 0,9$, $\gamma = 0,2$).

В результате получим более точное значение коэффициентов β и γ для дальнейшего использования в модели:

$$\beta = 0,4737, \quad \gamma = 0,3871.$$

3.3 Получение коэффициентов для SIR-модели с учётом рождаемости и смертности

Рассмотрим вновь модель с учётом рождаемости и смертности:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \frac{\alpha(S(t) + \varphi I(t)) - \mu S(t)}{S(t) + I(t)}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t) + \frac{\alpha(1 - \varphi)I(t) - \mu I(t)}{S(t) + I(t)}, \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t). \end{cases}$$

$$S(t_0) = S_0 > 0, I(t_0) = I_0 > 0, R(t_0) = R_0 \geq 0.$$

Так как коэффициенты α и μ были заданы постоянными, для данной модели задача по-прежнему состоит в поиске двух коэффициентов β и γ , но для другой системы, т. е. данная задача аналогична задаче, рассмотренной в пункте 3.2.1.

Методом перебора значений β и γ и решения соответствующих им

систем в среде Python с помощью функции `odeint`, численно решающей системы дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты 4-го и 5-го порядка, было получено приближенное значение для имеющихся данных и значений коэффициентов α и μ :

$$\beta = 0,38, \quad \gamma = 0,29.$$

Результаты численного моделирования с учётом рождаемости и смертности можно видеть на рис. 9. Для данной модели максимальное число инфицированных достигает 2,25% от начального числа населения в 2049 году, в абсолютном значении — примерно 3 464 тысячи человек.

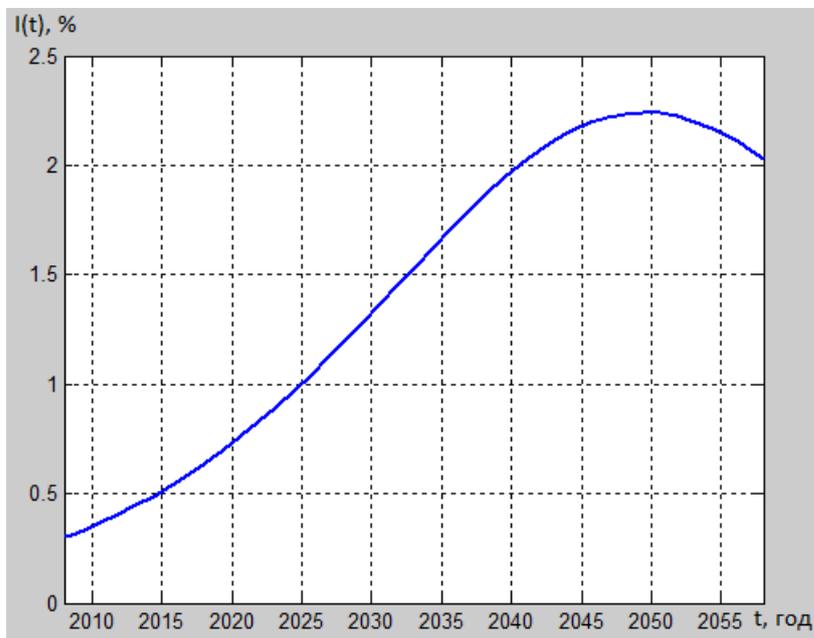


Рис. 9: Прогноз числа инфицированных индивидуумов для полученных значений β и γ в модели с учётом рождаемости и смертности

3.4 Анализ полученных результатов

Из значения коэффициента γ следует, что средняя продолжительность болезни, т. е. время от момента заражения до смерти, для рассматриваемых в статистике индивидуумов равна примерно 2,5–3,5 лет. Такое низкое значение продолжительности болезни характерно в основном для индивидуумов, игнорирующих возможность лечения, из чего можно сде-

лать вывод, что ВИЧ-инфекция в России распространена в основном для маргинальных групп населения.

Учёт рождаемости и смертности даёт более продолжительное значение длительности болезни, а также большее максимальное значение числа инфицированных в более позднее время, но коэффициент β , который учитывает вероятность заражения, снижается. Продолжительность болезни в 3,5 года для модели с учетом рождаемости и смертности является более близкой к существующей статистике, чем 2,5 для классической модели. Таким образом, можно сделать вывод, что модифицированная модель является более качественной.

Глава 4. Прогнозирование с учетом ошибки статистических данных

4.1 Учёт ошибки статистических данных

Исходя из анализа статистических данных, можно сделать предположение, что для каждого из рассматриваемых 10 моментов времени действительное значение числа инфицированных I_i^* должно лежать в промежутке $I_i \leq I_i^* \leq I_i \cdot 1,33$, где I_i — соответствующие статистические величины (рис. 10).

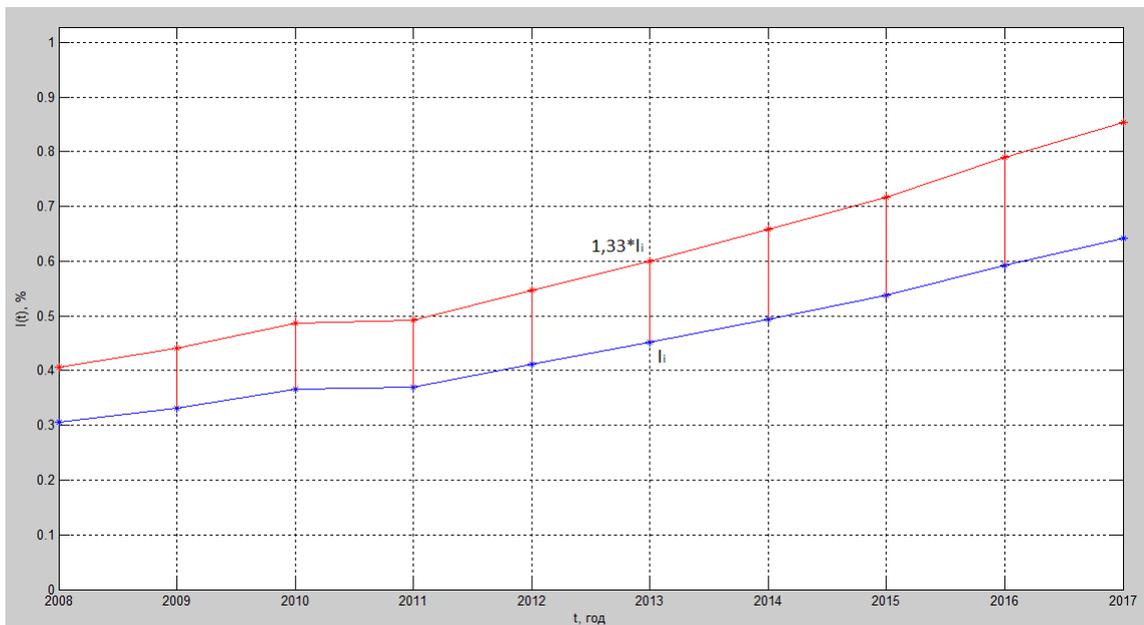


Рис. 10: Диапазон значений с учётом ошибки статистических данных

Принимая во внимание данную поправку, можно применить следующие методы.

