

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІЛЬНИЦЬКИЙ Григорій Іванович

УДК 004.02

ДИСЕРТАЦІЯ

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІКО-
ЛАБОРАТОРНИХ ПРОЯВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Спеціальність 113 – прикладна математика

Галузь знань 11 – математика та статистика

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів, мають посилання на відповідне джерело

_____ **Г.І.Ільницький**

Науковий керівник Ільницький Ярослав Миколайович, доктор фізико-математичних наук, старший науковий співробітник

Ідентичність всіх примірників дисертації

ЗАСВІДЧУЮ

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

/Р.А. Бунь/

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Льницький Г.І. Математичне моделювання епідеміологічних та клініко-лабораторних проявів туберкульозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Національний університет "Львівська політехніка" Міністерство освіти і науки України, Львів, 2020.

Підготовка здійснювалась на кафедрі прикладної математики Національного університету "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Спеціалізована Вчена рада Д35.052.05 при Національному університеті "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальних наукових задач розробки математичних моделей, придатних для клінічної верифікації захворювання на туберкульоз (ТБ) з одного боку, та моделей його поширення залежно від показників перебігу цього захворювання (тривалість інкубаційного періоду, присутність резистентних носіїв тощо), та особливостей ареалу компактного проживання індивідів (зокрема, густоти заселеності), з іншого боку. Поставлені завдання вирішені за допомогою підходів, які комбінують елементи теорії імовірності (формула Байеса), теорії диференціальних рівнянь та методів комп'ютерного моделювання за допомогою коміркового автомату. Розроблені в роботі алгоритми клінічної верифікації ТБ на основі найінформативніших ознак захворювання підвищили імовірність його діагностування як мінімум до 85,2%, за результатами тестів, проведених на вибірці пацієнтів Центру легеневого здоров'я м. Львова. Моделі поширення ТБ, проаналізовані з точки зору як стаціонарних розв'язків диференціальних рівнянь, які описують компартментні моделі, так і часової динаміки кількості хворих отримані за допомогою моделювання методом коміркового автомату на графі, дозволили глибше зрозуміти характер поширення ТБ та просторовий розподіл інфікованих індивідів залежно від деталей моделі (інкубаційний період, рівень контактності між індивідами, наявність мультирезистентних збудників). Спільні риси ТБ із низкою інших захворювань (наявність неідентифікованих хворих,

відсутність імунітету тощо) дозволяють застосування цього виду моделювання для інших захворювань бактеріологічної чи вірусної природи.

У **першому розділі** розглянуті клінічні особливості протікання ТБ та основи його математичного моделювання. Зокрема, окреслено стан із поширеністю і діагностикою цього захворювання в Україні, з акцентом на переліку першочергових проблем, виокремленні різних вікових груп та категорій населення. Детально описані особливості протікання захворювання – його первинна і вторинна форми, наявність невиявлених інфікованих хворих, поширення бактеріологічних носіїв, які набули резистентності до наявних антибіотиків. Ці особливості в безпосередній спосіб визначають методи і підходи до моделювання як математичних моделей для ефективної діагностики захворювання, так і моделей, що описують його поширення. Останні базуються на загальних типах епідеміологічних моделей (компаратментні моделі, моделі поширення на мережах, комп'ютерні моделі типу коміркових автоматів та подібні тощо), які модифіковані з врахуванням специфіки протікання ТБ. Вказані переваги і недоліки різних підходів моделювання та способи їх адаптації та застосування.

У **другому розділі** розроблена математична модель верифікації ТБ із залученням вибірки найінформативніших ознак діагностики захворювання, отриманих в результаті обширної клінічної практики. Клінічні симптоми та лабораторні параметри властиві захворюванню, розбито на клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні та імунно-біологічні групи ознак, кожна з якої привносить зважений вклад у сумарний діагностичний бал. Запропонована методика діагностики первинного і вторинного туберкульозу, дозволила підвищити ефективність верифікації захворювання до 90.7% при первинному, та до 85.2% - при вторинному розвитку специфічного запалення і застосовна як на етапі первинної медико-санітарної допомоги (поліклініка), так і в умовах профільного (протитуберкульозного) медичного закладу.

У **третьому розділі** досліджена компартментна модель *SIS* (яка описує поширення ТБ із нехтовно коротким інкубаційним періодом) та її відповідник на геометричному графі. Оскільки в реальному суспільстві контактність між індивідами

сильно структурована та формує т.зв. мережу контактів, вплив різних індивідів на поширення захворювання буде різним. Типові приклади таких мереж – випадкова мережа, безмасштабна мережа (характеризується наявністю індивідів із великою кількістю зв'язків, напр. медичні працівники, сфера послуг, поліція), мережа «тісного світу» (високий ступінь взаємопов'язаності сусідів вибраного індивіда між собою) та ін. Крім того, мобільність індивідів призводить до появи додаткових стохастичних контактів (робочі зустрічі, транспорт, супермаркет). Усі ці ефекти враховано у роботі у неявний спосіб – шляхом варіації радіусу контактності між індивідами. Розглянути як випадок, коли останній є постійним, так і випадковим і обмеженим зверху для кожного індивіда в кожен момент часу. Показано, що стаціонарні розв'язки диференціальних рівнянь моделі *SIS* із випадковим вибором радіусу контактності можуть бути зведені до розв'язків цієї ж моделі для випадку перенормованого постійного коефіцієнта контактності. Проаналізовані також властивості і режими стаціонарного стану моделі залежно від параметру, що контролює сукупну медичну забезпеченість суспільства стосовно ТБ (наявність клінічних ліжок, наявність і рівень підготовки медичного персоналу, засобів діагностування і ліків). Основна увага наділена умовам досягнення стаціонарного стану із повним подоланням захворювання. Застосування методу коміркового автомату, заданого на двовимірній ґратці, дозволило дослідити просторовий розподіл інфікованих індивідів і виявити декілька режимів їх кластеризації (єдиний великий кластер, великий та низка дрібних кластерів, велика кількість дрібних кластерів). Високий ступінь просторової кластеризації індивідів спостерігається близько стаціонарного розв'язку із повним подоланням захворювання.

В **четвертому розділі** аналіз узагальнений на випадок моделі *SEIS*, як компартментної, так і на геометричному графі, яка описує поширення ТБ за наявності ненульового інкубаційного періоду. Протягом цього періоду збудник ТБ перебуває в організмі невиявленим і активізується за умови зросту його концентрації (напр. через постійний контакт із активно хворим індивідом). Тривалість інкубаційного періоду може сильно варіюватись залежно від тривалості контакту з хворим, станом імунної системи індивіда та інших чинників. В роботі досліджені особливості стаціонарного

стану моделі *SEIS* із повним подоланням захворювання за різної тривалості інкубаційного періоду та коефіцієнта контактності індивідів. Порівняння частки інфікованих індивідів в стаціонарному стані для випадку компартментної моделі та для випадку локального алгоритму інфікування, що описується комірковим автоматом на ґратці, призвело до декількох висновків. По-перше, критичне значення коефіцієнта виздоровності виявилось незалежним від коефіцієнта активації інфекції (перехід з латентної в активну фазу ТБ) в обох випадках; по-друге: це критичне значення завжди нижче для випадку локального інфікування; по-третє: різниця між критичними значеннями для обох випадків висока за малого коефіцієнта контактності (рідкозаселені регіони, введення карантинних заходів тощо), але суттєво знижується при підвищенні коефіцієнта контактності. Таким чином, вплив локального характеру передачі інфекції між індивідами на можливість повного подолання інфекції найсуттєвіший саме при малих коефіцієнтах контактності, в протилежному випадку обидва підходи дають тотожні результати. Досліджені умови редукції моделі *SEIS* до моделі *SIS*. Для випадку коміркової моделі *SEIS* вивчено просторову структуру кластерів латентно- та активно-інфікованих індивідів, яка характеризується периферійним розташуванням латентно-інфікованих особин у кластерах інфікованих індивідів. Наближення до стаціонарного стану за відсутності захворювання характеризується пористістю кластерів, які набувають фрактальної структури перед тим, як зникнути остаточно.

В п'ятому розділі побудована і вивчена модель *SICS*, як компартментна так і на геометричному графі, яка узагальнює розгляд на випадок присутності декількох видів збудників ТБ. Ця проблема стає надзвичайно актуальною не лише в Україні, а в цілому світі. Постійна мутація бактеріологічних збудників ТБ та їх пристосування до існуючих препаратів спричиняє виникнення резистентності як до одного, так і до декількох видів препаратів (мультирезистентність). В результаті виникає потреба застосування антибіотиків вищого рівня (що потенційно можуть спричиняти сильніші побічні ефекти) і наукоємкого пошуку нових антибактеріальних хімічних сполук. Модель *SICS* включає додатковий тип хворих, які інфіковані мультирезистентним збудником, причому до розгляду включені як можливість конверсії звичайного

збудника в мультирезистентний, незалежне поширення обох типів серед популяції та різна інтенсивність лікування/ізоляції інфікованих мультирезистентним та звичайним збудниками. В роботі виконаний аналіз стаціонарних станів цієї моделі за різних значень її характерних параметрів. Так, для випадку компартментної моделі *SICS* отримано три стаціонарні стани: стан із відсутністю захворювання (обидва типи збудників подолано); стан повної конверсії (мультирезистентний збудник витісняє звичайний) та стан за присутності інфікованих обома типами збудників. Отримано аналітичний вираз для частки інфікованих мультирезистентним збудником до загального числа інфікованих, яка мінімізується або пониженням коефіцієнта конверсії (підвищення тонусу імунної системи, контроль за типом та правильністю вживання приписаних препаратів), або посиленням інтенсивності лікування/ізоляції інфікованих мультирезистентним збудником. Запропоновані комбінації параметрів моделі, які дають можливість понизити кількість незалежних змінних із чотирьох до двох і дозволяють візуалізувати стаціонарні стани моделі на 3D графіку. Для випадку моделі *SICS* із локальним інфікуванням на графі та описом поширення ТБ за допомогою коміркового автормату описані характерні просторові шаблони кластерів інфікованих різним типом збудника у різних режимах, досліджена динаміка руху системи до стаціонарного стану та рівень присутності метастабільних кластерів індивідів інфікованих мультирезистентним збудником.

Робота має як загально-методологічний, так і прикладний аспекти. Перший полягає у аналізі трьох типів епідеміологічних моделей, дві з яких відносно загальні: *SIS*, *SEIS*, а третя: *SICS* розроблена в роботі з урахуванням особливостей поширення ТБ. У кожному випадку аналіз виконаний як для компартментної реалізації моделі, із використанням відповідних диференціальних рівнянь, так і для її реалізації на графі у виді квадратної ґратки із описом випадку локального інфікування за допомогою алгоритму ґраткового автомату. Моделі і їх аналіз можуть бути використані для опису поширення захворювань з подібними властивостями. Прикладний аспект полягає у розробці алгоритму діагностування у пацієнта ТБ на основі широкого спектру відомих первинних та вторинних ознак, який протестовано на вибірці пацієнтів і використовується у клінічній практиці у Львівському центрі легеневого здоров'я.

Ключові слова: туберкульоз, моделі клінічної верифікації, епідеміологія, комірковий автомат, комп'ютерні симуляції, мультирезистентність.

ABSTRACT

Ilnytskyi H.I. Mathematical modelling of the epidemiologic, clinical and laboratory aspects of tuberculosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy. –Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2020.

Prepared in the Applied Mathematics Chair of Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine.

The thesis is centered around solving important scientific problems of developing mathematical models, that, on one hand, are suitable for clinical verification of the tuberculosis (TB) disease, and, on another, predict its spread depending on a set of characteristics (duration of the incubation period, presence of resistant carriers, etc.), as well as the details of populated area (e.g. population density). These tasks are solved by employing the approaches that combine the elements of the probability theory (Bayes formula), theory of differential equations, and methods of computer modelling using the cellular automaton algorithm. The algorithms for clinical verification of TB, developed in this work, are based on the most informative indications of this disease. This led to the increase of the TB diagnostic probability up to 85.2%, according to the tests undertaken on the set of patients in Lviv Lung Health Centre. The TB spread models are analyzed both via stationary solutions of the differential equations, related to respective compartmental models, and via temporal dynamics of the number of infected individuals on a graph, given by the cellular automaton algorithm. This allowed for better understanding of the peculiarities of the TB spread and the spatial patterns of infected individuals depending on the model parameters (incubation period, contact rate, the presence of multi-drug-resistance carriers). The features of TB that are common with the other diseases (the presence of unidentified infected individuals, the absence of immunity, etc.), allow for application of this modelling technique for other diseases of either a bacteriological or virus nature.

First section provides the description of the clinical characteristics of the TB and the basics of its mathematical modelling. In particular, the current situation with the spread and diagnostics of TB in Ukraine is outlined, emphasizing on the list of the first priority problems and suggesting split of the whole population into various groups based on their age and other

characteristics. Such features of the TB disease as: its primary and secondary form, abundance of unidentified infected individuals, emergence of bacteriological carriers resistant to the known antibiotics, are described in details. These features affect directly the selection of methods and approaches that are suitable for mathematical modelling of both effective diagnostics of TB and of its spread. The latter are based on general types of epidemiology models (compartment models, spread on networks models, computer models of the cellular automaton type and similar, etc.), modified according to the TB specifics. The pros and cons of various approaches to modelling and the ways of their adaptation and usage are pointed out.

In the **second section**, mathematical model for verification of TB infection in a patient is developed, based on the set of most typical indications, collected as the results of vast clinical experience. Clinical indications and laboratory parameters typical to the disease, are split into: clinical, X-ray, microbiological and immune-biological groups of indications, and each provides its weighted contribution into the total diagnostics mark. Suggested method for diagnosis of the primary and secondary TB led to an essential increase in verification probability: up to 90.7% for the primary and up to 85.2% for the secondary type of specific inflammation. It can be applied both on the stage of the first aid (in general clinics), and in the specialized TB hospitals.

The *SIS* compartment epidemiologic model (which describes the spread of TB with negligibly short incubation period) and its counterpart, defined on a geometric graph, are studied in the **third section**. As far as the real society is characterized by highly structured set of contacts, forming the so-called social network, the effect of different individuals on the spread of the disease will differ. Typical examples of social networks are: random network, scale-free network (with the presence of individuals with huge number of contacts, e.g., medical staff, service, police), the “small-world” network (with the high level of contacts between the neighbors of a chosen individual) and so on. On a top of that, there are additional stochastic contacts, related to mobility of individuals (work meetings, transport, supermarket). All these effects are taken into account in this work implicitly: by variation of the transmission radius between individuals. Both the cases of constant transmission radius throughout the system, and the random one, for each individual at each time instant, are

considered. It is shown that the stationary solutions of the differential equations of the *SIS* model with random transmission radius can be reduced to the ones with the renormalized constant transmission radius. The properties and regimes of the stationary state of the model as functions of the recovery rate are also analyzed. This parameters controls current total medical capability of population with respect to TB (the presence of hospital beds, the presence and training level of medical staff, the diagnostic tools and required pharmacy). Main emphasis of the study is on the conditions for reaching the disease-free stationary state. The use of the cellular automaton approach, defined on a two-dimensional lattice, allowed to examine the spatial distribution of infected individuals, and to find several regimes of their clusterisation (a single large cluster, one large and several small clusters, large number of small clusters). The near disease-free state is characterized by the highest level of clusterization of infected individuals.

In **section four**, the analysis is generalized to the case of the *SEIS* model, both in its compartment form and when defined on a graph. It described the spread of TB with the non-zero incubation period. During this period, the TB carrier resides in the body unidentified, and then are activated upon the increase of its concentration (e.g., as the result of a constant contact with actively infected individual). Incubation period duration may vary essentially and depends on the length of the contact with actively infected individuals, the state of an immune system of particular individual and other factors. The work focuses on the effect of the incubation period duration, recovery rate and contact rate between the individuals on the properties of the disease-free stationary state. Comparison for the fraction of infected individuals in the stationary state between the cases of a compartment model and for the local infecting algorithm described via cellular automaton on a lattice, led to several conclusions. Firstly, the critical value for the recovery rate turned to be independent on the activation (transformation from the latently to actively infected state of TB) rate in both cases. Secondly, this critical rate is always lower for the local infecting case. Thirdly, the difference between the critical values in both cases is large for the case of low contact rate (low density populated areas, quarantine measures, etc.) and decreases essentially upon the increase of the contact rate. Therefore, the local nature of a transmission between the individuals affects the possibility of reaching the disease-free state most crucially at low

contact rate, whereas at high values of the latter both approaches lead to the same results. The conditions for the reduction of the *SEIS* models into the *SIS* one are also considered. For the lattice realization of the model, the spatial structure of the clusters of infected individuals (both latent and active), is examined. It is characterized by peripheral arrangement of latently infected individuals with respect to the clusters of actively infected ones. The clusters became more porous and have a fractal structure when the system is about to reach the disease-free stationary state.

The *SICS* model, both in a compartmental form and defined on a geometric graph, is developed and studied in the **fifth section**. It extends analysis of the TB spread to the case when several types of carriers are present. This problem became very apparent, and not only in Ukraine, but worldwide. Constant mutation of the bacteriological carriers of TB and their adaptation to widely used medicals, cause the emergence of their single- or multi-drug resistance. As the result, one needs to bring into clinical practice antibiotics of the second- and higher levels (that may be prone to more severe side effects), and employ scientifically demanding search for new chemicals to serve as antibiotics. The *SICS* model includes additional type of individuals: those infected via the multi-drug resistant carrier. The model includes both the possibility for the conversion of the ordinary carrier into a multi-drug resistant one, independent spread of both carriers among the population, and variable curing rate (or isolation) of those infected by a multi-drug resistant carrier. The stationary states of this model are analyzed at various values for the model parameters. In particular, three stationary states for the *SICS* model are found: the disease-free state (both variants of the disease disappear); the full conversion state (the multi-drug resistant carrier completely suppresses the ordinary one); and the state with the presence of both types of carriers. The analytic expression is obtained for the fraction of the infected via multi-drug resistant carrier to the total number of infected individuals. According to this expression, it can be minimized either by reduction of the conversion rate (improving natural immunity, control over the prescribed routine for medication), or by intensification of healing/isolation of those infected via multi-drug resistant carrier. The use of suggested combinations of the model parameters allows one to reduce the number of independent variables from four to two and to build the 3D plot with visualization of the stationary states. The *SICS* model with local infectivity on

a graph and its spread dynamics defined via cellular automaton, is examined for the spatial patterns of infected individuals in various regimes. The dynamics of the system towards the stationary state is studied, and the level of the presence of metastable clusters of individuals, infected via multi-drug resistant carrier, is examined.

The work covers both the aspects related to general methodology and these of practical applications. The former is ensured by the analysis of three types of epidemiology models, two of them, *SIS* and *SEIS*, are relatively general, whereas the third, *SICS*, is developed in this work to take into account typical features for the TB spread. For each model, the analysis is performed both for its compartmental realization, using the differential equations, and when defined on a graph in a form of a square lattice, with the local disease spread dynamics given by the cellular automaton algorithm. All models, and their analysis, may be used for the description of other diseases with similar characteristics. Practical application aspect is ensured by development of the TB diagnostics algorithm, based on a wide set of known primary and secondary indications. It is tested on a set of patients and is used in clinical practice in Lviv Lung Health Centre.

Keywords: tuberculosis, clinical verification, epidemiology, cellular automaton, computer simulations, multi-drug resistance

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Ilnyskyi J., Holovatch Y., Kozitsky Y., Ilnyskyi H. Computer simulations of a stochastic model for the non-immune disease spread // Вісник Національного університету "Львівська політехніка": Комп'ютерні науки та інформаційні технології. 2014. № 800. С. 176-184..
2. Ільницький Я.М., Гайдучок О.В., Ільницький Г.І. Моделювання поширення захворювань із мультирезистентними збудниками // Комп'ютерні технології друкарства. 2015. № 2. С. 72-79.

3. Ільницький Г.І., Ільницький Я.М. Моделювання динаміки та кластеризації поширення захворювань із мультирезистентними збудниками // Наукоємні технології. 2015. № 4. С. 296-300.
4. Ільницький Г.І. Комп'ютерно-математичний моніторинг клініколабораторного симптомокомплексу при туберкульозному запаленні // Комп'ютерні технології друкарства. 2016. № 1. С. 56-63. .
5. Ільницький Г.І. Інформаційно-математичний алгоритм верифікації первинного і вторинного туберкульозу // Наукоємні технології. 2016. № 1. С. 53-57.
6. Ільницький Г.І., Ільницький Я.М. Елементи вибіркової комп'ютерноцифрової індикації захворюваності на туберкульоз в різних вікових категоріях населення // Наукоємні технології. 2015. № 2. С. 169-173.
7. Ilnytskyi J, Kozitsky Y., Ilnytskyi H., Haiduchok O. Stationary states and spatial patterning in an SIS epidemiology model with implicit mobility // Elsevier – Physica A. 2016. N 461. P. 36-45.
8. Ilnytskyi J., Pikuta P., Ilnytskyi H. Stationary states and spatial patterning in an cellular automaton SEIS epidemiology model // Elsevier – Physica A. 2018. N 509. P. 241-255.
9. Ільницький Г.І. Комп'ютерно-математичне моделювання клініколабораторних проявів специфічного (туберкульозного) запалення при наявності обов'язкових, додаткових та факультативних діагностичних критеріїв захворювання // Прикладні питання фтизіатрії дитячого та підліткового віку. 2013. № 5. С. 102-142.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Ільницький Г.І. Комп'ютерне і математичне моделювання лабораторних параметрів при діагностиці специфічного (туберкульозного) запалення легень // XII Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених. Тернопіль, 2008. С. 247.
11. Ільницький І., Бойко О.В., Ільницький Г.І. Алгоритм верифікації туберкульозу на принципах математичного моделювання основ доказової медицини // Наук.-

- практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів, 2013. С. 416-420.
12. Ільницький І.Г., Ільницький Я.М., Гайдучок О.В., Ільницький Г.І. Математичний алгоритм верифікації туберкульозу і несецифічних захворювань органів дихання на принципах доказової медицини // Наук.-практ. конф. "Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань". Львів, 2014. С. 59-60.
13. Ільницький Г.І. Елементи комп'ютерно-інформаційного та математичного моделювання при відбірковій оцінці епідеміологічної ситуації з туберкульозу // IV Науковий симпозіум "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (з міжнар. участю). Тернопіль, 2015. С. 21-22.
14. Ільницький І.Г., Ільницький Я.М., Ільницький Г.І. Інформаційно-математичний алгоритм об'єктивізації епідеміологічної ситуації з туберкульозу // XIV з'їзд всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ). Одеса, 2015. С. 438-439.
15. Костик О.П., Вольницька Х.І., Білозір Л.І., Ільницький Г.І. Бронхообструктивний синдром у хворих на туберкульоз або пневмонію за даними імунологічних досліджень з елементами комп'ютерноінформаційного моніторингу // Наук.-практ. конф. «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпропетровськ, 2016. С. 54-55.
16. Ільницький Г.І., Ільницький Я.М., Білозір Л.І. Критерії комп'ютерно-інформаційного моніторингу клініко-лабораторного симптомокомплексу при специфічному (туберкульозному) запаленні легень // XVI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ). Берлін-Київ, 2016. С. 67.
17. Ільницький Г.І. Елементи комп'ютерно-математичного моделювання при верифікації специфічного (туберкульозного) запалення органів дихання // XX Міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених. Тернопіль, 2016. С. 373.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

18. Ільницький Я., Ільницький Г. Математичний алгоритм оцінки епідемії з туберкульозу на етапі відносної стабілізації захворюваності // Актуальні проблеми профілактичної медицини. Львів, 2017. № 2. С. 105-117.
19. Ilnytskyi G.I. Mathematical verification of tuberculous process // *Gruźlica we współczesnym świecie – występowanie, objawy, leczenie*. 2013. P. 85-93.
20. Павлиш В.А., Ільницький Г.І. Новітні інформаційні технології в клініці пульмонологічного профілю // *Практична медицина*. 2008. № 3. С. 115-122.
21. Ільницький Я.М., Гайдучок О.В., Ільницький Г.І. Математичний алгоритм верифікації туберкульозу залежно від генезу специфічного запалення // *Acta medica leopoliensia*. 2013. N 2. P. 28-33. .
22. Ільницький Г.І. Перспективи використання алгоритму діагностики туберкульозу на засадах математичного моделювання патологічного процесу // *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3. С. 128-129.
23. Ільницький Г.І. Досвід та перспективи впровадження математичного моделювання при діагностиці туберкульозу первинного і вторинного генезу // *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 4. С. 36-40..
24. Ільницький Г.І. Характеристика епідеміологічної ситуації з хворими на туберкульоз різних вікових груп за цифровими критеріями вибіркової оцінки за допомогою комп'ютерно-інформаційної технології // *Львівський клінічний вісник*. 2013. № 4. С. 17-23.
25. Ільницький Я.М., Ільницький Г.І. Вибіркове комп'ютерно-математичне відстеження захворюваності на туберкульоз у системі MS Excel // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 1. С. 83-88.
26. Ільницький Я.М., Ільницький Г.І., Білозір Л.І. Інформаційно-математичний алгоритм об'єктивізації захворюваності на туберкульоз в умовах відносної стабілізації епідемії // *Acta medica leopoliensia*. 2015. № 2. С. 47-54.

27.Ільницький І.Г., Ільницький Г.І., Костик О.П. Комп'ютерно-інформаційний моніторинг захворюваності на туберкульоз при відносній стабілізації епідемії // Вісник наукових досліджень. 2015. № 3. С. 45-47.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПРОТІКАННЯ ТА ПОШИРЕННЯ	
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ОСНОВИ ЙОГО МОДЕЛЮВАННЯ.....	26
1.1. Стан із поширеністю і діагностикою туберкульозу в Україні	26
1.2. Особливості протікання та поширення туберкульозу	27
1.3. Основи математичного моделювання в задачах епідеміології	31
1.4. Висновки до Розділу 1	40
РОЗДІЛ 2 МОДЕЛЮВАННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ	
ТУБЕРКУЛЬОЗУ	42
2.1. Математичні засоби клінічної верифікації первинного і вторинного туберкульозу	42
2.2. Клінічна верифікація у різних вікових категоріях	50
2.3. Висновки до Розділу 2	56
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ SIS	
58	
3.1. Компартментна модель <i>SIS</i>	58
3.2. Коміркова модель <i>SIS</i> з фіксованим радіусом інфікування	59
3.3. Коміркова модель <i>SIS</i> з випадковим обмеженням зверху радіусом інфікування	64
3.4. Просторовий розподіл інфікованих індивідів та еволюція системи до стаціонарного стану	67
3.5. Висновки до Розділу 3	74

РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ <i>SEIS</i> ІЗ ЛАТЕНТНИМ СТАНОМ.....	76
4.1. Компартментна модель <i>SEIS</i>	76
4.2. Коміркова модель <i>SEIS</i>	78
4.3. Оцінка ефектів скінченного розміру системи та довжини симуляцій	80
4.4. Туберкульоз із коротким інкубаційним періодом.....	83
4.5. Туберкульоз із тривалим інкубаційним періодом.....	90
4.6. Проміжні випадки інкубаційного періоду та еволюція системи до стаціонарного стану.....	95
4.7. Висновки до Розділу 4.....	99
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ <i>SICS</i> ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ЗБУДНИКАМИ	102
5.1. Компартментна модель <i>SICS</i> та її стаціонарний стан	103
5.2. Коміркова модель <i>SICS</i> та її стаціонарний стан	108
5.3. Коміркова модель <i>SICS</i> : динаміка та кластеризація поширення захворювання.....	118
5.4. Висновки до Розділу 5.....	124
ВИСНОВКИ.....	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	129
ДОДАТОК. КОМП'ЮТЕРНИЙ КОД КОМІРКОВОГО АВТОМАТУ ДЛЯ МОДЕЛІ <i>SIS</i>.....	148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ТБ – туберкульоз

КА – комірковий автомат

SIR – susceptible - infected - recovered (пер. сприйнятливі до захворювання - інфіковані - вилікувані)

SIS – susceptible – infected - susceptible (пер. сприйнятливі до захворювання - інфіковані - сприйнятливі до захворювання)

SEIS – susceptible-exposed-infected-susceptible (пер. сприйнятливі до захворювання - латентно інфіковані - інфіковані - сприйнятливі до захворювання)

SICS – susceptible - infected - individuals infected with resistant strain - susceptible (пер. сприйнятливі до захворювання - інфіковані - інфікованих резистентним збудником - сприйнятливі до захворювання)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на розвиток системи лікувально-профілактичних закладів та досягнення медичної науки, в Україні та в світі продовжує існувати серйозна загроза поширення небезпечних захворювань, таких як ТБ, СНІД, ебола, кір та ін. Зокрема, зросту ТБ інфекції в Україні сприяють збільшення числа осіб з невиявленим носієм, погіршення соціально-побутового стану, військові конфлікти, медикаментозний дефіцит та загальне пониження імунітету населення. Відзначається висока захворюваність осіб, які проживають в мікобактеріальному оточенні, що призводить до розвитку важких, ускладнених форм ТБ [1–4].

Складність проблеми подолання ТБ – у необхідності поєднання низки ґрунтовних мір, серед яких: розробка надійних алгоритмів ранньої діагностики, розвиток клінічних методик, моделювання ризику виникнення ендемії чи епідемії. Важливим фактором стримування поширення цього недугу є туберкулінодіагностика, а також мікробіологічні та рентгенологічні методи, як і контроль широкого спектру загальних клінічних показників стану пацієнта. Надійна оцінка присутності захворювання чи високої імовірності початку її розвитку, потребує розробки математичного алгоритму, який враховує відхилення цієї низки діагностичних показників від норми.

Іншою важливою складовою мінімізації ризику поширення захворювання є прогнозованість його поширення в межах певної ізольованої спільноти (установа, квартал, село, місто тощо) та поширення недуги між вказаними спільнотами (установа-місто, місто-село тощо). У цьому аспекті важливим фактором є мережа контактів між членами такої спільноти, оскільки відомо, що серед інфікованих осіб як з первинними, так і вторинними формами ТБ переважають особи, які мали контакт з хворим на ТБ [5–7]. Це дозволяє використання методів аналізу графів у математиці [8, 9] та комп'ютерної симуляції ґраткових моделей, характерних для фізичних процесів. Поряд із моделями, які не беруть до уваги просторовий розподіл індивідів

у спільноті [10–12], набули поширення дослідження, які враховують цей фактор (аж до рівня реальної демографії [13–15]), як і рівень мобільності індивідів [16–19], середній рівень імунітету, характерний інкубаційний час захворювання, середню ефективність лікування та інші фактори.

Важливою проблемою стала набута опірність інфекційних захворювань до антибіотиків [20, 21]. В результаті цього, замість використання антибіотиків першої лінії, доводиться використовувати суттєво дорожчі антибіотики другої чи третьої лінії та інтенсифікувати пошук і клінічні тести нових, ще невикористовуваних препаратів. Щорічна вартість, яка асоціюється із резистентними до антибіотиків інфекціями, оцінюється близько 1.5 мільярда євро у Європі та понад 16 мільярдів доларів у США [22] і невпинно зростає. Це стає суттєвою проблемою і в Україні згідно недавніх статистичних даних [23].

Тому розробка як алгоритмів ранньої діагностики ТБ, що базується на багаторічній доказовій базі клінічної медицини, так і математичного моделювання його поширення в спільнотах різного типу, включаючи випадки із можливістю появи резистентних штамів, є надзвичайно актуальною міждисциплінарною задачею, яка вимагає застосування або опрацювання цілої низки методів. Зауважимо, що незважаючи на велику кількість публікацій присвячених моделюванню поширення захворювань різного типу, багато аспектів цього процесу залишилось поза увагою. Це, зокрема, вплив мобільності та рівня контактності між індивідами та їх просторового розподілу на динаміку поширення захворювання, просторові шаблони (паттерни), поширення та їх залежність від тривалості інкубаційного періоду, вплив конкуренції між звичайним та мультирезистентним збудником.

Мета і завдання дослідження. *Метою роботи* є розвиток та застосування математично-модельних методів до пробабілістичної діагностики ТБ та дослідження його епідеміологічних та клініко-лабораторних характеристик залежно від особливостей спільноти і різновиду інфекції. *Завданнями роботи* є:

- Побудова математичних моделей пробабілістичної діагностики з метою раннього вияву захворювання.

- Розробка епідеміологічних моделей для опису поширення недуги для різної густини заселеності та різної мобільності індивідів.
- Адаптація та розвиток методів комп'ютерної симуляції з використанням алгоритму КА для потреб епідеміології.
- Вивчення динаміки поширення захворювання та паттернів просторового розподілу інфікованих індивідів залежно від типу моделі та її параметрів.
- Вивчення впливу наявності мультирезистентних збудників та способів мінімізації кількості хворих на такий збудник.

Об'єктом дослідження є спільнота індивідів у якій можливе поширення захворювання на ТБ. *Предмет дослідження* – аналіз клініко-лабораторних ознак ТБ та процесу його поширення залежно від особливостей заселеності, мобільності та імунної опірності спільноти індивідів.

Методи дослідження. При побудові моделі пробабілістичної діагностики з метою раннього вияву захворювання, було використано методи бальної системи і диференційної діагностики первинного та вторинного ТБ із застосуванням формули Т. Байеса. В основу підходу покладені результати клінічних та лабораторних даних для 157 хворих, особливості методу описано в [24].

Моделі компартментного типу, в яких не враховується просторовий розподіл індивідів, досліджувались з точки зору особливостей стаціонарного стану, генерувальних диференціальних рівнянь, пошук стаціонарного стану здійснено за допомогою звичайних алгебраїчних методів.

Моделі із просторовим розподілом індивідів досліджувались шляхом комп'ютерної симуляції за допомогою адаптованих алгоритмів КА із сусідством фон Ноймана, Мура, та їх узагальненнями. Ідентифікація кластерів інфікованих індивідів здійснена із залученням алгоритмів розпізнавання зв'язних графів.

Усі методи, залучені при виконанні досліджень, висвітлених у цій дисертаційній роботі, добре апробовані для випадків споріднених математичних

моделей і їх комбінація гарантує відтворюваність і достатню точність виконаних досліджень. Окремо виконано низку спеціальних симуляцій, спрямованих на верифікацію мінімального впливу розміру системи на характер поширення захворювання у модельній системі.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у розв'язанні наукового завдання розвитку математичних методів діагностики туберкульозу та моделювання його епідеміологічних та клініко-лабораторних проявів залежно від особливостей спільноти і різновиду інфекції. За результатами дисертаційної роботи вперше:

1. Розроблено математичну модель імовірнісної діагностики для раннього виявлення туберкульозу, яка, на відміну від відомих, враховує широкий спектр клінічних проявів, рентгенологічні ознаки, мікробіологічні та імуно-біохімічні критерії, виокремлені на основі клінічного досвіду, та особливості захворювання у різних вікових категоріях, що дало можливість суттєво підвищити вірогідність діагностування пацієнтів із підозрою на туберкульоз.