4.1.1 Разбиение на сетку

Каждый промежуток $[I_i; I_i \cdot 1,33]$ делится на m равных интервалов, и для поиска коэффициентов берется какое-либо значение, принадлежащее одному из интервалов, например, среднее значение интервала.

Перебрав все возможные m^k вариантов, можно оценить наиболее благоприятную и неблагоприятную ситуации течения эпидемии. Однако такой

метод требует численного решения системы дифференциальных уравнений на каждом из m^k шагов, в случае нашей статистики — m^{10} , что в случае малого m выходит недостаточно подробно для рассмотрения возможных вариантов, а в случае больших значений m — неприемлемо затратно по временным ресурсам.

4.1.2 Метод Монте-Карло

Суть метода Монте-Карло заключается в моделировании процесса при помощи генерации случайных величин.

Будем брать случайные значения из промежутков $[I_i, I_i \cdot 1,33]$ для каждого момента времени t_i и искать наиболее оптимальные β и γ для данных значений.

Таким образом можно оценить множество возможных ситуаций, определяя максимальное число инфицированных и момент максимального числа для каждого случая.

Метод Монте-Карло так же, как и метод разбиения на интервалы, требует численного решения системы дифференциальных уравнений на каждом из шагов. Мы можем контролировать количество итераций для получения оптимальной точности при приемлемых затратах времени. При этом преимуществом метода Монте-Карло будет более разнообразное и реалистичное множество возможных значений по сравнению с методом разбиения на сетку, где в каждый момент времени может рассматриваться только m заранее заданных значений.

Таким образом, мы анализируем множество ситуаций, зависящих от точности статистических данных в разные моменты времени.

4.2 Моделирование и анализ полученных результатов

4.2.1 Классическая SIR-модель

В среде Python был реализован следующий алгоритм:

1. Число итераций для метода Монте-Карло было задано равным 10000.

2. На каждой из 10000 итераций моделировался случайный набор значений для 10 лет, значение для i -го года принадлежит промежутку $[I_i; I_i \cdot 1,33]$.
3. Для каждого полученного набора проводился поиск оптимальных β и γ .
4. Для полученных β и γ было произведено численное моделирование на 80 лет, получено максимальное значение числа заболевающих для каждой ситуации.
5. Среди полученных результатов выбраны ситуации с наибольшим и наименьшим значением I_{\max} . Также смоделирован прогноз, построенный для верхних точек интервала, т. е. для значений, равных $I_i \cdot 1,33$ для каждого года.

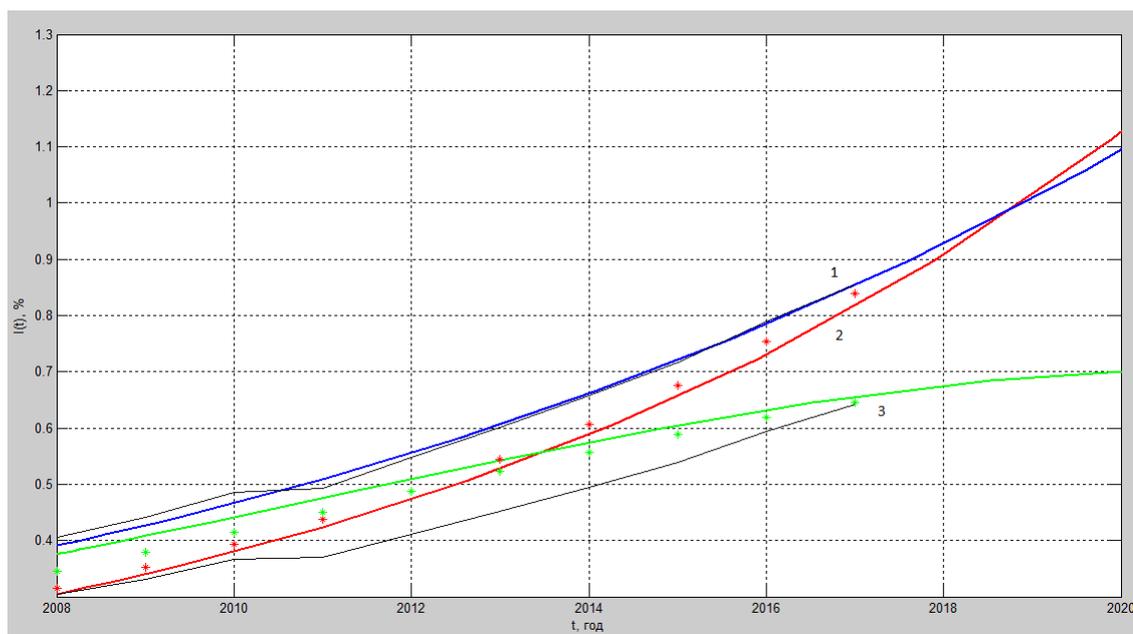


Рис. 11: Построение прогнозов методом Монте-Карло: 1 — наихудший прогноз, 2 — прогноз по верхним точкам, 3 — наилучший прогноз

На рис. 11 черными линиями обозначены границы интервалов. Красные точки — точки, по которым был построен наихудший прогноз, т. е. прогноз с наибольшим I_{\max} . Зеленые точки — точки, по которым был построен наилучший прогноз. Интегральные кривые для наихудшего и наилучшего

прогноза — красная и зеленая соответственно. Синяя кривая — прогноз по верхним точкам интервалов.

На рис. 12 видны пики числа заболевающих для полученных прогнозов. Можно видеть, что пик при наилучшем прогнозе уже достигнут, и эпидемия уже идет на спад. Для наихудшего прогноза пик достигается в конце 2060-х годов и составляет около 3,25% населения. Максимальное число заболевающих для прогноза по верхним точкам составляет около 5% населения.