2. Епідеміологічну модель SIS адаптовано до моделювання методом коміркового автомату особливостей поширення туберкульозу із коротким інкубаційним періодом, при цьому, у порівнянні з іншими підходами, ефективно поєднано аналітичний та чисельний підходи, що дало можливість отримати наближений аналітичний розв'язок для часової еволюції моделі для випадку змінної (у т.ч. випадкової) далекодії поширення туберкульозу з урахуванням мобільності індивідів, та паттерни просторового розподілу інфікованих індивідів за умови їх розташування на Z^2 графі, а також можливість налаштувати модель до конкретного географічного ареалу.

3. З використанням моделі *SEIS* встановлено вплив тривалості інкубаційного періоду туберкульозу COVID та присутності латентно-інфікованих хворих на часову динаміку поширення туберкульозу, знайдено стаціонарні стани цієї моделі залежно від тривалості інкубаційного періоду для випадків як низького, так і високого ступеня контактності між індивідами та отримано взаємний просторовий розподіл латентних та активно інфікованих індивідів за умови їх розташування на Z^2 графі, що дає

можливість встановити рівень небезпеки поширення туберкульозу залежно від кількості неідентифікованих латентних хворих індивідів (актуально також для випадку COVID-19).

4. Розроблено математичну модель *SEICS* поширення туберкульозу, яка базується на методі коміркового автомату і враховує присутність та конверсію між звичайними та мультирезистентними збудниками, та встановлено, що вирази для стаціонарного стану моделі містять універсальні комбінації параметрів моделі, які дали можливість проаналізувати умови подолання поширення туберкульозу залежно від рівня конверсії звичайного збудника в мультирезистентний, отримати характерні паттерни просторового розташування інфікованих звичайним та мультирезистентним збудником та встановити критерії зниження рівня небезпеки поширення туберкульозу із мультирезистентними збудниками.

Особистий внесок здобувача. Викладені в дисертаційній роботі результати дослідження отримані автором самостійно. У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача вказано нижче. У роботах [1,2,3,7-8] здобувачем написано програмний код, виконано симуляції системи, побудовано графіки і проаналізовано результати. У роботах [1,7] здобувач проаналізував критичну поведінку частки інфікованих індивідів в стаціонарному стані моделі *SIS* залежно від параметрів моделі та отримав їх просторовий розподіл. У роботах [2,3] здобувач запропонував модель *SICS* для захворювання із конкуренцією та конверсією між звичайними та мультирезистентними збудниками та проаналізував вплив присутності останніх на поширення інфекції. У роботі [8] здобувач дослідив особливості поширення недуги, що описується моделлю *SEIS* із латентним станом, від коефіцієнта інфікування та від тривалості інкубаційного періоду та порівняв стаціонарні стани компартментної та ґраткової моделей *SEIS*. У роботах [4,5,6,9] здобувач проаналізував клінічні дані та розробив модель для пробабілістичної діагностики з метою раннього вияву захворювання та ТБ. Здобувач брав участь у обговоренні результатів і написанні текстів усіх статей. Отримані результати не використовувались у інших дисертаційних роботах.

Апробація матеріалів дисертації. Ключові результати досліджень доповідались на таких наукових конференціях: XII та XX Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2008; 2016), 69-й студентській науковій конференції "Досягнення сучасної медицини"(Львів, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та ТБ"(Львів, 2008; 2012; 2013; 2014; 2015), X Ювілейній всеукраїнській навчально-науковій конференції з міжнародною участю "Кредитно-модульна система організації навчального процесу у ВНЗ України на новому етапі"(Тернопіль, 2013), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013), IV науковому симпозіумі з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 2015), XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Одеса, 2015), International Conference "Complex Analysis and Dynamical Systems VII (Nahariya, Israel, 2015), XV з'їзді Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Київ-Берлін, 2016).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась в Національному університеті "Львівська політехніка" представлені результати отримані згідно з планами робіт в рамках бюджетних тем " " № _____ (роки), "Розробка нових методів підвищення ефективності діагностики, лікування і профілактики ТБ легень у дітей та підлітків умовах впровадження ДОТС-стратегії в Україні шифр Т-1-07, № держреєстрації 0109U000024 (2009-2013 рр.).

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в дисертації результати мають різний ступінь практичного застосування. Так, математична модель пробабілістичної діагностики для раннього вияву ТБ вирізняється простотою застосування і вже використовується в клінічних умовах. Запропоновані і досліджені моделі поширення ТБ можуть бути використані для передбачення динаміки поширення захворювання у компактних областях проживання індивідів (госпіталь,

багатоквартирний будинок, селище із щільним розташуванням садиб тощо), а також у перспективі – модифіковані для опису випадків нерівномірного розподілу зв'язків між індивідами, зокрема шляхом задання їх географічно-вмотивованої просторової густини або побудови графу контактів із заданими властивостями.

Структура та обсяг дисертації Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів основної частини, загальних висновків, списку використаних джерел із 171 найменувань, 1 додатку, містить 40 рисунків, 9 таблиць. Повний обсяг дисертації 162 сторінки.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПРОТІКАННЯ ТА ПОШИРЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ОСНОВИ ЙОГО МОДЕЛЮВАННЯ

1.1. Стан із поширеністю і діагностикою туберкульозу в Україні

Незважаючи на наявність системи лікувально-профілактичних закладів та досягнення медичної науки, в Україні, на жаль, не спостерігається позитивних змін в стані здоров'я населення, важливе місце серед патологій займають хвороби органів дихання, чому сприяють такі фактори як гіподинамія, шкідливі звички, екологія побутової та виробничої сфери [24–26]. Зросту ТБ інфекції в Україні сприяють збільшення числа осіб з невиявленим ТБ, збільшення випадків захворювання на ТБ на тлі погіршення соціально-побутового стану, економічні негаразди, військові конфлікти, медикаментозний дефіцит, як і загальне пониження імунітету населення [27–29].

В останні десятиріччя відзначають зміну структури клінічних форм ТБ, зокрема зріст узагальнених форм [30, 31], наприклад фіброзно-кавернозного та міліарного ТБ. Значний відсоток серед усіх форм ТБ займають позалегенові локалізації процесу. Відзначається висока захворюваність осіб, які проживають в мікобактеріальному оточенні, що призводить до розвитку важких, ускладнених форм ТБ [1–4]. Однією із проблем є зростання чисельності хворих дитячого і підліткового віку, що прямо чи опосередковано пов'язано із захворюваністю дорослого населення. За останні роки почастишали випадки поширених і занедбаних форм захворювання на ТБ. У 24% осіб з туберкульозом легень діагностовано деструкція легеневої тканини [32–34].

Важливим фактором стримування поширення цього недугу є туберкулінодіагностика, що проводиться щорічно. Знаючи ризик розвитку захворювання на ТБ, можна прогнозувати захворюваність у районі, місті, регіоні. Повноцінний аналіз результатів туберкулінодіагностики віддзеркалює якісне проведення протитуберкульозних заходів, так як пік туберкулінових реакцій у 90% випадків свідчить про задовільну епідеміологічну ситуацію з ТБ [35–37]. Іншим важливим методом виявлення ТБ є планова флюорографія, при проведенні якої

виявляються специфічні процеси в легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, стає можливим діагностування і неспецифічних змін, а саме пневмоній, пухлин, кист, аномалій розвитку судин [38–40].

Несприятливий перебіг та наслідок ТБ, за даними багатьох авторів, в більшості випадків пов'язаний з пізнім виявленням захворювання [41, 42], так як пацієнти при наявних психо-фізіологічних особливостях не надають значення симптомам, і звертаються до лікаря тільки при вираженому розвитку процесу, який перебігає, як правило, під маскою респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів [43–45].

Визначальну роль в діагностиці ТБ легень відіграють рентгенологічні методи обстеження [46, 47]. Клініко-рентгенологічна картина ТБ легень різноманітна і може перебігати у вигляді первинного бронхоаденіту, легенево-залозистого комплексу, пригільюсного інфільтрату, лобіту, казеозної пневмонії, ексудативного плевриту, полісерозиту [48, 49]. В загальному комплексі клініко-лабораторних методів обстеження важливе місце належить і мікробіологічним дослідженням [50, 51], при яких мікобактерії ТБ виявляються у 92,2% хворих на легеневу форму ТБ [52–54].

Таким чином, подолання захворюваності на ТБ та мінімізація його поширення вимагають оптимізації комплексу епідеміологічних, діагностичних та організаційно-методичних заходів, що потребує подальшої розробки та удосконалення скринінгових методів обстеження населення на рівні первинної лікарської ланки з широким залученням фахівців сімейної медицини, терапевтів, педіатрів, виявлення контингенту з підвищеним ризиком захворювання на ТБ та проведення їм адекватних заходів щодо попередження розвитку специфічного процесу, як і розробки нових превентивних та прогнозувальних підходів на основі розробки низки специфічних математичних моделей.

1.2. Особливості протікання та поширення туберкульозу

Загальноприйнято вважати, що ТБ передається лише у випадку тривалого близького контакту здорового індивіда із особою, яка має ТБ в активній стадії. Тим не менше при сприятливих умовах єдине джерело інфекції з активним ТБ може інфікувати значну кількість осіб [55]. Для прикладу, в середньому 13 осіб було

інфіковано ТБ за рік одним джерелом інфекції в Нідерландах в період 1921- 1938 рр. [56]. Тому насправді не факт, що ТБ дійсно передається досить складно. Документи стосовно передавання інфекції ТБ протягом тривалих авіперельотів зібрані у звітах Kolata-1995 та MMWR-1995, вказують на те, що інфікування ТБ в сучасному суспільстві може бути досить ефективним, особливо у громадських місцях з високою густиною населення [56].

В сучасних умовах у хворих домінує вторинний ТБ, який складає, за даними різних авторів 60,7-74,8%, і виникає, як правило, на фоні залишкових змін перенесеного первинного ТБ [57, 58]. Значні труднощі виникають при диференціації форм ТБ, які зустрічаються як при первинному, так і вторинному генезі захворювання і перебігають у вигляді вогнищевої, інфільтративної чи дисемінованої форми процесу. В результаті клініко-рентгенологічно вони нагадують неспецифічний процес [59, 60]. Такі хворі найчастіше помилково скеровуються в терапевтичні відділення загальної медичної мережі з причини пневмонії, бронхіту, серцево-судинної патології тощо [61, 62].

Інфільтративний ТБ легень первинного генезу в 15,4% випадків перебігає як казеозна пневмонія, а в 60,0% - процес локалізується в нижніх частках легень [63, 64]. Більшість авторів вказують на важливість визначення змінених форм збудника ТБ у різних патологічних матеріалах для встановлення активності специфічних змін та прогнозування перебігу захворювання [65, 66].

В сучасних епідеміологічних умовах має місце патоморфоз ТБ, який характеризується поліморфізмом клінічних ознак і проявів перебігу захворювання та структури його клінічних форм [67–69]. При детальному аналізі ускладнених форм первинного ТБ легень виявлені певні зміни в співвідношенні клінічних проявів з урахуванням періоду епідеміологічної ситуації [70–72]. Зокрема, в стабільних умовах з ТБ в структурі ускладнень провідне місце належало лімфоаденіту, ТБ трахеї та бронхів (22,9 -28,6%) та ексудативному плевриті (13,8 - 18,0%). В сучасних умовах ускладнені форми первинного ТБ мають сприятливий клінічний перебіг з наявністю помірних проявів ТБ інтоксикації, деструкцій легеневої тканини (4,0 - 6,0%), специфічного ураження плеври (20,3%) та бронхів (1,4 - 1,72%) Ускладненому

перебігу ТБ, у більшості випадків, сприяє контакт з масивним бактеріовиділювачем, нерезультативна вакцинація БЦЖ та наявність супутньої екстапульмональної патології. Остання зустрічається у 65,0% осіб [73–75].

Особливого значення набувають медикаментозно-резистентні форми, які зустрічаються у 5,6 - 27,2% пацієнтів [76–78]. При цьому в динаміці структура резистентності мікобактерій ТБ набуває вираженої тенденції до підвищення за рахунок збільшення питомої ваги множинної медикаментозної стійкості збудника. Так, за даними ряду авторів, із числа бактеріовиділювачів чутливість до всіх препаратів збережена у 29,8%, монорезистентність визначається у 6,2 - 12,3%, полірезистентність - у 6,9 - 265,3%, а мультирезистентність - у 0,7 - 31,6% хворих [79–81].

Клінічний перебіг специфічного процесу також зазнав змін. На етапі стабільної епідеміологічної ситуації спостерігався безсимптомний, торпідний початок захворювання з незначними проявами захворювання. Часто мали місце спонтанне вилікування та виявлення локального процесу у фазі зворотнього розвитку. При цьому суб'єктивні симптоми ТБ були відсутні у 54,2% хворих [82–84]. Отримані дані щодо клінічного перебігу ТБ в сучасних умовах також вказують на малосимптомність перебігу захворювання у 32,0 - 70,0% хворих. При цьому гострий початок специфічного процесу мав місце в 30% , а підгострий - в 24,2% випадків [85–87]. Найчастіше пацієнти скаржилися на підвищення температури тіла (49,2%), загальну слабкість (45,9%), кашель (27,0%), зниження апетиту (24,7%) та втрату маси тіла (23,5%).

Серед осіб як з первинними, так і вторинними формами специфічного процесу, переважали особи, у яких був контакт з хворим на ТБ. При цьому встановлена залежність між видом контакту та поширеністю ТБ ураження [5–7]. Зокрема, у 74,5 - 77,3% пацієнтів із вогнищ сімейного контакту з бактеріовиділювачем виявлений поширений, а в групі сімейних вогнищ із мінімальним ризиком мав місце обмежений специфічний процес (64,0%). О. О. Речкіна [88] виявила в сучасних умовах тенденцію до збільшення частоти випадків невстановленого контакту серед хворих як при

поширеній формі інфільтративного ТБ легень (68,8%), так й при обмеженому процесі (52,7%)

Однією з найсерйозніших проблем є набута опірність інфекційних захворювань до антибіотиків, що спричиняє підвищення смертності та продовження терміну необхідного клінічного лікування [19, 20]. В результаті цього замість використання антибіотиків першої лінії доводиться використовувати суттєво дорожчі антибіотики другої чи третьої лінії та інтенсифікувати пошук та клінічні тести нових ще невикористовуваних препаратів. Щорічна вартість яка асоціюється із резистентними до антибіотиків інфекціями оцінюється у близько 1.5 мільярда євро у Європі та близько 16 мільярдів доларів у США [21] і невпинно зростає. Це стає серйозною проблемою і в Україні згідно недавніх статистичних даних [22].

Основним механізмом набуття резистентності інфекції до лікувального препарату є конверсія звичайного (нерезистентного) збудника у стійкий до препарату (резистентний). Зазвичай, це є наслідком неправильного, нерегулярного чи неповного курсу лікування, або низького рівня імунітету інфікованого індивіда. При модифікації збудника у резистентний підвид він співіснує та конкурує в організмі із звичайним збудником і, залежно від конкретних обставин, той чи інший збудник домінує. В загальному випадку інфікований індивід здатен поширювати обидва типи інфекції у спільноті заражаючи ними здорових індивідів через фізичний контакт, повітряно-крапельним шляхом та ін. Такий сценарій має багато небезпечних рис. Зокрема, якщо резистентний збудник присутній в організмі, але подавлений через переважальну присутність основного збудника, то застосування препарату може за певних умов погіршити, а не покращити стан інфікованого індивіда. Так, за умови виведення з організму чутливої до препарату інфекції, резистентна інфекція втрачає конкурента і може безперешкодно розвиватись. В результаті, лікування призводить до ефекту зворотнього до очікуваного.

1.3. Основи математичного моделювання в задачах епідеміології

Зрозуміло, що поширення серйозних захворювань має значний вплив на здорове функціонування суспільства, тому прогнозування швидкості, інтенсивності та небезпеки такого поширення відіграє важливу роль для спільноти в межах населеного пункту, країни, і, враховуючи інтенсивність переміщення індивідів, для географічних континентів. Оскільки ми маємо справу із популяціями значної кількості індивідів, то розуміння такої динаміки спиратиметься на математичні моделі динамічних систем. Окрім виключно статистичних методів обробки даних та прогнозування протікання захворювань, які є поза увагою даної дисертації, епідеміологічні моделі можна розбити на два основні класи: безрозмірні компартментні моделі та моделі із просторовим розподілом індивідів, одним із найпоширених методів їх розгляду є комп'ютерна симуляція за допомогою алгоритму КА.

1.3.1. Компартментні моделі

Компартментні моделі вперше запропоновані Кермаком та МакКендріком [10]. Популяція розбивається на декілька характерних груп (компартментів) згідно із їх станом стосовно визначеного захворювання [11, 12]. В найпростішому випадку це: здорові (неінфіковані) індивіди, які можуть заразитись носієм інфекції, інфекційні та виліковані. Частки таких індивідів від загального їх числа традиційно позначають як відповідно S , I і R . Їх часова еволюція отримується із систем диференціальних рівнянь, які беруть до уваги особливості інфікування та протікання конкретного захворювання та, відповідно, правила переходу індивідів із однієї групи в іншу. Залежно від кількості задіяних груп такі моделі називають SIR чи SIS (для випадку неімунного захворювання, де група R відсутня). Подальше узагальнення може включати низку додаткових груп, наприклад групу латентно інфікованих індивідів E (за присутності ненульового інкубаційного періоду захворювання), або розбиття якоїсь із груп на дві чи більше підгрупи за певним принципом (вік, стать, високомобільні індивіди, група підвищеного ризику захворювання тощо) [89–91].

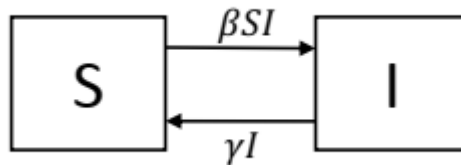


Рис. 1.1. Діаграма плинду індивідів компартментної моделі SIS.

Розглянемо для прикладу модель SIS для неімунного захворювання (див. рис. 1.1). Її еволюція задається системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \dot{S} = \mathcal{A} - \beta SI, \\ \dot{I} = -\mathcal{A} + \beta SI, \end{cases} \quad (1.1)$$

де крапка позначає похідну за часом, β і γ – коефіцієнти відповідно інфікування та виліковності. Використовуючи умову $S = 1 - I$ отримуємо:

$$\dot{I} = \beta(1 - I)I - \mathcal{A}.$$

Це рівняння може бути розв'язане аналітично

$$I(t) = \begin{cases} \frac{I_0}{1 + I_0 \beta t} & \gamma = \beta \\ \frac{I_0(1 - \gamma/\beta)}{I_0 + [1 - \gamma/\beta - I_0]e^{-\beta(1 - \gamma/\beta)t}}, & \gamma \neq \beta \end{cases} \quad (1.2)$$

де $I_0 = I(0) > 0$.

Випадок моделі SIR для захворювань із можливістю набуття імунітету (див. Рис. 1.2) призводить до диференціальних рівнянь

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI, \\ \dot{I} = \beta SI - \mathcal{A}, \\ \dot{R} = \mathcal{A}, \end{cases} \quad (1.3)$$

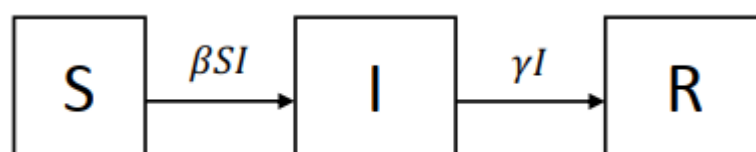


Рис. 1.2. Діаграма плинду індивідів компартментної моделі SIR.

розв’язок яких в загальному виді неможливий, але може бути представлений у параметричній формі [92]. Це ж справедливо для усіх подальших узагальнень компартментних моделей [89–91], для яких можливий пошук стаціонарного стану, умов стійкості розв’язку, але не отримання аналітичного виразу для часової еволюції змінних S , I , R , E тощо.

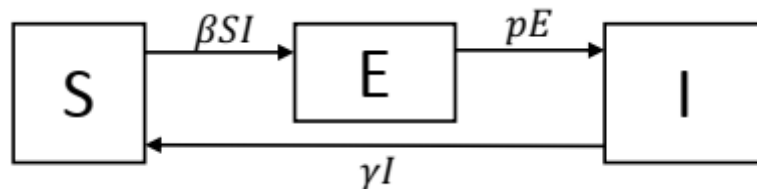


Рис. 1.3. Діаграма плинку індивідів компартментної моделі SEIS.

Інша популярна епідеміологічна модель – це модель SEIS, яка описує поширення захворювання із ненульовим латентним періодом. У ній вводиться окремий клас латентно інфікованих індивідів, позначений E , див. Рис. 1.3 і вона описується системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI + \gamma I, \\ \dot{I} = pE - \gamma I, \\ \dot{E} = \beta SI - pE, \end{cases} \quad (1.4)$$

Точний розв’язок такої моделі теж невідомий і більшість авторів фокусує увагу на знаходженні репродуктивного числа та виконанні аналізу стабільності можливих стаціонарних станів, див. напр. [93, 94].

Незважаючи на велику поширеність компартментних моделей і в цілому вірну якісну картину у передбаченні динаміки поширення епідемій, моделі цього типу не враховують просторову структуру та індивідуальну мобільність, тому вони описують випадок т. зв. добре змішаної (або безмежно мобільної) спільноти, де кожен індивід може заразити іншого з однаковою імовірністю. Тому часто моделі цього типу називають моделями із нуль-вимірністю простору [11]. В реальному житті контакти між індивідами сильно структуровані і можуть бути описані мережами різного типу, напр. випадковими, безмасштабними, мережами типу “тісний світ” тощо [8, 9].

Задаючи структуру зв'язків дозволяє дослідити просторовий розподіл поширення захворювання [95, 96], як і розглянути географічно-вмотивовані випадки [13–15]. З іншого боку глобальні властивості епідемій (напр. репродукційне число) в границі безмежного змішування отримані в моделях із просторовим розподілом індивідів повинні співпадати із феноменологічними результатами отриманими за допомогою їх компартментних відповідників [18].

1.3.2. Моделі типу коміркових автоматів

З метою врахування ролі локальних зв'язків між індивідами можна ввести до розгляду ту чи іншу форму мережі їх контактів. Найпростішим варіантом мережі слугує квадратна ґратка (простір \mathbb{Z}^2), де мережею контактів кожного індивіда є його просторові сусіди в кожному напрямку, які знаходяться на визначеній відстані. Тоді моделювання еволюції такої системи може бути виконене за допомогою комп'ютерної симуляції методом КА. В цьому методі часова еволюція системи задається локальним алгоритмом зміни стану конкретного індивіда залежно від його біжучого стану, так і стану його найближчого оточення. На квадратній ґратці задається радіус поширення інфекції $R_q > 0$. Сусідство для заданої вершини $k \in \mathbb{Z}^2$ означене як: $k' \sim k$ якщо $|k' - k| \leq R_q$. Якщо відстань між найближчими вузлами ґратки прийняти як 1, то вибір $R_q = 1$ призводить до розміру сусідства $q = 4$ індивіди (т.зв. сусідство фон Ноймана), при $R_q = \sqrt{2}$ маємо розмір сусідства $q = 8$ індивідів (сусідство Мура) і т.д.

Розглянемо алгоритм КА на прикладі моделі *SEIS* (див. Рис. 1.3). Кожному вузлу-індивіду k відповідає стан s_k , який може набувати низку значень залежно від типу моделі, напр. 0 – для здорового, 1 – для інфікуючого, 2 – для латентно інфікованого і т.д. Перехід між станами відбувається стохастично, згідно із правилами, що задають імовірності переходів і залежать як від стану вузла k , так і стану вузлів його оточення. Типовий алгоритм КА можна записати як таку послідовність кроків (на прикладі моделі з станами 0, 1, 2 означеними вище):

(i) вибрати випадковий вузол k ;

(ii) якщо $s_k = 0$ (здоровий) то:

- змінити в стан $s_k = 2$ (латентно хворий) із імовірністю $\beta n_i / q$
- залишитись в стані $s_k = 0$ із імовірністю $1 - \beta n_i / q$

(iii) якщо $s_k = 2$ (латентно хворий) то:

- змінити в стан $s_k = 1$ (інфікувальний) із імовірністю p
- залишитись в стані $s_k = 2$ із імовірністю $1 - p$

(iv) якщо $s_k = 1$ (інфікувальний) то:

- змінити в стан $s_k = 0$ (вилікуваний) із імовірністю γ
- залишитись в стані $s_k = 1$ із імовірністю $1 - \gamma$

(v) виконати N вищезначених спроб, що формує один часовий крок алгоритму. Тут β – коефіцієнт інфікування, p – коефіцієнт активізації збудника ($p \sim 1/\tau$, де τ – інкубаційний час), γ – коефіцієнт виліковності. З метою запобігання попадання системи у стан-пастку з відсутніми інфікувальними індивідами, принаймні один із них завжди залишається в системі. Зауважимо, що при $q = N$ далекодія інфекції сягає розміру всієї системи, отже в цій границі відтворюється відповідна компартментна модель. Також відзначимо, що впродовж часового кроку із N спроб індивіди вибираються випадково, з метою уникнення кореляцій між зміною їх станів, тому впродовж одного часового кроку, деякі з них можуть бути вибрані більш ніж один раз.

Цей тип еволюції є дискретним в просторі і часі. Типово симуляції, представлені у цій дисертаційній роботі, виконано на квадратній ґратці розміром 256×256 із загальною кількістю індивідів $N = 65536$. З метою встановлення ефектів скінченного розміру для деяких моделей, проаналізовано результати для систем

меншого розміру. Вздовж обох просторових осей накладено періодичні граничні умови.

Наявність просторового розподілу індивідів, дає можливість враховувати ефекти їх мобільності – в явному чи неявному виді [13, 16–18, 95, 97–104]. Наприклад, алгоритм може включати явні перескоки індивідів з вузла на вузол, зокрема найпростіше зреалізувати обмін двох вузлів своїми індивідами, де максимальна допустима відстань обміну задаватиме далекосяжність мобільності в системі. Для прикладу, в роботі [16] досліджено модель *SIR* з двома правилами: для явної мобільності індивідів та для оновлення їх стану (здоровий чи інфекційний). Вивчено вплив ступеня змішування індивідів, спричиненого їх мобільністю, на поширення епідемії і знайдено, що для безмежного ступеня змішування еволюція відтворює еволюцію компартментної моделі *SIR*. Ті ж автори пізніше поширили своє дослідження на випадок моделі *SIS* в КА [17]. Було встановлено існування ефекту на кшталт фазового переходу між станом ендемії та станом без захворювання, де роль параметра порядку відіграє значення частки інфікуючих індивідів I залежна від модельних параметрів. Було встановлено, що мобільність суттєво впливає на поведінку моделі. Зокрема, вона зводить модель КА до компартментної моделі *SIS* в границі великої кількості перескоків індивідів [18].

Інший спосіб врахування мобільності індивідів – варіація радіусу поширення захворювання R_q , що, відповідно, призводить до варіації розміру сусідства q . Таким чином, інфікований індивід передаватиме носія захворювання на більшу відстань і це враховуватиме мобільність індивідів неявно. При цьому один із способів – задання фіксованих значень для R_q і, відповідно, для q , інший – випадкові значення для цих параметрів, які змінюються для кожного індивіда в кожен момент часу в визначених інтервалах. Другий варіант дає можливість врахувати просторову неоднорідність інфективності в системі, що було предметом розгляду в роботах [96, 101]. При аналізі динамічних систем, зазвичай концентруються на пошуку стаціонарного(них) стану(ів) і описують характер еволюції системи в його напрямку, де можлива в т.ч. осцилююча поведінка [99].

1.3.3. Моделі, що враховують специфічні особливості туберкульозу

В цілому, моделювання ТБ може бути виконано із залученням тих же загальних класів моделей, що і інших захворювань, але із врахуванням особливостей протікання ТБ описаних вище. Моделі, розроблені чи адаптовані до ТБ, почали з'являтися як мінімум з 1970-х років. Так, в роботі [105] запропоновано просту модель для оцінки річних тенденцій небезпеки епідемії ТБ та пов'язаної з ним смертності, як і вияву ефективності превентивних заходів для різних вікових груп. Модель була застосована до епідеміологічних даних у Японії та виявила похибки різного порядку залежно від характеристик, які було оцінено. Огляд пізніших моделей подано в роботі [106]. Відзначено, зокрема, наявність таких груп моделей: компартментні *SEIR* моделі з латентним станом, структуровані за віком моделі та моделі з затримкою, просторово-структуровані моделі.

З метою спрощення опису поширення, ТБ моделювання використовує низку припущень. Перше припущення стосується переходу латентної інфекції до її активної стадії. Дані обстеження свідчать, що ризик такого переходу значно вищий протягом перших років, порівняно із подальшими роками [107]. До кінця не зрозуміло, чи це пов'язано із тим, що багато індивідів свідомо зменшили ризик переходу шляхом низки превентивних заходів, чи це біологічно зумовлена особливість. Перехід до активної фази ТБ моделюється декількома способами. Перший спосіб – ігнорування різних швидкостей переходу для різних категорій індивідів і розгляд єдиного класу латентно інфікованих із єдиною швидкістю переходу. Деякі з таких моделей розглядають взагалі прямий перехід частини здорових індивідів до класу активно інфікованих ТБ, вважаючи перехід моментальним [108, 109]. Другий спосіб – моделювати імовірність переходу як функцію часу від моменту інфікування [110–112]. Третій спосіб – ведення двох різних груп латентно інфікованих індивідів – із швидким переходом до активної фази та з повільним переходом [113–115].

Друге припущення стосується можливості та способів імовірної реалізації реінфекції. Деякі моделі не дозволяють реінфекції, вважаючи, що лікування призвело до набуття абсолютної імунності до захворювання. Проте, численні дослідження [116, 117] вказують на те, що індивіди можуть бути інфіковані низкою циркулюючих

модифікацій ТБ (виявлено випадки активного ТБ з одночасно двома типами носіїв, як і послідовного зараження різними видами ТБ). Деякі моделі дозволяють реінфекцію шляхом переміщення індивідів з групи вилікуваних чи групи латентно інфікованих, до групи активно інфікованих ТБ [109], інші – з групи вилікуваних та груп повільного або швидкого переходу [115]. Ще інші використовують явне представлення декількох типів ТБ носія, при якому реінфекція переміщає індивідів з будь-якої групи одного виду ТБ до іншої [56], чи їх комбінації [115]. Загалом не досягнуто консенсусу стосовно наявності захисту, і якщо так – то в якій мірі – від попереднього інфікування. Деякі автори допускають часткове зниження імовірності зараження (частковий імунітет) іншим типом ТБ в результаті попереднього інфікування [113, 115].

Моделі поширення захворювань, які характеризуються численними групами та асиметрією між ними чи декількома механізмами переходів між групами (напр. наявність ефектів зворотнього зв'язку), можуть виявляти осцилюючу поведінку та т.зв. зворотню біфуркацію [118]. Оскільки така структура властива і низці моделей поширення ТБ, то дослідження цих ефектів, виконані в серії робіт [118–122] мають стосунок до можливої осциляційної поведінки епідемії ТБ. Крім того цікавими і дотичними є дослідження поширення ТБ великої рогатої худоби в стадах [123–126], особливістю якого є тісний контакт між особинами. Така ситуація може відображати поширення ТБ в суспільстві при високій густині заселення. Значно менше представлені в літературі просторово-структуровані моделі поширення ТБ. Так, Шиназі [127] запропонував модель ТБ на гратці, кожен вузол якої може перебувати у трьох станах – здоровий, латентно інфікований та інфекційний. Інфікування відбувається лише між найближчими сусідами. Латентно інфіковані індивіди перетворюються в інфекційні або шляхом переходу, або через реінфекцію. Цікавим аспектом моделі є те, що її довгочасова поведінка суттєво відмінна від поведінки її компартментного аналога. Це корелює із дослідженнями впливу просторової структурованості на поширення інших типів захворювань [128–131].

В роботах Коена та ін. (див. [106]) запропоновано стохастичну модель для ТБ на просторово-структурованих випадкових графах. У ній здорові індивіди, внаслідок інфікування, спочатку потрапляють до групи швидкого переходу до активної фази

ТБ, де вони перебувають 5 років, по цьому вони потрапляють до довготривалої групи латентно інфікованих індивідів. Як і в роботі [111], реінфікування дозволене, причому попереднє інфікування частково запобігає переходу реінфікованих індивідів до активної фази ТБ. Проаналізовано ефект просторової структури на відносну важливість екзогенної реінфекції при епідемії ТБ при відсутності лікування. Встановлено, що просторові ефекти такі як формування кластерів з високою локальною латентністю може спричиняти те, що екзогенна реінфекція може стати важливим фактором поширення ТБ навіть для випадку коли ТБ слабо розповсюджений у спільноті. Так, було знайдено, що на графах із високим коефіцієнтом кластерності просторова кластеризація виникає на етапі природнього спаду епідемії ТБ між 1900 та 1990 роками. В результаті спостерігались просторові області із відносно високим поширенням латентно хворих індивідів, в яких реінфекція може бути суттєвим фактором поширення захворювання. Більшість інфікованих ТБ ідентифіковано саме в цих областях.

Як уже вказувалось вище, однією з найсерйозніших проблем у поширенні ТБ є набута опірність носія до одного чи декількох (мультирезистентність) типів антибіотиків. Щодо цього запропоновано низку моделей, які розглядають цю проблему з різних точок зору [132–135]. Згідно з механізмом конверсії звичайного носія у резистентний зрозуміло, що необхідно враховувати як процеси всередині організму індивіда, так і процес поширення інфекції між індивідами. Вичерпна класифікація наявних моделей може бути знайдена в роботі Спінналя та ін. [136]. В моделях із рівноправним співіснуванням носіїв вони не можуть конвертуватись один в другого, і можливі два випадки: (а) інфікування єдиним носієм або (b) суперінфікування – інфікування обома типами носія одночасно. В моделях без співіснування можливі такі два випадки: (c) ексклюзивна інфекція (витіснення одного носія іншим заборонено) або (d) заміна носія. В моделях з нерівноправним співіснуванням носіїв дозволено конверсію але не заміну, що призводить до випадку співіснування типу більшість/меншість. Тут можливі два випадки: (e) однонаправлена конверсія, наприклад, звичайного носія в мультирезистентний та (f) двонаправлена конверсія між носіями. Таким чином, існує широкий клас моделей і

вибір базується на конкретних особливостях захворювання та на вибраному рівні складності епідеміологічного дослідження [137]. Низка дотичних моделей включає розгляд конфекцію носіями ТБ та СНІДу [138] та розгляд впливу недостатнього/неповного лікування та неповної вакцинації [139, 140]

Наприкінці, можна вказати на низку різноманітних вузькоспрямованих досліджень, напр. вивчення поширення ТБ серед працівників госпіталів [141], дослідження впливу поширення мультирезистентних збудників ТБ та конфекції ТБ-СНІД в Естонії [138], географічно-специфічні моделі поширення ТБ в Австралії [142] та в Китаї [143], моделювання ефекту емігрантів на поширення ТБ [144], вивчення вікових особливостей в поширенні ТБ [145], аналіз чутливості моделі до вибору параметрів [146] та глобальна стабільність моделей поширення ТБ.