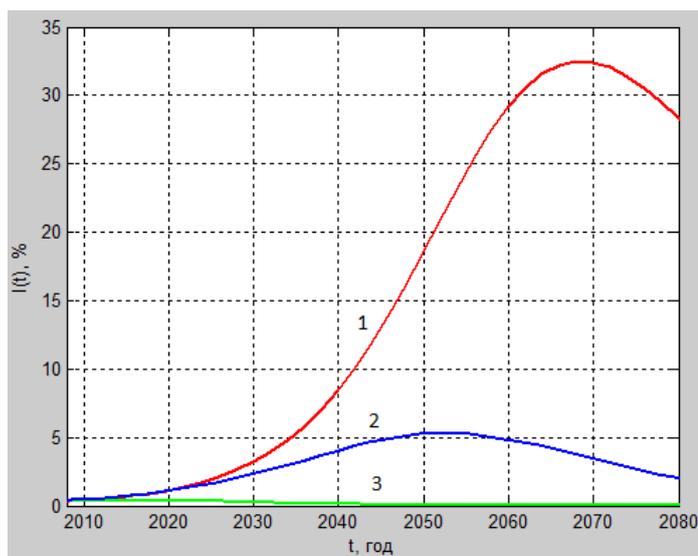


Рис. 12: Максимальное число инфицированных индивидуумов для рассматриваемых прогнозов

Значения величин для наилучшего и наихудшего прогнозов приведены в табл. 3.

Таблица 3: Значения величин для полученных прогнозов для классической SIR-модели

Прогноз	β	γ	I_0	I_{\max}
Наилучший	1.07	0.98	0.003752	0.007079
Наихудший	0.16	0.05	0.003052	0.324886

Значение максимального числа инфицированных для наихудшего случая достигает огромного значения, но прежде, чем делать выводы о при-

ближающейся эпидемической катастрофе, необходимо иметь в виду следующее. Как можно видеть на рис. 11, для построения наихудшего прогноза были взяты такие точки из промежутков, что каждая последующая сильнее приближается к верхней границе интервала, которому принадлежит, чем предыдущая. Если рассматривать такую ситуацию в реальной жизни, это можно интерпретировать как постепенное ухудшение статистических данных по количеству инфицированных, причём достаточно значительное. Т. е. такая ситуация возможна только в том случае, если качество диагностики становилось хуже в последние годы, что маловероятно в связи с постоянным развитием медицинских технологий и исследований.

Наилучший прогноз же строится по последовательности точек, интерпретирующейся как улучшение статистических данных в последние годы вплоть до 100% точности. Такой вариант в целом имеет место быть так же, как и предыдущий, но оба они маловероятны.

Также следует отметить, что причиной значительного различия в результатах для лучшего и худшего случая является большая разница в значении параметра γ : худший случай рассматривает ситуацию, при которой продолжительность болезни максимальна и равна 20 годам, лучший же — обратную ситуацию с наименьшей продолжительностью болезни, равную приблизительно 1 году.

4.2.2 SIR-модель с учетом рождаемости и смертности

Аналогичные действия выполним, учитывая рождаемость и смертность (рис. 13).

Значения величин для наилучшего и наихудшего прогнозов приведены в табл. 4.

Таблица 4: Значения величин для полученных прогнозов для модели с учетом рождаемости и смертности

Прогноз	β	γ	I_0	I_{\max}
Наилучший	1.09	0.98	0.003452	0.00702
Наихудший	0.17	0.05	0.003152	0.27239

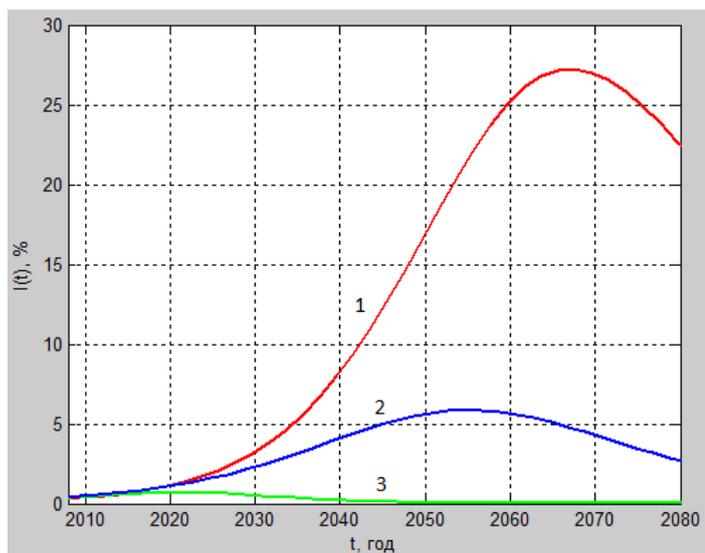


Рис. 13: Число инфицированных индивидуумов для модели с учётом рождаемости и смертности. 1 — лучший прогноз, 2 — прогноз по верхним точкам, 3 — худший прогноз

Модель	I_{\max} (лучший)	I_{\max} (худший)	I_{\max} (верхние точки)
Без учета рождаемости и смертности	0.007079	0.324886	0.05305
С учетом рождаемости и смертности	0.007022	0.27239	0.0585

4.2.3 Сравнение результатов для двух моделей

На рис. 14, рис. 15 и в табл. 5 можно сравнить течение эпидемии для двух рассмотренных моделей.

Можем видеть, что для модели с учётом рождаемости и смертности прогноз показывает большее максимальное число инфицированных в случаях лучшего и среднего прогнозов, а также для прогноза по изначальным статистическим данным. С другой стороны, прогноз для худшего случая показывает меньшее число инфицированных.

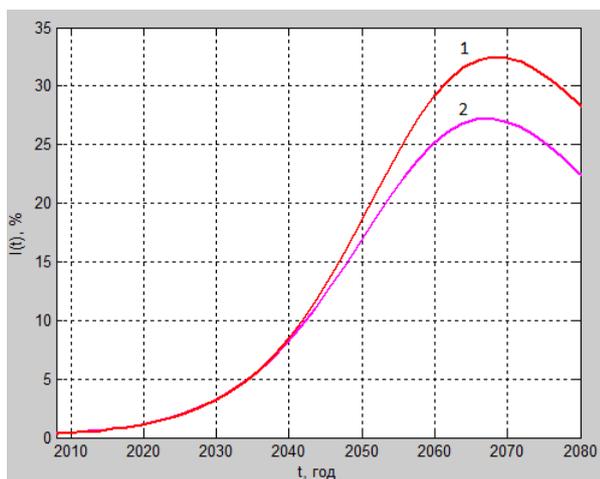


Рис. 14: Худшие прогнозы для классической модели (1) и модели с учётом рождаемости и смертности (2)

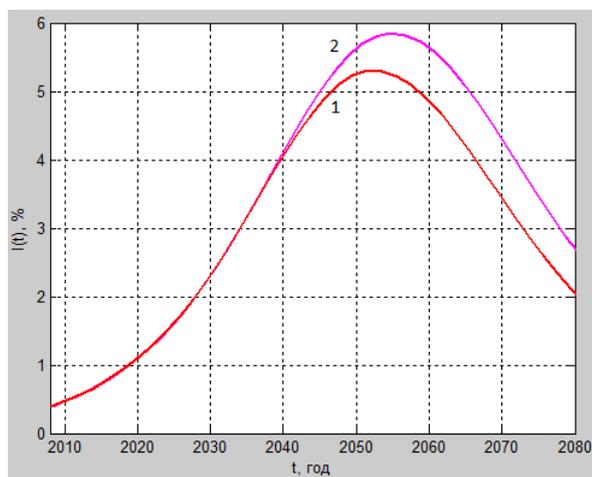


Рис. 15: Прогнозы по верхним точкам для классической модели (1) и модели с учётом рождаемости и смертности (2)

Моменты пика эпидемии для обеих моделей разные, но при этом находятся достаточно близко друг к другу. В случае прогнозов по верхним точкам для модели с учетом рождаемости и смертности характерно более позднее время пика эпидемии — в 2054 году. Для классической SIR-модели он достигается в 2053. В случае худших прогнозов пики достигаются в 2067 г. (модель с учетом рождаемости и смертности) и 2068 г. (классическая модель).