1.4. Висновки до Розділу 1

Незважаючи на зусилля в напрямку покращення епідеміологічної ситуації із захворюванням на ТБ в Україні, ця недуга продовжує нести значну загрозу суспільному життю. Це зумовлено низкою чинників: збільшенням числа осіб з невиявленим ТБ, збільшенням випадків захворювання на ТБ на тлі погіршення соціально-побутового стану, економічні негаразди, військові конфлікти, медикаментозний дефіцит, як і загальне пониження імунітету населення. В напрямку подолання цієї загрози можна виділити два важливі аспекти: медичний (ефективна діагностика, наявність кваліфікованого персоналу, медикаментозне забезпечення) та епідеміологічний (поінформованість населення про превентивні заходи, методи надійної верифікації діагнозу, здоровий спосіб життя, своєчасна ізоляція інфікованих).

Обидва напрямки надають широкі можливості для застосування математичного моделювання. Зокрема, математичні моделі, розроблені і застосовані для аналізу і узагальнення клінічних даних, можуть суттєво покращити діагностичні дослідження та підвищити вірогідність верифікації діагнозу, причому є можливість розробки окремих моделей для вибраних суспільних груп: за віком, статтю, видом діяльності, ареалом проживання тощо. В епідеміологічному аспекті велика роль належить

передбаченню небезпеки епі- чи пандемії, дослідженню поширення захворювання за різних демографічних умов, зокрема: за умов низької чи високої щільності населення, його мобільності, локальності чи глобальності контактів тощо. При цьому та сама техніка моделювання може бути використана для різних різновидів захворювання, але вводяться відповідні узагальнення, наприклад латентно інфіковані індивіди, групи ризику, високо- чи низькомобільні індивіди тощо.

На даний момент існує обширна література присвячена моделюванню епідеміологічному аспекту ТБ, причому використовуються як моделі загального типу, які можуть описувати і інші захворювання, так і моделі специфічні для ТБ. Більшість робіт фокусується на моделях компартментного типу, які ігнорують ефекти просторового розподілу індивідів, тобто розглядають режим безмежного змішування індивідів. В той же час, значна увага надається поділу населення на специфічні з точки зору ТБ групи, напр. групи високого ризику (лікарі, медперсонал), групи більш сприятливі до захворювання (інфіковані на СНІД, особи без визначеного місця проживання, групи із рецидивом хвороби тощо), як і групи специфічні для конкретної країни (напр. емігранти, учасники військових дій тощо). З іншого боку, моделі задані у певному просторі чи на графі більше концентруються на структурі і густині зв'язків, кластеризації індивідів і в меншій мірі орієнтовані на виділення характерних особливостей захворювання, напр. ТБ. Тому, поєднання цих обох аспектів моделювання поширення ТБ, як і порівняння результатів отриманих у компартментному та просторово-визначеному формалізмі для однієї і тієї ж моделі є актуальною задачею і вона становить предмет цієї роботи.

РОЗДІЛ 2

МОДЕЛЮВАННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

2.1. Математичні засоби клінічної верифікації первинного і вторинного туберкульозу

В цьому розділі, ґрунтуючись на інформаційно-математичних технологіях, проведена цифрова оцінка клініко-рентгенологічних і лабораторних проявів ТБ запалення. Встановлені математичні критерії ефективності діагностичного процесу. Визначений алгоритм діагностики ТБ апробований у 76 хворих на первинний та у 81 – на вторинний ТБ з використанням інформаційного банку клініко-лабораторних даних, що дозволило підвищити якість верифікації захворювання до 90.7% та 85.2% відповідно.

Результати попередніх досліджень стосувалися створенням математичних моделей при вивченні окремих епідеміологічних параметрів з урахуванням характеру збудника захворювання. Це дало можливість обґрунтувати модель оцінки і прогнозування розповсюдженості захворювання на ТБ при наявності чутливого (звичайного) та мультирезистентного (стійкого) збудника ТБ, а також визначити ймовірність їх взаємного переходу із категорії в категорію [147].

2.1.1. Особливості верифікації на основі клінічних даних

Метою роботи викладеної в цьому розділі є підвищення ефективності верифікації первинного та вторинного ТБ шляхом математичного моделювання найінформативніших клінічних симптомів та лабораторних параметрів захворювання в залежності від патогенетичних механізмів його розвитку. В основу досліджень покладені результати клінічних та лабораторних даних при ТБ у 157 хворих, інтерпретовані на принципах інформаційно-математичного моделювання проявів та ознак захворювання. Одержані дані опрацьовані з застосуванням бальної системи діагностики і диференційної діагностики первинного та вторинного ТБ при відсутності інформації про час виникнення первинного інфікування. Для цього був використаний спрощений варіант формули Т. Байеса [148].

Для визначення диференційно-діагностичної цінності ознак захворювання підраховували частоту їх наявності (в %) при первинному та вторинному ТБ. Якщо прояв (симптом, синдром, лабораторний критерій та ін.) ділили на градації (наприклад, кашель - сухий, вологий), то для кожного з них визначали у відсотках частоту наявної ознаки окремо. Всі розрахунки проводили, беручи до уваги абсолютні числа всіх клініко-лабораторних параметрів захворювання у пацієнтів з первинним та вторинним ТБ.

Наступним етапом було визначення десятинних логарифмів отриманих цифрових характеристик, які приймалися за діагностичні коефіцієнти. Потім відраховували різницю між "найбільшим" і "найменшим" значеннями і отриману величину вносили в графу коефіцієнта з "найбільшою" величиною, а в графу з мінімальним коефіцієнтом реєстрували "нуль". Отримані характеристики, попередньо помножені на 10, давали кінцеву кількість балів кожному симптому або параметру зокрема. Сумуючи кількість балів із врахуванням груп спостережуваних хворих на первинний та вторинний ТБ, отримували вірогідну різницю в домінуванні відповідних діагностичних параметрів.

При наявності різниці суми більше як 13 балів, вірогідність правильного діагнозу була більше 95.0%, а вірогідність помилкового діагнозу – менше 5.0%. Якщо різниця складала 10 балів, то вірогідність правильного діагнозу знижувалася до 91.0%, а помилкового – збільшувалася до 9.0% відповідно. Опрацювання отриманих результатів досліджень проводили за допомогою ліцензійних програм, які входили в пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level №17016297) на персональному комп'ютері IBM програмою Excel за рекомендаціями С.Н.Лапач та ін. [23].

2.1.2. Результати клінічної верифікації

Інформаційно-математичний алгоритм верифікації було застосовано у 76(48.4%) пацієнтів з первинним ТБ, у яких клініко-рентгенологічно виявляли захворювання, що нагадували вторинний патологічний процес та у 81(51.6%) хворих на вторинний ТБ із загальної кількості обстежених (157 хворих).

Опрацювання інформації дало можливість встановити вірогідність окремих ознак при ТБ залежно від характеру розвитку специфічного процесу. В результаті запропонованого алгоритму визначена оптимальна інформативність 26 найбільш важливих ознак захворювання як для поліклінічної мережі, так і профільного стаціонару. При цьому, із згаданих 26 параметрів специфічного запалення, 15 ознак склали клінічні прояви захворювання (табл. 2.1), 5 – рентгенологічні ознаки

Таблиця 2.1 – Клінічні прояви (в балах), * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0.05 - 0.01$).

№	Прояви	Первинний ТБ	Вторинний ТБ
1.	Контакт з хворим	2.6	5.0*
2.	Тривалість захворювання		
	- до 1 міс	0.6	0
	- 2-6 міс	0	1.9
	-більше 6 міс	0	3.1
3.	Перебіг захворювання:		
	- гострий	1.8	0
	- торпідний	0	1.2
4.	Загальна слабкість:		
	- помірна	0	1.6
	- інтенсивна	6.8*	0
5.	Підвищення температури тіла:		
	- субфебрильна	3.2*	0
	- фебрильна	2.9*	0
6.	Біль в грудній клітці	0.3	0
7.	Кашель:		
	- сухий	0	0.1
	- вологий	0.1	0
	Кровохаркання	0	0.3
9.	Задишка при навантаженні	1.9*	0
10.	Лімфоаденопатія	3.2*	0
11.	Параспецифічні реакції	7.7*	0
12.	Побічні реакції	5.2*	0
13.	Фізикальні дані:		
	- укорочення перкуторного звуку	2.3	2.1
	- ослаблене дихання	2.3	2.1
	- сухі хрипи	1.5*	0
	- вологі хрипи	1.5*	0
14.	Ускладнення специфічні	12.2*	0.9
15.	Ускладнення неспецифічні	3.7	11.3*
	Всього	59.2*	26.0

(табл. 2.2), 2 – результати мікробіологічних (табл. 2.3) та 4 – імуно-біохімічних (табл. 2.4) критеріїв.

При оцінці діагностичної інформативності клінічних проявів необхідно вказати, що для первинного ТБ притаманні: короткотривалий дошпитальний період (0.6) з гострим перебігом (1.8), інтенсивною загальною слабкістю (6.8), субфебрильною (3.2) та фебрильною (2.9) температурою тіла. Особливої уваги заслуговували задишка при фізичному навантаженні (1.9), периферійна лімфоаденопатія (3.2), наявність параспецифічних (7.7) та токсико-алергічних (5.2) реакцій ($p < 0.05$).

При фізикальних даних враховували наявність сухих (1.5) та вологих (1.5) хрипів. Серед ускладнень, як правило, переважали специфічні (12.2) - у вигляді ексудативного плевриту (полісерозиту) або ТБ бронха. Перечислені критерії зустрічалися вірогідно частіше при ТБ первинного походження і враховувалися як при діагностиці ТБ запалення взагалі, так і при верифікації патогенезу специфічного процесу зокрема ($p < 0.05$).

Оцінюючи клінічні прояви при ТБ вторинного генезу, встановлена недостатня інформативність існуючих параметрів за виключенням тривалого дошпитального етапу захворювання (3.1), торпідного перебігу (1.2), помірної інтоксикації (1.6), кровохаркання (0.3) та ускладнень неспецифічного (1.3) характеру у вигляді дифузного катарально-гнійного ендобронхіту як продрому розвитку хронічного обструктивного захворювання легень на перспективу.

Отже, підсумовуючи отриману бальну оцінку, доцільно вказати, що за результатами клінічних проявів захворювання залежно від характеру перебігу специфічного процесу вірогідно переважав первинний ТБ (59.2) стосовно вторинного (26.0) відповідно ($p < 0.01$).

Підрахунок бальної оцінки рентгенологічних ознак специфічного запалення (табл. 2.2) при первинному та вторинному ТБ сумаційно не відрізнявся (13.2 та 11.7 відповідно) і вірогідно не залежав від походження захворювання. В той же час, ряд

ознак при первинному ТБ заслуговували на увагу, параметри яких були високоінформативними.

Таблиця 2.2 – Рентгенологічні ознаки (в балах), * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0.05 - 0.01$).

№	Прояви	Первинний ТБ	Вторинний ТБ
1.	Локалізація процесу:		
	- верхньочасткова	0	0.9*
	- прикоренева	2.3*	0
	- середньо-нижньочасткова	4.0*	0
2.	Кількість порожнин		
	- поодинокі	2.5	2.9
	- множинні	0	1.8*
3.	Розмір порожнин		
	- до 2 см	1.2	0
	- 2-4 см	1.0	0
	- більше 4 см	0	2.9*
4.	Посилений легеневий малюнок	0	3.2*
5.	Розширений корінь	3.2*	0
Всього		13.2	11.7

В першу чергу це стосувалося прикореневої (2.3) та середньо нижньочасткової (4.0) локалізації процесу в поєднанні з інфільтрованим коренем (3.2), а при вторинному ТБ мали місце вірогідно частіше ураження верхніх часток (0.9) легень на тлі посиленого легеневого малюнку (3.2).

Результати мікробіологічних досліджень вказували, ймовірно, на якісний характер показників, що важливо при верифікації ТБ як окремої нозологічної форми (табл. 2.3).

При цьому, окремі параметри мікробіологічного спектру, з врахуванням методу визначення мікобактерій ТБ (МБТ) та їх кількісної характеристики (помірне, масивне), вірогідно не залежали від генезу специфічного запалення, що підтверджено сумою балів (9.2 та 11.6 відповідно).

За результатами досліджень периферійної формули крові патогномонічних відмінностей окремих показників не виявлено і вони не змінювалися з врахуванням перебігу ТБ процесу.

Таблиця 2.3. – Мікробіологічні критерії (в балах), * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0.05 - 0.01$).

№	Прояви	Первинний ТБ	Вторинний ТБ
1.	Наявність МБТ (мікроскопічно):		
	- помірне (1 +)	1.2	1.1
	- масивне (2 +, 3 +)	0.7	1.1
2.	Наявність МБТ (посівом):		
	- помірне (1 +)	5.2*	3.1
	- масивне (2 +, 3 +)	2.1	6.3*
Всього		9.2	11.6

Аналогічні результати, які не залежали від характеру розвитку специфічного запалення (первинний, вторинний), стосувалися параметрів клітинного імунітету та біохімічного гомеостазу організму пацієнтів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Імуно-біохімічні критерії (в балах), * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0.05 - 0.01$).

№	Прояви	Первинний ТБ	Вторинний ТБ
1.	Формула крові:		
	- підвищена ШОЕ	2.4*	1.2
	- лімфоцитоз	1.6	1.1
	- лімфопенія	1.7	1.4
2.	Імунітет:		
	- зменшення Е-РУК	1.4	1.1
	- зменшення Еа-РУК	1.5	1.2
	- пригнічення РБТЛ з ФГА	1.8	1.7
3.	Туберкулінова алергія:		
	- гіперергічна проба Манту	5.7*	0
	- збільшення І-РУК	2.6*	0.3
	- збільшення РБТЛ з ППД	4.6*	2.0
4.	Біохімічні параметри:		
	- підвищення Тф	4.1	2.3
	- збільшення Нр	5.1	4.9
	- зростання Цп	5.0	4.7
Всього		37.5*	21.9

Для оцінки імунологічної реактивності організму на увагу заслугоували показники загального (Е-РУК) та активного (Еа-РУК) розеткоутворення, а також реакція баластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з туберкуліном (ППД), які були знижені. Біохімічні параметри стосувалися підвищення рівнів трансферину (Тф), гаптоглобіну (Нр) та церулоплазміну (Цп) сироватки крові.

Таблиця 2.5 – Підсумковий алгоритм математичного моделювання (в балах),

* - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0.05 - 0.01$).

№	Прояви	Первинний ТБ	Вторинний ТБ
1.	Клінічні прояви	59.2*	26.0
2.	Рентгенологічні ознаки	13.2	11.7
3.	Мікробіологічні критерії	9.2	11.6
4.	Імуно-біохімічні критерії	37.5*	21.9
Всього		119.1*	71.2

На увагу заслугоували показники інтенсивності туберкулінової алергії, які вірогідно були вищими при ТБ первинного походження. Зокрема, це стосувалося різкопозитивної проби Манту (5.7), суттєвого підвищення імуного розеткоутворення І-РУК (2.6) та РБТЛ з ППД (4.6). При цьому сума бальної оцінки була вірогідно вищою при первинному (37.5) ТБ стосовно вторинного (21.9) відповідно ($p < 0.01$).

Узагальнюючи бальні величини (табл. 2.5) при ТБ залежно від характеру оцінки критеріїв прояву захворювання, слід вказати на високу інформативність клінічних ознак (59.2 і 26.0 відповідно) та імуно-біохімічних критеріїв (37.5 і 21.9 відповідно) при первинному генезі ТБ процесу стосовно вторинного, що підтверджено також підсумковим алгоритмом математичного моделювання (119.1 і 71.2) відповідно ($p < 0.01$).

Таким чином, використані 26 основних ознак захворювання дозволили отримати достатньо вагому діагностичну інформацію і, в переважній більшості випадків, надійно прогнозувати тип перебігу ТБ процесу (первинний, вторинний).

Одержані дослідження (табл. 2.5) показали, що для первинного ТБ максимальний бал становив 119.1, а для вторинного – 71.2 ($p < 0.01$). Про

первинність процесу свідчили коливання балів від 71.2 до 119.1, а про вторинність – нижче 71.2. При правильній оцінці клінічних проявів захворювання і рентгенологічних ознак (табл.1. табл.2) можна одержати 75.0% необхідної інформації у математичному моделюванні ТБ, а лабораторні (мікробіологічні та імуно-біохімічні) критерії (табл.3. табл.4) доповнювали цю інформацію ще на 25.0%. Отже, сума балів при первинному ТБ становила 89.3 і 29.8, а при вторинному – 53.4 і 17.8 відповідно ($p < 0.01$). Ці результати свідчили про вірогідність математичного моделювання симптомокомплексу первинного ТБ відносно вторинного, при якому різниця суми балів клінічних (59.2) та рентгенологічних (37.5) даних становила 21.7, а мікробіологічних (44.6) та імуно-біохімічних (33.5) критеріїв – 11.1 відповідно, ($p < 0.01$). Таким чином, при оцінці отриманих результатів виявилось, що у хворих на первинний ТБ правильний діагноз був встановлений у 90.7% (69 хворих із 76), а на вторинний ТБ – у 85.2% (69 хворих із 81). Отже, частота діагностичних помилок при специфічному процесі первинного генезу становила 9.3% (7 випадків із 76), а вторинного генезу - 14.8% (12 випадків із 81). Ці дані засвідчили, що запропонований алгоритм у більшості хворих дав можливість встановити характер розвитку специфічного процесу тоді, коли клініко-рентгенологічні прояви первинного ТБ нагадували ідентичні форми вторинного ТБ.

Необхідно відзначити, що різниця суми балів між первинним та вторинним ТБ повинна бути не менше 13. тоді ця різниця була вірогідною. Немає необхідності застосовувати бальну систему діагностики, коли клініко-рентгенологічні критерії дозволяли встановити походження специфічного процесу, пов'язане з первинним інфікуванням (туберкулінового віражу), а рентгенологічно визначали так звані "некласичні" форми первинного ТБ (вогнищевий, інфільтративний, дисемінований) або при вторинному ТБ - при наявності даних стосовно перенесеного ТБ в минулому.

2.2. Клінічна верифікація у різних вікових категоріях

В цьому розділі подано результати досліджень виконаних на основі цифрових комп'ютерно-інформаційних технологій відслідковування захворювання на основі

вибіркової індикації захворюваності на ТБ в різних вікових групах населення. З цією метою використані щорічні форми звітних матеріалів, передбачених МОЗ України, результати власних спостережень та дані банківського накопичення інформації. Отримані результати опрацьовані з використанням статистичних і математичних функцій програми "MS EXCEL" параметрично і непараметрично для встановлення кореляційного зв'язку при оцінці динаміки епідеміологічних критеріїв.

2.2.1. Методи моніторингу захворюваності різних вікових категорій

З метою протидії поширення ТБ розвивається всесторонній моніторинг епідеміологічних параметрів з використанням не тільки загальноприйнятих статистичних критеріїв, але й сучасних інформаційних технологій обліку та створення банку даних, що дозволяє максимально об'єктивізувати окремі показники та опрацювати якісні програми проти ТБ допомоги населенню [148, 149]. Так, результати попередніх досліджень стосувалися створення математичних моделей при вивченні окремих епідеміологічних параметрів з урахуванням характеру збудника захворювання. Це дало можливість обґрунтувати модель оцінки і прогнозування розповсюдженості захворювання на ТБ при наявності чутливого (звичайного) та мультирезистентного (стійкого) збудника ТБ, а також визначити ймовірність їх взаємного переходу із категорії в категорію, розглянуті в попередньому розділі. В цьому розділі застосовано подібний метод для об'єктивізації параметрів показників захворюваності на ТБ населення з урахуванням вікового цензу.

Для дослідження епідеміологічної ситуації з ТБ стосовно різних вікових категорій населення проведена порівняльна аналітична оцінка основних показників за період 2000-2009 рр. в Україні та Львівській області з використанням матеріалів офіційної статистики. Зокрема, були опрацьовані щорічні звіти протитуберкульозних медичних закладів України, передбачені інструктивними документами МОЗ України та результати власних спостережень.

Згаданий десятирічний період досліджень (2000-2009рр.) було розділено на два п'ятирічні етапи спостережень: перший етап (2000-2004рр.) характеризувався невпинним погіршенням епідеміологічної ситуації з ТБ, другий етап (2005-2009рр.) визначався відносною стабілізацією основних епідеміологічних показників. Це

дозволило виявити певні закономірності зрушень згаданих параметрів та визначити відповідні чинники, що впливали на епідеміологічну картину в умовах сьогодення як на загальнодержавному (Україна), так і регіональному (Львівська область) рівнях. Дослідження такого диференційного розподілу пов'язано з тим, що за останні десять років спостерігалось деяке сповільнення темпів зростання захворюваності, певна стабілізація та помірна тенденція до зниження захворюваності в окремих вікових категоріях населення [150]. Відзначимо, що вказані показники вивчалися як в умовах загальної популяції населення, так і серед контактних осіб із осередків ТБ інфекції і порівнювалися з врахуванням вікового цензу населення (діти, підлітки, дорослі).

При виконанні розрахунків застосовувались статистичні та математичні функції програми «MS Excel» [151]. Всі отримані результати накопичувалися у опрацьованих базах даних, а їх математична обробка виконувалась із застосуванням програмних продуктів, що входять до пакету Microsoft Office Professional 2007.

Опрацювання та аналіз результатів дослідження виконувались із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики на персональному комп'ютері з наступними технічними характеристиками: процесор Intel Core Duo з частотою 1.80 ГГц, ОПЗ 1 ГГб, жорсткий диск 200Гб, операційна система Microsoft Windows XP Professional.

Вибір методів залежав від того, відповідали чи ні досліджувані числові ряди нормальному розподіленню. Перевірка здійснювалась за допомогою спеціальної функції NORMSAMP_1. розробленої для програми Excel.

Результати досліджень оброблялися за параметричними і непараметричними методами варіаційної статистики. Параметричні методи статистики застосовувалися при достатній (понад 30 осіб) кількості однорідних спостережень, які підпорядковувалися закону нормального розподілення Гауса. Зокрема, параметричний t-критерій Стьюдента використовувався для оцінки різниці між однойменними частками двох вибірок [152, 153]. Непараметричні методи застосовувалися у разі обчислень невеликої кількості спостережень, які не підпорядковувалися нормальній функції розподілу [154]. Для встановлення наявності та ступеня кореляційного зв'язку між двома незалежними вибірками, які є

результатом номінального виміру, застосувався кореляційний аналіз, а для оцінки динаміки епідеміологічних показників – епідеміологічне порівняння.

2.2.2. Результати верифікації у різних вікових категоріях

З метою максимальної об'єктивізації отриманих результатів дослідження та виявлення певних закономірностей змін захворюваності на ТБ в процесі спостереження були використані окремі цифрові характеристики України та Львівської області, де відображена динаміка захворюваності на ТБ за вказаний десятирічний період (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Статистика захворюваності на ТБ загальної популяції населення, * - різниця між віковими категоріями вірогідна ($p < 0.05$).

Роки	Захворюваність, на 100 тис населення					
	в Україні			у Львівській області		
	діти	підлітки	дорослі	діти	підлітки	дорослі
2000	9.0	29.2	60.2	9.6	39.1	64.8
2001	9.3	30.1	68.2	6.7	36.1	67.5
2002	8.8	32.3	75.6	8.1	29.4	75.5
2003	9.1	31.4	77.5	6.9	21.8	72.4
2004	9.3	31.4	80.9	4.5	29.3	75.0
2005	8.9	33.8	84.1	7.8	27.2	78.0
2006	9.6	34.9	83.2	6.6	22.2	74.2
2007	9.4	31.2	79.8	7.0	18.5	76.0
2008	9.1	31.3	77.8	4.5	21.0	71.9
2009	8.8	31.2	79.7	5.5	14.2	73.6
M±m	9.1 ± 0.7*	31.7 ± 1.9*	76.8 ± 2.2*	6.7 ± 0.5*	26.7 ± 9.8*	72.9 ± 2.3*

Вказані цифрові параметри свідчили, що серед дітей захворюваність на ТБ в Україні носила стабільний характер і коливалася з 9.0 до 9.3 на 100 тис населення протягом першого (2000-2004 рр.) та з 8.9 до 8.8 на 100 тис населення – другого (2005-2009 рр.) етапів спостереження. При цьому, захворюваність на ТБ серед підліткового віку більше ніж у три рази перевищувала аналогічні показники у дітей. Така ж закономірність зберігалася як на першому, так і другому етапах дослідження. За рівнем середніх показників отримана вірогідна різниця між захворюваністю на ТБ у

дітей (9.1 ± 0.7) стосовно осіб підліткового (31.7 ± 1.9) віку на 100 тис населення ($p < 0.05$).

Динаміка захворюваності на ТБ в Україні серед дорослих вказувала на помірне зростання даного показника протягом першого етапу спостереження з 60.2 до 80.9 на 100 тис населення, в той же час, на другому етапі мала місце певна стабілізація даного показника з нестійкою тенденцією до його зниження (з 84.1 до 79.7 на 100 тис населення). При цьому середній показник захворюваності у дорослих (76.8 ± 2.2) був у 8.3 разу вищий стосовно дітей (9.1 ± 0.7) та у 3.5 разу вищий стосовно підлітків (31.7 ± 1.9) на 100 тис населення ($p < 0.05$).

Захворюваність на ТБ серед різних вікових груп населення Львівської області констатувала аналогічні тенденції, які виявлені в Україні. При цьому, у Львівській області за перший період спостереження мало місце більш виражене зниження (в 2.1 раз) захворюваності серед дітей з 9.6 до 4.5 на 100 тис населення порівняно з аналогічними показниками в Україні. Така ж закономірність спостерігалася і на другому етапі дослідження, коли констатували подальше зниження (в 1.4 рази) захворюваності у Львівській області з 7.8 до 5.5 на 100 тис населення. Необхідно наголосити, що впродовж всього періоду спостереження (2000-2009 рр.) мав місце значний поліморфізм вказаного показника, який свідчив про недостатню результативність протитуберкульозних заходів на місцях. Зокрема, середній показник захворюваності серед дітей (6.7 ± 0.5) був вірогідно нижчим (в 3.9 разу) стосовно аналогічного показника у підлітків (26.7 ± 1.8) на 100 тис населення ($p < 0.05$).

Серед дорослого контингенту населення Львівської області на першому етапі дослідження (2000-2004 рр.) мало місце суттєве зростання (в 1.2 разу) захворюваності на ТБ з 64.8 до 78.0 на 100 тис населення. На другому етапі (2005-2009 рр.) спостерігалась нестійка тенденція до стабілізації захворюваності (74.2 та 73.6 на 100 тис населення у 2006 р. та 2009 р. відповідно). При цьому, середній показник захворюваності у дорослих був вищим (72.9 ± 2.3) стосовно дитячого (в 10.9 разу) та підліткового (в 2.7 разу) населення ($p < 0.05$), але вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника (76.8 ± 2.2) на 100 тис населення в Україні.

Таким чином, захворюваність осіб підліткового віку (2000-2009 рр.) як в Україні (31.7 ± 1.9), так і у Львівській області (26.7 ± 1.8) на 100 тис населення переживала період стабілізації з помірною тенденцією до зниження. При цьому, захворюваність у підлітків вірогідно перевищувала цей показник у дітей (у 3.5 та 3.9 разів відповідно), що пов'язано з недостатньою лікувально-профілактичною діяльністю лікарів загальної медичної мережі з питань раннього виявлення та попередження ТБ в групах дітей з підвищеним ризиком захворювання як на всеукраїнському, так і регіональному рівнях. Крім того, підлітковий показник захворюваності об'єктивно віддзеркалював недостатню ефективність протидії ТБ серед дорослого контингенту населення стосовно своєчасної діагностики та результативної антимікобактеріальної терапії пацієнтів вказаного профілю.

За даними літератури та результатами власних спостережень, особливу увагу заслуговував контингент населення із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, серед яких чільне місце займали особи із осередків ТБ інфекції, які в умовах сьогодення вимагали якісної діагностичної, лікувально-профілактичної та протиепідемічної допомоги [155].

Подальші дослідження стосувалися вивчення захворюваності осіб підліткового віку із осередків ТБ інфекції та оцінки динаміки даного показника в аналогічних групах дитячого, підліткового та дорослого населення (табл. 2.6).

Аналізуючи отримані параметри, необхідно вказати на суттєвий поліморфізм динамічних зрушень в різних вікових групах населення. Зокрема, протягом першого етапу (2000-2004 рр.) досліджень в Україні спостерігалось деяке зниження захворюваності підлітків із осередків ТБ інфекції (з 11.8 до 9.6) на 1000 контактних осіб ($p < 0.05$).

Аналогічні результати мали місце серед дітей (з 4.5 до 3.6) та дорослих (з 7.2 до 5.1) на 1000 контактних осіб. В той же час, результати досліджень, одержані на другому етапі (2005-2009 рр.), свідчили про вірогідну негативну динаміку захворюваності серед контактних осіб, незалежно від вікового цензу обстежених ($p < 0.05$).

Наприклад, серед дитячого віку показник захворюваності збільшився в 1.3 рази (з 5.0 до 6.6 на 1000 контактних осіб), підліткового віку – в 1.2 рази (з 10.2 до 12.8 на 1000 контактних осіб) при незміненому показнику у дорослих (5.6 на 1000 контактних осіб).

Таблиця 2.7 – Статистика захворюваності на ТБ контактних осіб із осередків ТБ інфекції, * - різниця між віковими категоріями вірогідна ($p < 0.05$).

Роки	Захворюваність, на 1000 контактних осіб					
	в Україні			у Львівській області		
	діти	підлітки	дорослі	діти	підлітки	дорослі
2000	4.5	11.8	7.2	6.7	12.7	4.6
2001	4.4	10.3	6.8	3.3	17.9	4.4
2002	4.6	11.8	6.2	3.4	9.3	3.8
2003	3.6	10.6	5.3	2.8	17.4	3.4
2004	3.6	9.6	5.1	1.8	15.3	3.3
2005	5.0	10.2	5.6	1.7	15.3	6.7
2006	6.0	11.8	6.0	1.2	20.0	5.2
2007	5.6	11.9	5.9	1.1	21.7	3.9
2008	6.2	12.3	5.9	3.4	23.5	4.4
2009	6.6	12.8	5.6	5.9	25.9	3.2
M±m	4.9 ± 0.2*	10.3 ± 0.3*	5.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	17.9 ± 0.4*	4.3 ± 0.1

Отримані результати досліджень захворюваності на ТБ контактних підлітків із осередків ТБ інфекції у Львівській області вказували на постійне зростання даного показника протягом всього десятирічного періоду спостереження. Так, на першому етапі (2000-2004 рр.) реєстрували підвищення (в 1.2 рази) захворюваності з 12.7 до 15.3 на 1000 контактних осіб, на другому етапі (2005-2009 рр.) – з 15.3 до 25.9 на 1000 контактних (в 1.7 рази). Необхідно підкреслити, що за весь період (2000-2009 рр.) спостереження захворюваність контактних підлітків зросла у два рази (з 12.7 до 25.9 на 1000 контактних осіб). На відміну від підлітків, захворюваність контактних дітей на першому етапі досліджень знизилася з 6.7 до 1.8 на 1000 контактних осіб (в 3.7 рази), в той час, як на другому етапі спостерігалось значне зростання (в 3.5 рази) даного показника (з 1.7 до 5.9 на 1000 контактних осіб).

Захворюваність дорослих, контактних по ТБ, мала тенденцію до зниження як на першому (з 4.6 до 3.3 на 1000 контактних осіб), так і другому (з 6.7 до на 1000 контактних осіб) етапах проведених досліджень ($p < 0.05$). В той же час, це зниження носило різнонаправлений характер, що свідчило про недостатню діяльність фтизіатричної мережі в протидії ТБ профільних медичних закладів.

Рівень середнього показника захворюваності підлітків із осередків ТБ інфекції як в Україні, так і Львівській області вірогідно був вищим відносно до такого у дітей та дорослих осіб. Зокрема, в Україні середній показник захворюваності підліткового населення становив (10.3 ± 0.3), в той час як у дітей і дорослих - (4.9 ± 0.2) та (5.9 ± 0.1) на 1000 контактних відповідно ($p < 0.05$). Вірогідна різниця захворюваності на ТБ серед контактних підлітків також спостерігалася у Львівській області, де середній показник захворюваності у них був суттєво вищий (17.9 ± 0.4) стосовно дитячого (3.1 ± 0.1) та дорослого (4.3 ± 0.1) населення на 1000 контактних осіб ($p < 0.05$).

Таким чином, ретроспективна оцінка отриманих даних свідчила про доцільність проведення протиепідемічних, організаційно-методичних та лікувально-профілактичних заходів на більш якісному рівні, який би дозволив досягнути всі контингенти населення незалежно від вікового цензу.

2.3. Висновки до Розділу 2

Застосування математичних методів верифікації ТБ із залученням вибору найінформативніших ознак діагностики захворювання дозволили підвищити ефективність верифікації захворювання до 90.7% при первинному та до 85.2% - при вторинному розвитку специфічного запалення. Кожна ознака характеризується певним балом і за сумою таких балів можна з високою вірогідністю судити про характер розвитку патологічного процесу у тому випадку, коли виникали труднощі у встановленні часу первинного інфікування або клініко-рентгенологічні прояви первинного ТБ нагадували ідентичні форми вторинного специфічного ураження. Запропонована технологія діагностики первинного і вторинного ТБ достатньо

інформативна для використання як на етапи первинної медико-санітарної допомоги (поліклініка), так і в умовах профільного (протитуберкульозного) медичного закладу.

У зв'язку із важливістю діагностики ТБ в дитячому та підлітковому віці, запропоновані методи аналізу, застосовані до вибраних вікових категорій. Так, динамічне спостереження в Україні за рівнем середніх показників захворюваності на ТБ у підлітків (31.7 ± 1.9) свідчить про перевищення даного показника стосовно дітей (9.1 ± 0.7). При цьому, у дорослих осіб він був вищим і становив (76.8 ± 2.2). В той же час, середній показник захворюваності на ТБ у Львівській області серед підліткового віку (26.7 ± 9.8) був вищим стосовно дітей (6.7 ± 0.5) та нижчим стосовно дорослих (72.9 ± 2.3) на 100 тис населення.

Захворюваність на ТБ в Україні серед контактних підлітків із осередків ТБ інфекції становила (10.3 ± 0.3) на 1000 контактних осіб, що в 2.1 разу була вищою стосовно дітей (4.9 ± 0.2) та в 1.8 разу вищою стосовно дорослих (4.3 ± 0.1). Порівняння захворюваності на ТБ контактних підлітків із осередків ТБ інфекції свідчило про відносну стабілізацію даного показника в Україні і суттєве його зростання у Львівській області. При цьому середньоукраїнський показник захворюваності був вірогідно нижчим (10.3 ± 0.3) стосовно аналогічних параметрів на регіональному рівні (17.9 ± 0.4), що обґрунтовувало у Львівській області подальшу оптимізацію лікувально-профілактичних заходів у осередках ТБ інфекції незалежно від вікової категорії контактних осіб ($p < 0.05$).