Глава 5. Рассмотрение противоэпидемических мер

Неблагоприятные прогнозы развития эпидемии влекут за собой необходимость контроля процесса ее протекания. Таковую функцию может на себя брать государство, выделяя средства на противоэпидемические меры. Также на ход эпидемии могут влиять сами граждане, стимулируя изменением своего поведения снижение распространения инфекции.

Рассмотрим некоторые противоэпидемические меры и их применимость к ВИЧ-инфекции.

5.1 Методы контроля эпидемии

Одними из самых распространенных способов контроля эпидемий являются [4] [8]:

1. вакцинация,
2. дезинфекция, уборка помещений,
3. интерферонопрофилактика,
4. введение карантина,
5. химиопрофилактика,
6. изоляция больных.

Для модели с вакцинацией характерен искусственный перевод индивидуумов из группы восприимчивых в группу невосприимчивых благодаря приобретению иммунитета к рассматриваемому заболеванию (рис. 16).

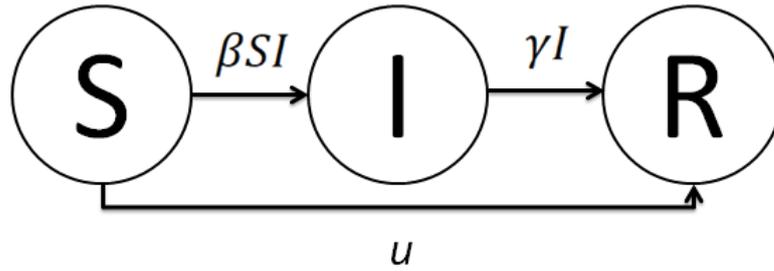


Рис. 16: Схема переходов в модели с вакцинацией

Сама модель представляет из себя систему из трёх дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) - u, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) + u, \end{cases}$$

Однако в настоящий момент такая модель не может применяться к ВИЧ-инфекции вследствие отсутствия вакцины от заболевания.

Уборка помещений и дезинфекция в общем случае влияют на коэффициент β , снижая его значение и уменьшая вероятность заражения. Этот метод применим в основном для заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем. Для ВИЧ-инфекции подобный метод борьбы проявляется, например, в обработке медицинских инструментов.

Интерферонопрофилактика в SIR-модели влечет за собой снижение коэффициента β почти до нуля вследствие разрушения гена вируса. Мнения врачей относительно ее применения при ВИЧ-инфекции расходятся. Известны случаи, когда самочувствие больных, принимающих иммуностимуляторы, становилось значительно лучше, однако полностью заболевание при этом не излечивается. Другой недостаток интерферонопрофилактики состоит в высокой стоимости интерферона, поэтому этот метод обычно используется для индивидуальной защиты, не применяясь массово.

Введение карантина — противоэпидемический метод, при котором восприимчивые индивидуумы изолируются во избежание их заражения

(рис. 17). Подобный метод может быть оптимальным для краткосрочных респираторных заболеваний, таких как грипп, при эпидемии которого карантин вводится в детских учреждениях. Однако для таких длительных и передающихся другими путями заболеваний, как ВИЧ-инфекция, данный метод в применении на практике очень трудно реализуем.

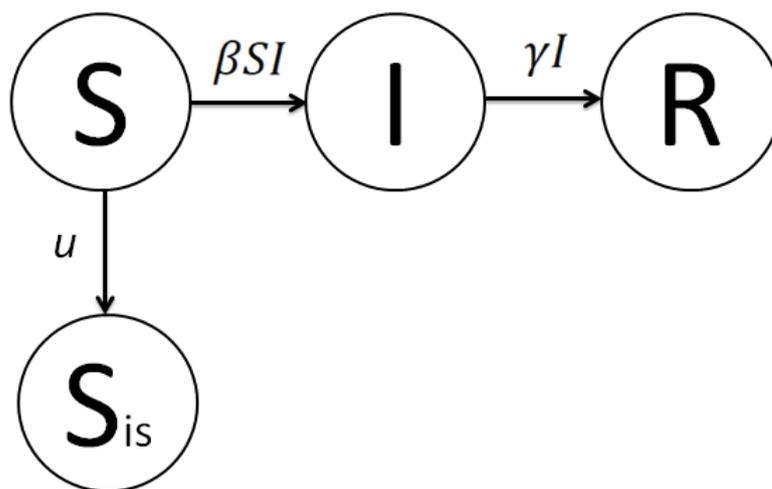


Рис. 17: Схема переходов в модели с введением карантина

Далее рассмотрим два наиболее реализуемых и применяемых способа борьбы с ВИЧ-инфекцией.

5.1.1 Химиопрофилактика

Химиопрофилактика в общем случае представляет из себя предотвращение развития заболевания на ранних сроках с момента инфицирования. В случае ВИЧ-инфекции существует две области применения химиопрофилактики.

1. Химиопрофилактика парентерального и полового заражения. Такие методы разработаны в основном для проведения профилактики у медицинских работников, потерпевших попадание инфицированной крови на слизистую оболочку или получивших травмы инструментом, контаминированным ВИЧ. Доказана эффективность применения АЗТ, благодаря которому риск заражения снижается значительно.

но снижается. Начало химиопрофилактики считается нецелесообразным, если с момента заражения прошло более 72 часов. Она также может применяться при заражениях половым путем или при переливании крови, зараженной ВИЧ.

2. Снижение вероятности рождения больного ребенка у инфицированной ВИЧ матери. Данный метод профилактики в среднем снижает риск заражения при вертикальном механизме передачи до 8% [10].

Рассмотрим влияние второго способа применения химиопрофилактики на течение эпидемии ВИЧ-инфекции. В модели с учетом рождаемости и смертности проведение подобных профилактических мер влечет за собой увеличение коэффициента φ , характеризующего вероятность рождения здорового ребенка у ВИЧ-инфицированной матери.