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ *SIS*

У розділі досліджується коміркова *SIS* модель означена на геометричному графі, який отримано із \mathbb{Z}^2 присвоєнням кожному $k \in \mathbb{Z}^2$ сусідів згідно із правилом: $k' \sim k$ де $|k' - k| \leq R_q$ для кожного заданого $R_q > 0$, де R_q – таке, що кількість сусідів дорівнює q . Останній параметр може бути зафіксовано або вибрано випадково. Метою досліджень поданих в цьому розділі є:

- дослідження залежності частки інфікованих індивідів у стаціонарному стані від параметрів моделі при заданій фіксованій кількості сусідів q ;
- те саме для випадкової, але обмеженої зверху кількості сусідів q із акцентом на ролі стохастичності;
- вивчення особливостей просторового розподілу інфікованих індивідів та динаміки досягнення стаціонарного стану.

У підрозділі 3.1, подається розв’язок компартментної моделі *SIS* у тій формі, що використовується у подальшій частині цього розділу. У підрозділі 3.2 розглянуто модель із фіксованою кількістю сусідів та встановлено її відповідність до компартментної моделі з перемасштабованою інфективністю. У підрозділі 3.3 вивчено версію моделі із випадковою кількістю сусідів яка обмежена зверху. У підрозділі 3.4 ми зупинимось на просторовому розподілі інфікованих індивідів та динаміці досягнення стаціонарного стану, висновки подано у підрозділі 3.5.

3.1. Компартментна модель *SIS*

Діаграма плинду індивідів компартментної моделі *SIS* зображена на Рис. 1.1 раніше, у розділі 1.3. Відповідне їй диференціальне рівняння

$$\dot{I} = (\beta - \gamma)I - \beta I^2 = (\beta - \gamma)I \left[1 - \frac{I}{1 - \gamma/\beta} \right], \quad (3.1)$$

зводиться до логістичного рівняння [156, 157] і його загальний розв'язок подано в (1.2). Для випадку $\beta \leq \gamma$ існує лиш тривіальний розв'язок $I(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$. Тому в подальшому вважатимемо, що $\beta > \gamma$. Ми розглядатимемо спеціальний випадок моделі *SIS*, коли γ і β взаємопов'язані

$$\beta = 1 - \gamma > \gamma, \quad (3.2)$$

який може бути інтерпретований як нуль-розмірна границя контактного процесу означеного на зліченному графі. У цьому випадку γ обмежене як $\gamma < 0.5 =: \gamma_c$ і частка інфікованих індивідів у стаціонарному стані запишеться як:

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \frac{1 - \gamma/\gamma_c}{1 - \gamma}, \quad (3.3)$$

тоді як повний розв'язок рівняння (3.1) буде:

$$I(t) = \frac{I(0)I(\infty)}{I(0) + [I(\infty) - I(0)]e^{-t/\tau}}, \quad (3.4)$$

де $I(0) = I(t)|_{t=0}$ – початкове значення частки інфікованих індивідів, а $\tau = 1/(1 - \gamma/\gamma_c)$ – характеристичний часовий масштаб для досягнення системою стаціонарного стану.

3.2. Коміркова модель *SIS* з фіксованим радіусом інфікування

Ми розглядаємо коміркову модель *SIS* на такому геометричному графі. Набір вершин формується із \mathbb{Z}^2 і для фіксованого $R_q > 0$, сусідство для кожної заданої вершини $k \in \mathbb{Z}^2$ означене згідно із правилом: $k' \sim k$ якщо $|k' - k| \leq R_q$. Вибір R_q здійснюється в такий спосіб, щоб отримати необхідну задану фіксовану кількість сусідів $q \in \mathbb{N}$. Кожному вузлу k приписується індивідів, стан якого s_k – або 0 (сприйнятливий до захворювання) або 1 (інфікований). Ми використовуємо динаміку контактного процесу [158], тобто коефіцієнт переходу $1 \rightarrow 0$ для k -го індивіда встановлено рівним 1, тоді як коефіцієнт переходу $0 \rightarrow 1$ вважається $\lambda i_k/q$, де λ –

параметр і i_k – кількість інфікованих індивідів серед усіх q сусідів індивіда k . Ці правила переходів можуть бути сформульовані використовуючи такий алгоритм КА:

- (i) вибрати випадковий вузол k ;
- (ii) якщо $s_k = 0$ – ніяких дій;
- (iii) якщо $s_k = 1$ тоді змінити стан на $s_k = 0$ з імовірністю $\gamma = \frac{1}{1 + \lambda}$ і змінити стан $s_{k'} = 1$ для одного із випадково вибраних сусідів k' із імовірністю $\beta = \frac{\lambda}{1 + \lambda}$;
- (iv) виконати N вищезначених спроб, що формує один часовий крок алгоритму.

Вибір γ і β у (iii) зроблено в такий спосіб, що сумарна імовірність виконання якоїсь дії дорівнює одиниці, що призводить до виконання умови (3.2). Ця умова дає можливість виключити β з розгляду і залишити єдиним незалежним параметром моделі γ . З метою запобігання попадання системи у стан-пастку з $I(t) = 0$, ми залишаємо у системі принаймні одного інфікованого індивіда.

Зауважимо існування таких спеціальних випадків: $q = 4$ відповідає КА моделі *SIS* із сусідством фон Ноймана, іменована також контактним процесом на квадратній ґратці [159]; $q = 8$ – КА моделі *SIS* із сусідством Мура; а при $q = N$ далекодія інфекції сягає розміру всієї системи, отже в цій границі відтворюється компартментна модель *SIS* (1.1). Зауважимо також, що оскільки індивіди вибираються випадково, деякі з них можуть бути вибрані більш ніж одного разу протягом того самого часового кроку.

Усі симуляції виконано на квадратній ґратці розміром 256×256 , загальна кількість індивідів $N = 65536$. Вздовж обох просторових осей накладено періодичні граничні умови. Критичне значення γ_c , яке є функцією q , визначається із умови занулення частки інфікованих індивідів. Типовий часовий масштаб досягнення системою стаціонарного стану – близько $\tau = 20 - 50$ часових кроків за умови $\gamma < \gamma_c$ і практично не залежить від початкового значення $I(0)$. При наближенні γ до γ_c

характерний час τ суттєво зростає і сильно залежить від $I(0)$. При наближенні γ до γ_c $I(\infty) \rightarrow 0$, тому вибір малого початкового значення, наприклад $I(0) \sim 0.1$, призводить до суттєвої економії обчислювальних ресурсів. Це використано у наших дослідженнях і ми знайшли, що тривалість симуляцій у 2000 $\approx 40 - 100\tau$ часових кроків є достатньою для отримання доброї статистики для широкого інтервалу значень γ крім безпосередньо $\gamma \approx \gamma_c$.

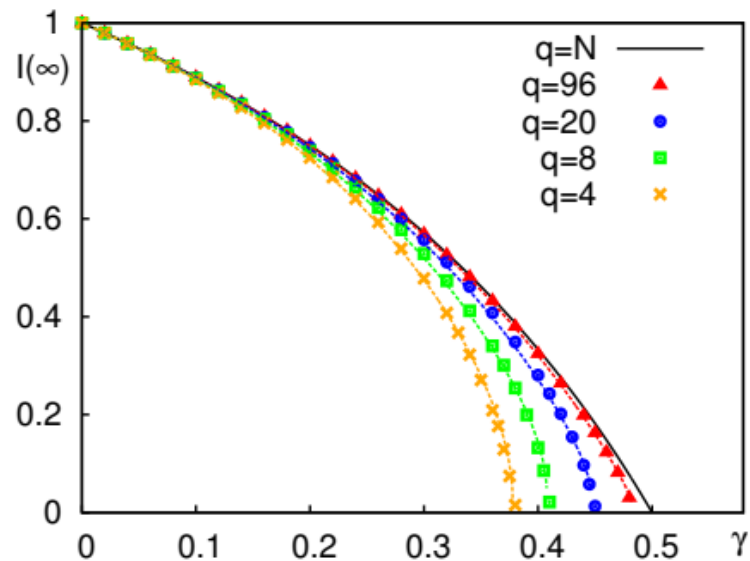


Рис. 3.1. Частка $I(\infty)$ інфікованих індивідів у стаціонарному стані залежно від коефіцієнта виздоровності γ для КА моделі SIS із фіксованою кількістю сусідів q .

Символи: дані симуляцій; штриховані криві: рівняння (3.6) з використанням степеневого закону (3.8); суцільна чорна крива: розв'язок (3.3) для компартментної моделі SIS. Значення критичного коефіцієнту виздоровності γ_c : 0.378 ($q = 4$), 0.408 ($q = 8$), 0.447 ($q = 20$), 0.482 ($q = 96$) та 0.5 ($q = N$).

Зосередимось зараз на стаціонарному стані коміркової моделі SIS, зокрема на значенні частки інфікованих індивідів $I(\infty)$ у цьому стані, як на суттєвому показнику стану системи із медичної точки зору. Зауважимо, що стан із $I(\infty) > 0.5$ відповідає наявності пандемії, в той час як реальна сучасна ситуація з ТБ в Україні відповідає відносно малим значенням $I(\infty) \sim 10^{-4}$. Тому властивості системи та її динаміка якраз при зникаюче малих значеннях $I(\infty)$ становить практичний інтерес.

У випадку моделі *SIS* із умовою (3.2) єдиним незалежним параметром є коефіцієнт виліковності γ , і залежність $I(\infty)$ від нього при різних q зображена на Рис. 3.1. При $q = N$, вона відтворює розв'язок (3.3). Для $q < N$, хід кривої подібний, але із меншим значенням для критичного значення γ_c , що відображає той відомий факт, що обмеження контактів між інфікованими та сприйнятливими до інфекції особинами спричиняє подолання недуги у спільноті меншими клінічними зусиллями. При $q = 4$ отримуємо критичне значення $\gamma_c \approx 0.368$, що узгоджується із 0.378, отриманим Сабагом *та ін.* ($\gamma_c = 1/(\lambda_c + 1)$), де $\lambda_c = 1.64872(3)$ [158]).

КА модель *SIS* характеризується локальною інфективністю, яка пропорційна до i_k/q , на відміну від компартментної моделі *SIS*, у випадку якої інфективність є усереднено глобальною і дорівнює I . Використовуючи дані симуляцій, отримані при $q < N$, компартментна модель *SIS* може бути узагальнена на випадок $q < N$ такою підстановкою для коефіцієнта інфікованості: $\beta \rightarrow \beta'$, де

$$\beta' = \beta \frac{\langle i_k/q_k \rangle}{I}.$$

Якщо усереднення виконується у стаціонарному стані, тоді залежність масштабного множника для β' від I зникає:

$$\beta' = \beta \theta(\gamma), \quad \theta(\gamma) = \frac{\langle i_k/q_k \rangle_{stat}}{I} \quad (3.5)$$

де “stat” означає усереднення у стаціонарному стані. Розв'язуючи (3.1) із підстановкою замість β вираз для β' (3.5) і враховуючи (3.2), отримуємо $I(\infty)$ для випадку узагальненої компартментної моделі *SIS*:

$$I(\infty) = \frac{1 - [1 + \theta^{-1}(\gamma)]\gamma}{1 - \gamma}, \quad \gamma < \gamma_c \quad (3.6)$$

Звідси знаходимо рівняння для критичного значення виліковності γ_c :

$$\theta(\gamma_c) = \frac{\gamma_c}{1 - \gamma_c} \quad (3.7)$$

оскільки тепер $\gamma \neq 0.5$.

Щоб забезпечити самодостатність узагальненої компартментної моделі SIS потрібен певний аналітичний вираз для $\theta(\gamma)$. Його отримано шляхом апроксимації

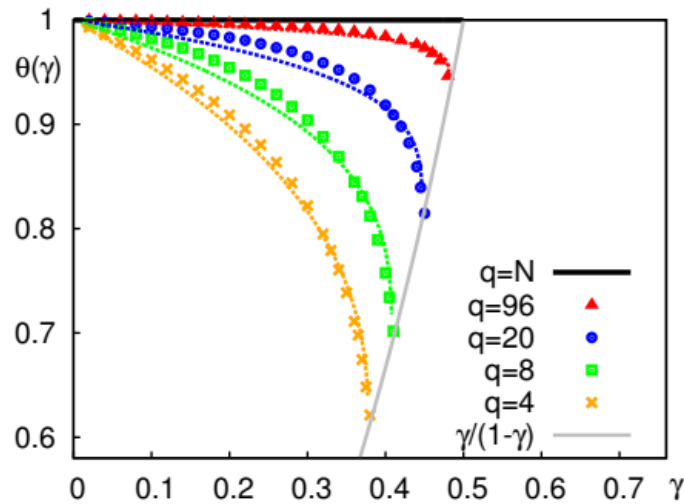


Рис. 3.2. Масштабний множник $\theta(\gamma)$ у стаціонарному стані як функція коефіцієнта виліковності γ для узагальненої компартментної моделі SIS з фіксованим q . Символи: дані симуляцій, штриховані криві: вираз (3.8). Знайдені вирази для показника δ : 0.400 ($q = 4$), 0.319 ($q = 8$), 0.258 ($q = 20$) і 0.175 ($q = 96$).

даних симуляцій виконаних при різних q . Вигляд залежності $\theta(\gamma)$, як показано на Рис. 3.2, підказує степеневу залежність у формі $\sim a(1 - \gamma/\gamma_c)^\delta + b$. Константи a і b знаходимо із умов: (i) при $\gamma = 0$ маємо стаціонарний стан з $s_k = 1$ для всіх індивідів, тому $\theta(0) = 1$; (ii) при $\gamma = \gamma_c$ значення $\theta(\gamma_c)$ подане виразом (3.7). Тому, єдиним параметром апроксимації залишається показник δ . Аналітичний вираз, що використовувався для апроксимації:

$$\theta(\gamma) = \frac{1 - 2\gamma_c}{1 - \gamma_c} \left(1 - \frac{\gamma}{\gamma_c}\right)^\delta + \frac{\gamma_c}{1 - \gamma_c}, \quad (3.8)$$

і результати чисельної апроксимації за методом найменших квадратів при вибраних q показано на Рис. 3.2 як штриховані криві.

Таким чином симуляції КА моделі *SIS*, виконані для низки значень кількості сусідів q , дозволяють узагальнити компартментну модель *SIS* на випадок $q < N$. Розв'язок для частки інфікованих індивідів у стаціонарному стані визначається виразом (3.6). Тут аналітичний вираз (3.8) для $\theta(\gamma)$ знайдено з апроксимації даних симуляцій, отриманих для КА моделі *SIS*. Залежність критичного значення коефіцієнта виліковності γ_c і показника δ від q також знайдено із аналітичного

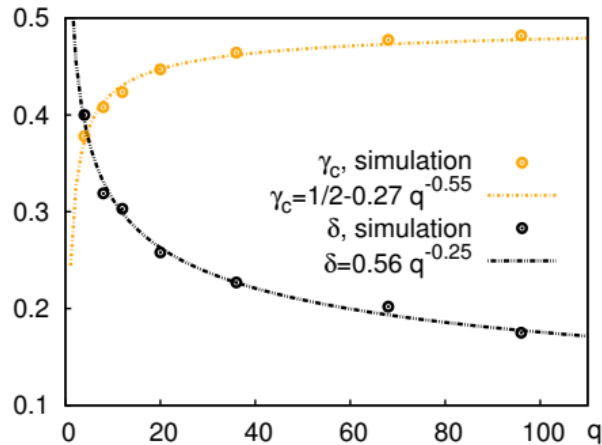


Рис. 3.3. Залежності критичного коефіцієнта виліковності γ_c і показника δ у (3.8) від q для узагальненої компартментної моделі *SIS* із фіксованим q .

моделювання даних симуляцій, як показано на Рис. 3.3. Отримано такі степеневі залежності:

$$\gamma_c = \frac{1}{2} - Aq^{-u}, \quad \delta = Bq^{-v}, \quad (3.9)$$

де $A \approx 0.27$, $u \approx 0.55$, $B \approx 0.56$ і $v \approx 0.25$.

3.3. Коміркова модель *SIS* з випадковим обмеженням зверху радіусом інфікування

В силу індивідуальних особливостей та суспільної мобільності, різні індивіди можуть характеризуватись різним ступенем індивідуальної інфективності, яка залежатиме від низки детерміністичних та стохастичних факторів [96]. Тому логічним узагальненням моделі дослідженої у попередньому підрозділі є аналогічна модель *SIS*

із випадковою кількістю сусідів q_k для кожного k -го індивіда. Еволюція системи N індивідів описується таким алгоритмом:

- (i) вибрати випадкового індивіда k
- (ii) якщо $s_k = 0$ – ніяких дій
- (iii) якщо $s_k = 1$ тоді змінити стан на $s_k = 0$ з імовірністю γ , вибрати випадкову кількість сусідів q_k з рівномірного розподілу у інтервалі $[0; q_{\max}]$ і покласти $s_{k'} = 1$ для одного із сусідів з імовірністю $1 - \gamma$
- (iv) виконати N вищезначених спроб, що формує один часовий крок алгоритму.

Значення q_k генерується випадково, щоразу коли потрібна відповідна дія пов'язана із індивідом k , тобто для різних моментів часу чи для повторної дії впродовж того самого часового кроку. По виборі q_k шукається радіус у якому вибиратимуться сусіди: $R_k = \sqrt{q_k/\pi}$, що, строго кажучи, вірно для рівномірно просторово-розподілених індивідів, але слугує хорошим наближенням і для ґраткової системи. Для ґраткової системи сусіди відсутні якщо $q_k < 4$, в цьому випадку алгоритм продовжується переходом до наступного індивіда.