При увеличении коэффициента до $\varphi = 0,92$ получаем результаты для худшего прогноза (рис. 18) и прогноза по верхним точкам (рис. 19).

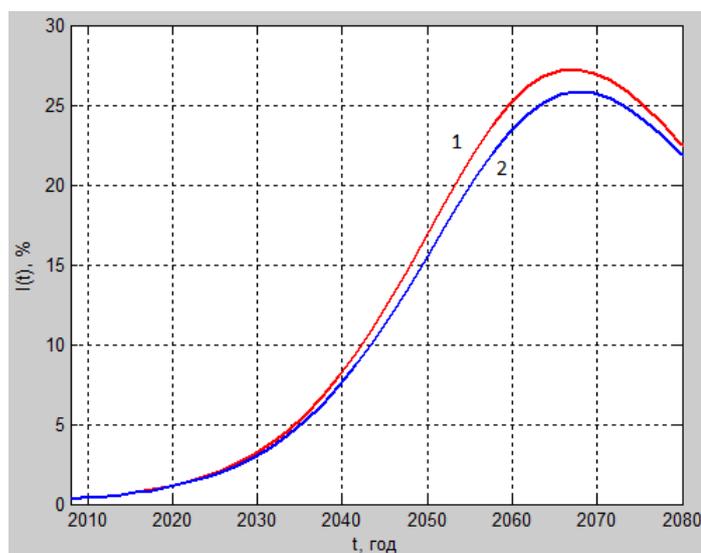


Рис. 18: Химиопрофилактика при худшем прогнозе: 1 — исходный прогноз, 2 — с применением химиопрофилактики

Можно видеть, что проведение химиопрофилактики для беременных ВИЧ-инфицированных женщин может в некоторой степени влиять на течение эпидемии. Однако следует заметить, что был рассмотрен идеальный случай, при котором каждая ВИЧ-инфицированная женщина полу-

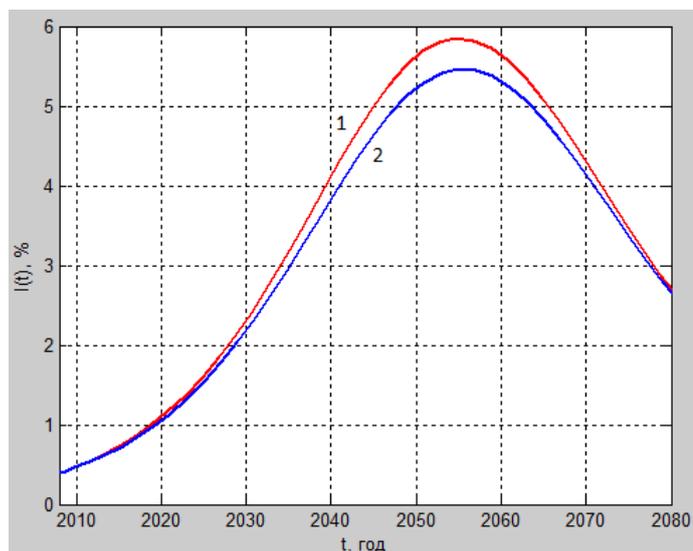


Рис. 19: Химиофилактика при прогнозе по верхним точкам: 1 — исходный прогноз, 2 — с применением химиофилактики

чает необходимое лечение. Осуществление этого достаточно проблематично вследствие недостаточной осведомленности инфицированных о своем статусе, среди маргинальных групп населения — недостаточной сознательности относительно здоровья ребенка, а также это требует определенных материальных средств.

5.1.2 Изоляция больных

Изоляция больных так же, как и введение карантина, подразумевает ограничение во взаимодействии восприимчивых и инфицированных индивидуумов. Однако в данном случае изолируются не восприимчивые, а инфицированные (рис. 20).

Модель с изоляцией больных будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t) - \omega I(t), \\ \frac{dI_{is}(t)}{dt} = \omega I(t) - \gamma I_{is}(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma(I(t) + I_{is}(t)), \end{cases}$$

где I_{is} — численность изолированных индивидуумов, а коэффициент ω будет означать вероятность перехода из группы инфицированных в группу изолированных.

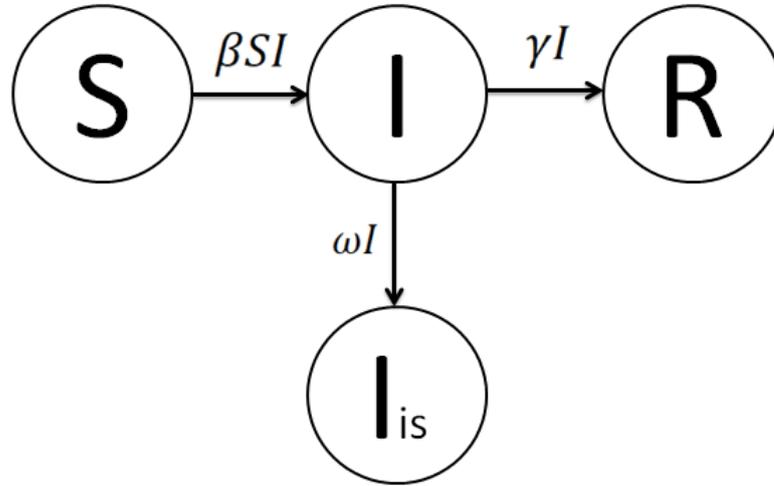


Рис. 20: Схема переходов в модели с изоляцией инфицированных

Для ВИЧ-инфекции актуальна следующая интерпретация изоляции. Часть инфицированных индивидуумов после диагностики заболевания меняет образ жизни, ограничивая себя в действиях, которые могут стать причиной заражения окружающих. Таким образом, они переходят в группу изолированных индивидуумов, не имеющих возможность распространять инфекцию. Здесь также можно учесть, что для данной группы коэффициент, характеризующий вероятность рождения здорового ребенка, будет выше вследствие применения химиопрофилактики, рассмотренной в предыдущем пункте.

Модель с изоляцией больных, химиопрофилактикой и учётом рождаемости и смертности будет представлять из себя следующую систему:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \frac{\alpha(S(t) + \varphi_2 I_{is}(t) + \varphi_1 I(t)) - \mu S(t)}{S(t) + I(t) + I_{is}(t)}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t) + \frac{\alpha(1 - \varphi_1)I(t) - \mu I(t)}{S(t) + I(t) + I_{is}(t)} - \omega I(t), \\ \frac{dI_{is}(t)}{dt} = \omega I(t) - \gamma I_{is}(t) + \frac{\alpha(1 - \varphi_2)I_{is}(t) - \mu I_{is}(t)}{S(t) + I(t) + I_{is}(t)}, \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma(I(t) + I_{is}(t)), \end{cases}$$

где φ_1, φ_2 — вероятности рождения здорового ребенка для группы инфицированных и группы изолированных соответственно.

Схема переходов для данной модели представлена на рис. 21.

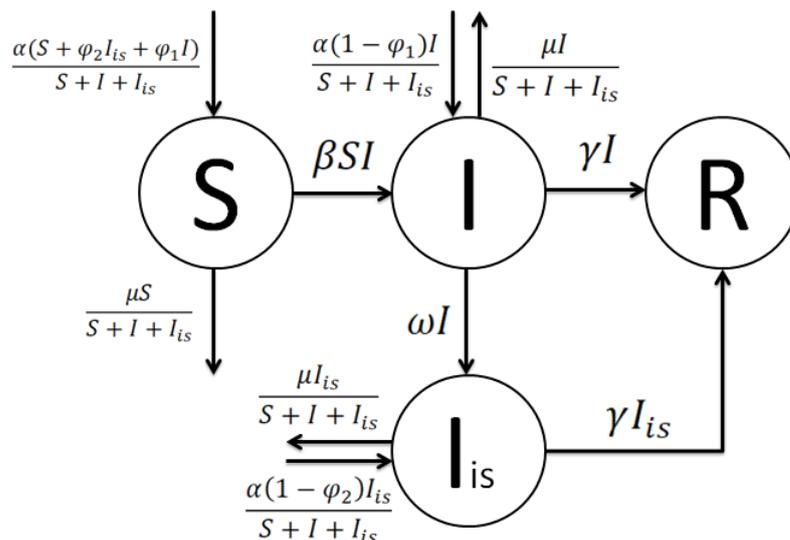


Рис. 21: Схема переходов для модели с изоляцией, химиопрофилактикой и учётом рождаемости и смертности

На рис. 22 и рис. 23 представлены графики наихудшего и среднего случая развития эпидемии при различных значениях ω .

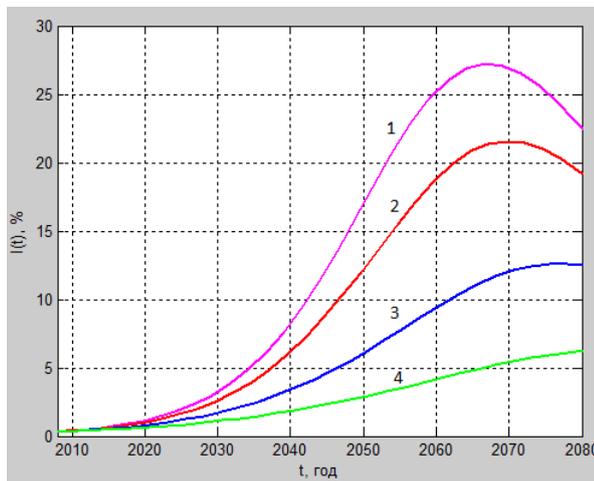


Рис. 22: Развитие эпидемии при разных значениях ω (худший прогноз): $\omega = 0, \omega = 0.01, \omega = 0.03, \omega = 0.05$

Можно видеть, что при введении противоэпидемиологических мер ситуация заметно улучшается даже для самых худших прогнозов.

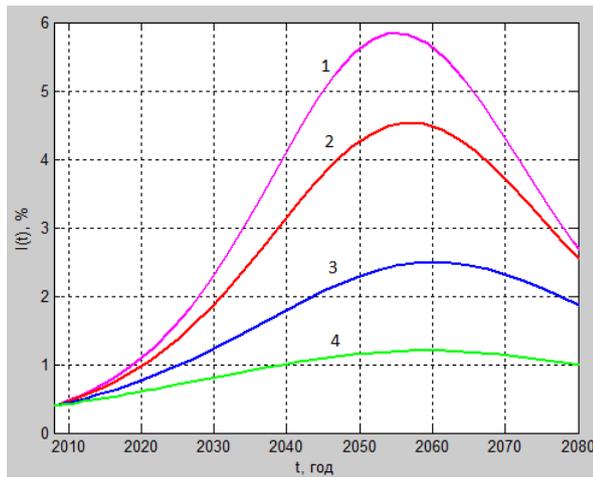


Рис. 23: Развитие эпидемии при разных значениях ω (прогноз по верхним точкам): $\omega = 0$, $\omega = 0.01$, $\omega = 0.03$, $\omega = 0.05$

Рассмотрим коэффициент ω , характеризующий вероятность перехода в группу изолированных. С помощью повышения этой вероятности можно положительно влиять на течение эпидемии. Основные факторы, от которых зависит эта величина — своевременная диагностика заболевания и сознательное поведение инфицированных индивидуумов, при котором они ограничивают себя в опасных для окружающих действиях.

Таким образом, влияние на качество диагностики, введение регулярных проверок на ВИЧ и положительное воздействие на поведение инфицированных индивидуумов могут стать ключом к эффективной борьбе с распространением заболевания.

Выводы

1. Одними из главных особенностей ВИЧ-инфекции, которые следует рассматривать при составлении математических моделей и прогнозировании, являются ее способы передачи и точность имеющихся статистических данных.
2. Проведя некоторые преобразования внутри SIR-модели, можно представить величину t_{\max} , обозначающую момент максимального числа инфицированных, в виде некоторой функции, зависящей от параметров $\beta, \gamma, S_0, N, t_0$.
3. В связи с большой продолжительностью ВИЧ-инфекции возникает необходимость рассматривать смену поколений с помощью добавления в математическую модель учета рождаемости и смертности. В модели также следует учитывать вертикальный способ передачи инфекции. Такая модель является более качественной для анализа эпидемиологической ситуации.
4. При составлении прогнозов, зависящих от качества статистических данных, можно получить большой разброс в результатах в связи с рассмотрением двух крайних случаев точности данных и продолжительности болезни.
5. Одним из самых эффективных способов борьбы с распространением эпидемии может стать влияние на поведение инфицированных индивидуумов, а также своевременная диагностика заболевания.

Заключение

Подведем итог проделанной работы.

1. В результате анализа SIR-модели распространения заболевания получена формула нахождения момента максимального числа инфицированных индивидуумов, который является важной величиной в прогнозе не только эпидемиологических, но и экономических процессов.
2. Классическая SIR-модель была дополнена учетом рождаемости и смертности с принятыми во внимание особенностями распространения эпидемии вертикальным способом передачи.
3. Для классической SIR-модели и модели с учетом рождаемости и смертности были найдены параметры системы по имеющейся статистике заболеваемости. Рассмотрены различные эпидемиологические ситуации, зависящие от точности статистики, составлены лучшие и худшие прогнозы.
4. Рассмотрены способы контроля эпидемии, составлены модели для химиопрофилактики и изоляции инфицированных индивидуумов, при этом под изоляцией подразумевается не буквальное отделение от общества, а изменение поведения на более безопасное для окружающих. Рассмотрено влияние перечисленных мер на полученные прогнозы, сделаны выводы о возможных направлениях противоэпидемической деятельности.

Основные результаты опубликованы в [15] и [16].

Список литературы

- [1] Kermack W. O., McKendrick A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics // Proceedings of the Royal Society. 1927. P. 700–721.
- [2] Harko T., Lobo F.S.N., and Mak M.K. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. Applied Mathematics and Computation. 2014. №236. P. 184–194.
- [3] Hethcote H. The Mathematics of Infectious Diseases // SIAM Review. 2000. №42 (4). P. 599–653.
- [4] Колесин И. Д., Жидкова Е. М. Математические модели эпидемий. СПб.: Соло. 2014. 90 с.
- [5] Братусь А. С., Новожилов А. С., Платонов А. П. Динамические системы и модели в биологии. — М.: ФИЗМАТЛИТ. 2009. — 400 с.
- [6] Носова Е. А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции // Математическая биология и информатика. 2012. Т. 7. №2. С. 632-675.
- [7] Розенталь В. В., Беляков Н. А., Виноградова Т. Н., Пантелеева О. В., Рассохин В. В., Сизова Н. В. Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12. №1. С. 95-102.
- [8] Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. М.: Медицина. 1989.
- [9] Люди и ВИЧ / Под ред. Е. Пурик. Киев: АННА-Т. 2004. 525 с.
- [10] Роспотребнадзор [Электронный ресурс]: // URL:https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11907.
- [11] Ravindra K. Gupta, Sultan Abdul-Jawad , Laura E. McCoy , Hoi Ping Mok, Dimitra Peppas, Maria Salgado, Javier Martinez-Picado, Monique

Nijhuis, Annemarie M. J. Wensing, Helen Lee, Paul Grant, Eleni Nastouli, Jonathan Lambert, Matthew Pace, Fanny Salasc, Christopher Monit, Andrew J. Innes, Luke Muir, Laura Waters, John Frater, Andrew M. L. Lever, Simon G. Edwards, Ian H. Gabriel Eduardo Olavarria. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation // Nature. 2019. Vol. 568. P. 244-248.

- [12] World Health Organization [Электронный ресурс]: URL:<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- [13] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018. С. 116120.
- [14] Babadzanjanz L. K., Boyle J. A., Sarkissian D. R., Zhu J. Parameter identification for oscillating chemical reactions modelled by systems of ordinary differential equations // Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering. 2003. P. 223–232.
- [15] Гаврилина А. В., Соколов С. В. Анализ SIR-модели распространения заболеваний // Процессы управления и устойчивость. 2018. С. 229–232.
- [16] Гаврилина А. В., Соколов С. В. Применение SIR-модели для прогнозирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией // Процессы управления и устойчивость [в печати].

Приложения

Приложение 1: Нахождение коэффициентов для имеющегося набора значений I в среде Python

```
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint

# Задаем статистические данные

I0 = [436450/143000000, 474567/143000000, 522994/143000000,
      529842/143000000, 588611/143000000, 645645/143000000,
      723459/146267288, 789206/146544710, 870952/146804372,
      943999/1469000000]

# I0 = [436450/143000000*1.33, 474567/143000000*1.33,
#       522994/143000000*1.33, 529842/143000000*1.33,
#       588611/143000000*1.33, 645645/143000000*1.33,
#       723459/146267288*1.33, 789206/146544710*1.33,
#       870952/146804372*1.33, 943999/1469000000*1.33]

# Нижние границы beta и gamma
beta = 0.1
gamma = 0.05

# Значения других коэффициентов
alpha = 0.01272
myu = 0.01344
phi = 0.7

# Классическая SIR-модель
def f(y, t):
    St, It, Rt = y
    return [- beta * St * It, beta * St * It - gamma * It, gamma * It]
```

```

# Модель с учетом рождаемости и смертности
# def f(y, t):
#   St, It, Rt = y
#   return [- beta * St * It + alpha * (St + phi * It) / (It + St)
#           - myu * St / (It + St), beta * St * It - gamma * It + alpha *
#           (1 - phi) * It / (It + St) - myu * It / (It + St), gamma * It]

# Создаем массивы для наборов значений,
# соответствующих пройденным beta, gamma, I0
bg = [] # beta, gamma
Ibg = [] # Значения I в каждый момент времени
I0bg = [] # I0
Imaxbg = [] # Imax

I0v = 430000/143000000

while beta <= 1:
    gamma = 0.01
    while gamma<=1:
        I0v = 430000/143000000
        while I0v <= 436450/143000000 * 1.5:
            # Решаем систему для текущих beta, gamma
            t = np.linspace(1, 10, 10)
            y0 = [1-I0v, I0v, 0]
            w = odeint(f, y0, t)
            elem = w[:, 1]

            # Находим Imax
            t2 = np.linspace(1, 100, 100)
            w2 = odeint(f, y0, t2)
            Imax = max(w2[:, 1])

```

```

        # Заполняем массивы
        Ibg.append(elem)
        bg.append([beta, gamma])
        I0bg.append(I0v)
        Imaxbg.append(Imax)
        I0v = I0v + 0.0001
        gamma = gamma + 0.01
    beta = beta + 0.01
    print(beta)

j = 0
optj = 0
pogr = 10000

# Находим beta, gamma, I0 с наиболее близкими
#к имеющейся статистике значениями I
while j < len(bg):
    sumpogr = 0
    k = 0
    while k < 10:
        sumpogr = sumpogr + (Ibg[j][k] - I0[k])*(Ibg[j][k] - I0[k])
        k = k + 1
    if sumpogr < pogr:
        pogr = sumpogr
        optj = j
    j = j + 1

print(bg[optj], I0bg[optj], Imaxbg[optj])

```

Приложение 2: Приближение коэффициентов в среде Matlab

```
% Значения времени tau
tau = 0:0.1:150;
% Начальные приближения beta, gamma
beta0 = 0.47;
gamma0 = 0.39;
bg0 = [beta0 gamma0];

% Решение системы
[tbg, bgopt] = ode45('fsir', tau, bg0);

disp(bgopt)
plot(tbg, bgopt(:, 1)), hold on
plot(tbg, bgopt(:, 2), 'g'), hold on

function yfin = fsir(tau, bg)
    % Статистические значение I в каждый момент времени
    I0 = [0.003052, 0.003319, 0.003657, 0.003705, 0.004116,
          0.004515, 0.004946, 0.0053885, 0.005933, 0.006426];

    beta = bg(1);
    gamma = bg(2);
    time = 0:1:9;

    % Начальные данные
    fy0 = [1-0.003052, 0.003052, 0, 0, 0, 0];

    % Решение системы для y
    [t, fy] = ode45(@yres, time, fy0);

    % Решение исходной системы
```

```

y11u = fy(:, 3);
y12u = fy(:, 4);
sum1 = 0;
sum2 = 0;
i = 1;
while i <= 10
    sum1 = sum1 + (fy(i, 2) - I0(i)) * y11u(i);
    i = i + 1;
end
i = 1;
while i <= 10
    sum2 = sum2 + (fy(i, 2) - I0(i)) * y12u(i);
    i = i + 1;
end

% Система для y
function yres = yres ( tm, y )
    S = y(1);
    I = y(2);
    y11 = y(3);
    y12 = y(4);
    y21 = y(5);
    y22 = y(6);
    yres = [- beta * S * I; beta * S * I - gamma * I; - I * S
- beta * I * y11 - beta * S * y21; - beta * I * y12
- beta * S * y22; I * S + beta * I * y11 + (beta * S - gamma)
* y21; - I + beta * I * y12 + (beta * S - gamma) * y22];
end
yfin = [sum1; sum2];
end

```

Приложение 3: Нахождение лучшего и худшего прогнозов в среде Python

```
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import random

# Нижняя и верхняя границы интервалов
I0 = [436450/143000000, 474567/143000000, 522994/143000000,
      529842/143000000, 588611/143000000, 645645/143000000,
      723459/146267288, 789206/146544710, 870952/146804372,
      943999/146900000]
Is = [436450/143000000*1.33, 474567/143000000*1.33,
      522994/143000000*1.33, 529842/143000000*1.33,
      588611/143000000*1.33, 645645/143000000*1.33,
      723459/146267288*1.33, 789206/146544710*1.33,
      870952/146804372*1.33, 943999/146900000*1.33]

# Нижние границы beta, gamma, I0
beta = 0.1
gamma = 0.05
I0v = 436450/143000000
# Другие коэффициенты системы
alpha = 0.01272
myu = 0.01344
phi = 0.7

# Классическая SIR-модель
def f(y, t):
    St, It, Rt = y
    return [- beta * St * It, beta * St * It - gamma * It, gamma * It]

# Модель с учетом рождаемости и смертности
```

```

# def f(y, t):
#   St, It, Rt = y
#   return [- beta * St * It + alpha * (St + phi * It) / (It + St)
#           - myu * St / (It + St), beta * St * It - gamma * It
#           + alpha * (1 - phi) * It / (It + St) - myu * It / (It + St),
#           gamma * It]

# Создаем массивы для наборов значений,
# соответствующих пройденным beta, gamma, I0
bg = [] # beta, gamma
Ibg = [] # Значения I в каждый момент времени
IObg = [] # I0
Imaxbg = [] # Imax

maxI = 0
minI = 1

while beta <= 3:
    gamma = 0.05
    while gamma<=1:
        IOv = 436450/143000000
        IOmark = 1
        while IOv <= 436450/143000000 * 1.33:
            # Решаем систему для текущих beta, gamma, I0
            t = np.linspace(1, 10, 10)
            y0 = [1-IOv, IOv, 0]
            w = odeint(f, y0, t)
            elem = w[:, 1]

            # Ищем Imax
            t2 = np.linspace(1, 100, 100)
            w2 = odeint(f, y0, t2)
            Imax = max(w2[:, 1])

```

```

        # Пополняем массивы
        Ibg.append(elem)
        bg.append([beta, gamma])
        IObg.append(IOv)
        Imaxbg.append(Imax)

        IOv = IOv + 0.0001

        gamma = gamma + 0.01
        beta = beta + 0.01
        print(beta)

net = [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]

i = 0

while i <= 10000:
    print(i)
    year = 0
    # Случайным образом выбираем значения I
    # для каждого момента времени
    while year < 10:
        net[year] = random.uniform(IO[year], Is[year])
        year = year + 1

    j = 0
    optj = 0
    pogr = 10000

    # Находим beta, gamma, IO с наиболее близкими
    # к имеющейся статистике значениями I
    while j < len(bg):

```

```

sumpogr = 0
k = 0
while k < 10:
    sumpogr = sumpogr + (Ibg[j][k] - net[k])
    * (Ibg[j][k] - net[k])
    k = k + 1
if sumpogr < pogr:
    pogr = sumpogr
    optj = j
j = j + 1

# Сравнение с лучшим и худшим прогнозами
if Imaxbg[optj] > maxI:
    maxI = Imaxbg[optj]
    maxbg = bg[optj]
    maxI0 = I0bg[optj]
    maxIbg = Ibg[optj]
if Imaxbg[optj] < minI:
    minI = Imaxbg[optj]
    minbg = bg[optj]
    minI0 = I0bg[optj]
    minIbg = Ibg[optj]
i = i + 1

print('Худший прогноз:', maxI, maxbg, maxI0, maxIbg)
print('Лучший прогноз:', minI, minbg, minI0, minIbg)

```

Приложение 4: Применение изоляции к модели в среде Matlab

```
global N beta delta;

% Коэффициенты модели:
N = 1;
beta = 0.27;
delta = 0.17;

% Время начала и окончания симуляции
time0 = 0;
timef = 100;

% Начальные значения S0, I0, R0
x0 = [1-0.0039 0.0039 0 0];

% Вектор x в момент времени t
[t, x] = ode45('sirbd2', [time0 timef], x0)

plot(t+2008, x(:, 2)*100, 'LineWidth', 2, 'Color', 'g'),
grid, hold on, xlabel('t, год'), ylabel('I(t), %')
xlim([2008 2080])

function y = sirbd2(t,x)
global N beta delta
% Значения коэффициентов системы
alpha = 0.01272;
myu = 0.01344;
phi1 = 0.7;
phi2 = 0.92;
u = 0.05;
% Уравнения системы
```

```

sir(1)= - beta * x(1) * x(2) + alpha * (x(1) + phi2 * x(4)
      + phi1 * x(2)) / (x(1) + x(2) + x(4)) - myu * x(1) / (x(1)
      + x(2) + x(4));
sir(2)= beta * x(1) * x(2) - delta * x(2) + alpha * (1 - phi1)
      * x(2) / (x(1) + x(2) + x(4)) - myu * x(2) / (x(1) + x(2)
      + x(4)) - u * x(2);
sir(3)= delta * x(2) + delta * x(4);
sir(4) = u * x(2) - delta * x(4) + alpha * (1 - phi2) * x(4)
      / (x(1) + x(2) + x(4)) - myu * x(4) / (x(1) + x(2) + x(4));
y = [sir(1); sir(2); sir(3); sir(4)];

```