Цей алгоритм інтерпретується як такий, що описує набір індивідів із випадковою неявною мобільністю. Величини q_k обмежені зверху заданим значенням q_{\max} . Оскільки критичне значення γ_c спадає із зменшенням q (див. Рис. 3.3), його значення для моделі із випадковим $q_k < q_{\max}$ буде нижчим ніж для моделі з фіксованим значенням $q = q_{\max}$. Обидві моделі можна спробувати звести до того ж значення γ_c , в якому випадку маємо:

$$\frac{1}{q_{\max}} \int_0^{q_{\max}} \gamma_c(q') dq' = \gamma_c(q)$$

де ліва частина рівняння є середнім значенням γ_c для моделі з випадковим q обмеженим q_{\max} , а права – значення γ_c отримане для моделі з фіксованим q . Викори-

стовуюючи аналітичний вираз для $\gamma_c(q)$ (3.9) і виконуючи інтегрування, отримуємо просте співвідношення між q_{\max} і еквівалентним значенням q :

$$q_{\max} = q \left[\frac{1}{1-u} \right]^{\frac{1}{u}} \approx 4.27q. \quad (3.10)$$

Враховуючи це, ми обмежились розглядом моделі з випадковим q_k при $q_{\max} = 20, 36, 88$ і 420 , ці випадки, як очікуються, співставні із моделлю з фіксованим $q = 4, 8, 20$ і 96 відповідно. Ця відповідність підтверджена порівнянням поведінки $I(t)$ для вибраних q_{\max} , як показано на Рис. 3.4, із їх аналогами показаними раніше на Рис. 3.1.

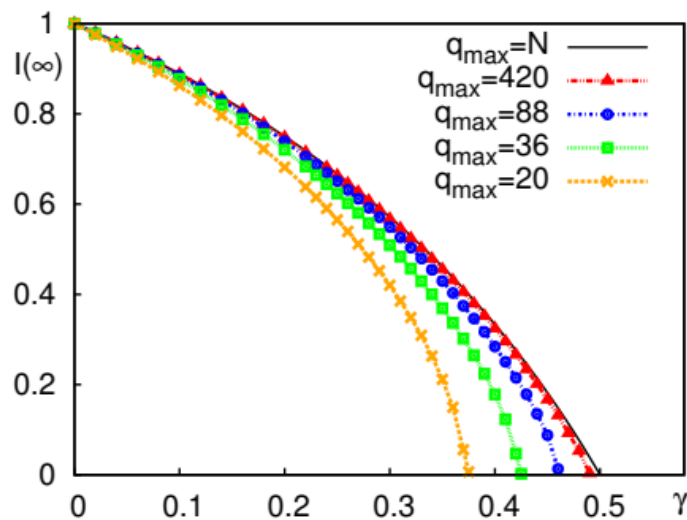


Рис. 3.4. Те ж, що і на Рис. 3.1, але для КА моделі SIS з випадковим $q_k < q_{\max}$.

Значення для критичного коефіцієнта виживності γ_c : 0.376 ($q_{\max} = 20$), 0.426 ($q_{\max} = 36$), 0.462 ($q_{\max} = 88$) і 0.491 ($q_{\max} = 420$).

Тому робимо висновок, що в термінах критичної поведінки частки інфікованих індивідів $I(\infty)$ у стаціонарному стані, КА модель SIS з випадковою кількістю сусідів $q_k < q_{\max}$ добре співставляється із КА моделлю SIS з відповідно підібраним фіксованим значенням q . Співвідношення між двома величинами дано простою формулою (3.10), отриманою із наближення (3.9) для γ_c як функції q .

3.4. Просторовий розподіл інфікованих індивідів та еволюція системи до стаціонарного стану

Однією із принципових переваг використання моделей типу КА заданих на графі є можливість аналізу просторового розподілу та кластеризації інфікованих індивідів, як і дослідження часової еволюції системи [14, 99, 102]. У цьому підрозділі ми наводимо аналіз ефектів кластеризації інфікованих індивідів як у стаціонарному стані, так і при наближенні до нього.

З метою означення кластеру ми вводимо параметр $q_C = 4$, який вказує на те, що якщо найближчі сусіди на простій квадратній ґратці є обоє інфіковані, то вони належать до одного і того ж кластеру. Зауважимо, що цей параметр незалежний від q чи $q_k < q_{\max}$ для моделей відповідно із фіксованим та випадковим розміром оточення. Ці параметри визначають далекодію поширення інфекції, в той час як q_C вказує на просторову близькість інфікованих індивідів. Кожному кластеру ставиться у відповідність його індекс m і мітка c_k присвоюється кожному k -му індивіду, яка означає до якого кластеру належить цей індивід. Для ідентифікації кластерів використовується такий алгоритм:

1. початково покладаємо $\{c_k := 0\}$ і $m = 0$;
2. вибираємо випадкового індивіда k із $s_k = 1$ і $c_k = 0$;
3. збільшуємо індекс біжучого кластера $m := m + 1$, присвоюємо $c_k := m$ і декларуємо k -го індивіда як новоприбулого до кластеру m ;
4. перебираємо усіх q_C сусідів $\{l\}$ для усіх новоприбулих індивідів до кластеру m ;
5. якщо $s_l = 1$ то присвоюємо $c_l := m$ і декларуємо l як новоприбулого теж;
6. повторюємо кроки 4-5 доки більше не виникає новоприбулих індивідів;
7. повернутись до кроку 2.

Інша альтернатива – використання алгоритму Хошена-Копельмана [160].

Для певного коефіцієнту виздоровності γ і моменту часу t ми аналізуємо кількість кластерів $N_C(\gamma, t)$ і набір їх розмірів $\{S_m(\gamma, t)\}$. Розмір кластера задається як кількість інфікованих індивідів яких він вміщує. Відносні кількість кластерів, середній та максимальний розміри кластерів в момент часу t задаються як:

$$n_C(\gamma, t) = \frac{1}{N} N_C(\gamma, t),$$

$$a_C(\gamma, t) = \frac{1}{N} \langle S_m(\gamma, t) \rangle_m$$

$$m_C(\gamma, t) = \frac{1}{N} \max \{S_m(\gamma, t)\}$$

Їх середні за часом позначаються як відповідно $n_C(\gamma)$, $a_C(\gamma)$ і $m_C(\gamma)$.

Поведінка цих середніх величин подана на Рис. 3.5 для випадку обох типів моделей розглянутих у підрозділах 3.2 і 3.3, графіки позначено як (а) і (б). Набір значень $q = 4, 8, 20, 96$ і $q_{\max} = 20, 36, 88, 400$ характеризується подібними попарними значеннями γ_c , як вказувалось у підрозділі 3.2. Для обох моделей можна виділити такі режими поведінки:

(а) один великий кластер ($\gamma < \gamma^+$): $n_C(\gamma) \sim 0$, $a_C(\gamma) > 0$, $0.9 < m_C(\gamma) < 1$;

(б) великий + дрібні кластери ($\gamma^+ < \gamma < \gamma^*$): $0 < n_C(\gamma) < 2$, $a_C(\gamma) \sim 0$, $0.25 < m_C(\gamma) < 0.9$;

(в) лише дрібні кластери ($\gamma^* < \gamma < \gamma_c$): $n_C(\gamma)$ досягає максимуму, $a_C(\gamma) \sim m_C(\gamma) \sim 0$.

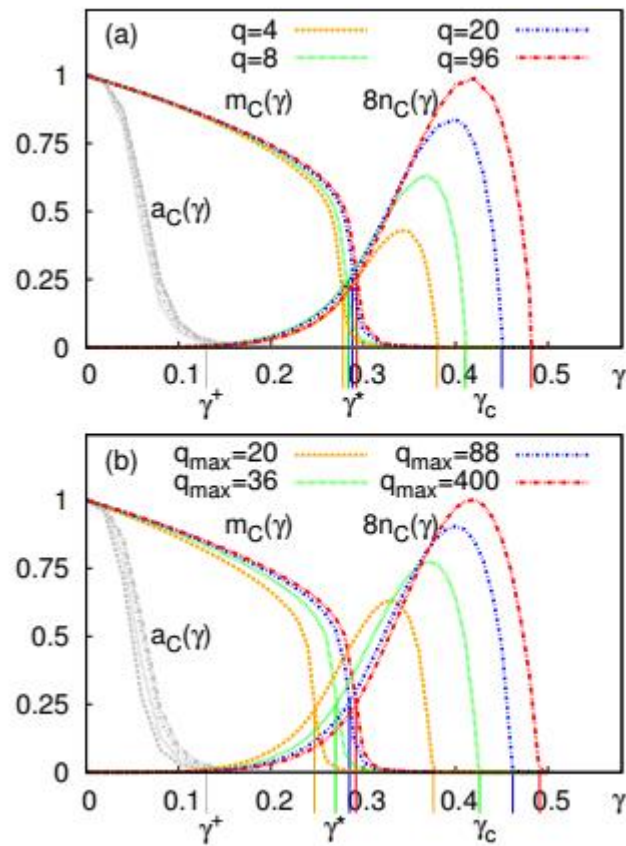


Рис. 3.5. Відносний середній розмір кластера $a_C(\gamma)$, відносний максимальний розмір кластера $m_C(\gamma)$ та кількість кластерів $n_C(\gamma)$ як функції коефіцієнта виздоровності γ у стаціонарному стані. (а) КА модель SIS із фіксованим розміром оточення q , значення якого вказане на рисунку; (б) КА модель SIS із випадковим розміром оточення для різних q_{\max} , які теж вказані на рисунку. Характеристичні значення γ , що відділяють різні режими кластеризації позначено як γ^+ , γ^* і γ_c .

Значення γ^+ означено наближено, тоді як γ^* – це точка перегину для $m_C(\gamma)$. Режими (а)-(с) проілюстровано як набір візуалізованих станів системи на Рис. 3.6, отримані для меншої системи 60×60 індивідів.

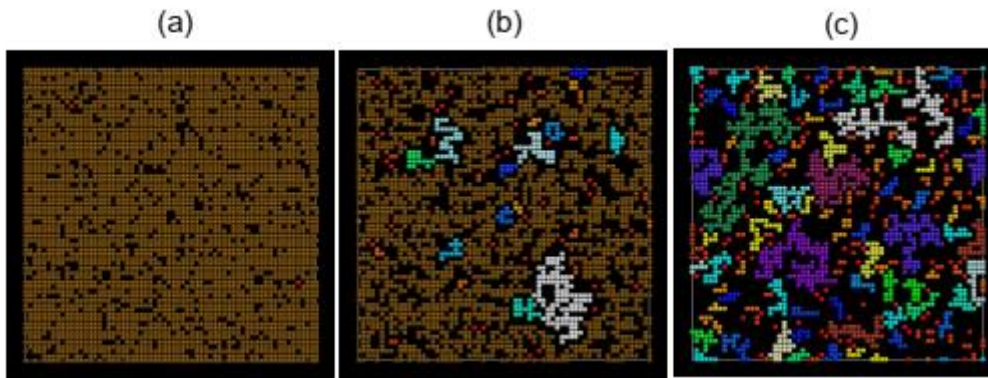


Рис. 3.6. Візуалізація кластерів інфікованих індивідів (кожен кластер зображено різним кольором) КА моделі SIS із фіксованим оточенням $q = 4$. Індивіди сприятливі до інфекції не зображені. (a)-(c) ілюструє відповідні режими поведінки описані в тексті.

Таким чином, подолання пандемії ($I(\infty) = 1$) у системі індивідів змодельованих на квадратній ґратці шляхом зросту коефіцієнту виліковності відбувається поетапно – спочатку гігантський пандемічний кластер зменшується у розмірі, далі – система розбивається на велику кількість ізольованих малих кластерів, які, зрештою, зменшуються, кожен окремо спричиняючи повне зникнення захворювання. Зауважимо, що у реалістичному випадку ендемії $I(\infty) < 0.05$, система якраз розбита на велику кількість дрібних кластерів.

Присутність цих режимів вказує на те, що крім фазового переходу при $\gamma \rightarrow \gamma_c$, де $I(\infty)$ зануляється, існує і інший перехід, що відбувається раніше, при $\gamma \rightarrow \gamma^*$, де розмір найбільшого кластера інфікованих індивідів спадає до нуля. Його можна назвати переходом від пандемічного до ендемічного стану. При $\gamma^* < \gamma < \gamma_c$, в системі існують лиш поодинокі роз'єднані кластери [режим (c) вище]. Значення γ^* , при якому відбувається цей перехід слабо залежить від q для КА моделі SIS з фіксованим оточенням q [Рис. 3.5 (a)]. Зауважимо, що незважаючи на близькість обох моделей з точки зору значення γ_c для підібраних пар значень q і q_{\max} , їх відповідні значення для γ^* не співпадають. Це особливо видно на прикладі пар $q_{\max} = 20$ і $q = 4$ та $q_{\max} = 36$ і $q = 8$. У моделі з випадковим розміром оточення ($q_{\max} = 20$ and 36) максимальний розмір кластера зануляється при нижчому значенні γ порівняно із моделлю з

фіксованим розміром оточення ($q = 4$ і 8). Таким чином, випадковий характер розміру оточення q_k призводить до сильнішого розбиття інфективних індивідів на окремі кластери. Вищі максимальні значення $n_c(\gamma)$ які спостерігаємо у інтервалі $\gamma^* < \gamma < \gamma_c$ для випадку $q_{\max} = 20$ і 36 порівняно із їх аналогами для $q = 4$ і 8 підтверджують цей висновок.

Зупинимось тепер на еволюції характеристик системи при прямуванні її стану до стаціонарного. З цією метою виконано окремі симуляції для обох моделей починаючи із стану із єдиним інфікованим індивідом, що моделює механізм привнесення захворювання єдиним індивідом. Ці симуляції поділено на три набори: (а) для екстремально малого коефіцієнта виздоровності; (b) для малого коефіцієнта виздоровності та (c) для поміркованого коефіцієнта виздоровності. Кожна група включає симуляції виконані для обох моделей при різних значеннях відповідно q і q_{\max} . Коефіцієнт виздоровності γ вибрано індивідуально для кожної симуляції із умови, що у стаціонарному стані досягаються значення $I(\infty) = 0.9, 0.7$ і 0.5 . Ці три випадки позначено як відповідно (а), (b) і (c). Еволюція моментального значення $I(\gamma, t)$ і нормованої кількості кластерів $n_c(\gamma, t)$ із часом t подана для обох моделей на відповідно Рис. 3.7 та 3.8. Розв'язок (3.4) для $I(\gamma, t)$ отриманий для компартментної моделі *SIS* подано також і позначено як $q = N$.

В межах кожного набору (а), (b) чи (c) для моделі із фіксованим розміром оточення q зріст q призводить до пониження часового масштабу досягнення системою стаціонарного стану, що видно за поведінкою $I(\gamma, t)$ (див. Рис. 3.7). Такий ефект – очікуваний, оскільки зріст q інтерпретується в термінах посилення неявної мобільності індивідів, яка призводить до пришвидшення поширення інфекції. Найшвидше поширення досягається, звісно, у випадку компартментної моделі *SIS*, яка відтворює випадок ідеально змішаної системи індивідів [16–18, 96]. Введення у дію випадкового фактору, тобто для моделі з випадковим q_k динаміка поширення інфекції також прискорюється порівняно із відповідними випадками для моделі з фіксованим q . (див. Рис. 3.7 і 3.8). Спостерігаємо пришвидшення від 1.5 до 2 разів залежно від конкретного випадку: (а), (b) чи (c).

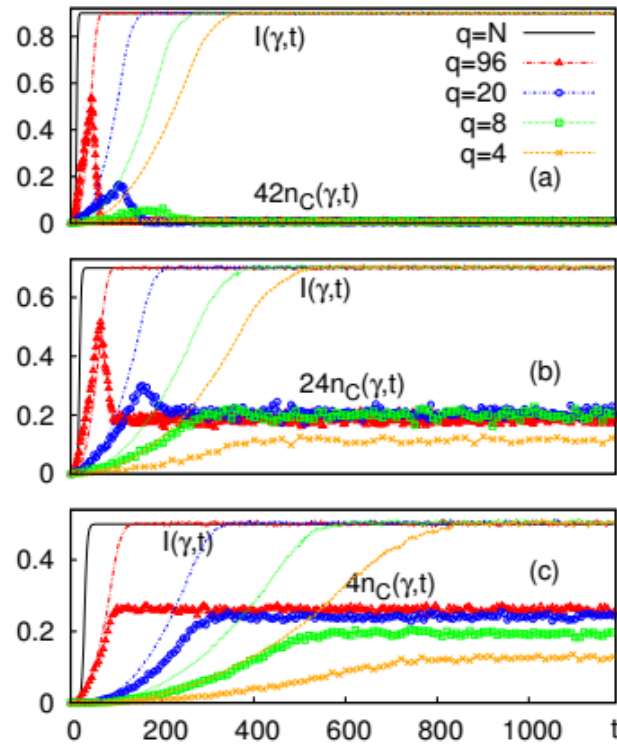


Рис. 3.7. Часова еволюція числа кластерів $n_c(\gamma, t)$ та частки інфікованих індивідів $I(\gamma, t)$ для КА моделі SIS із фіксованим розміром оточення q значення якого подані на рисунку. (a) симуляції при відповідних значеннях γ що призводять до $I(\infty) = 0.9$ для кожного значення q ; (b) те саме для випадку $I(\infty) = 0.7$; (c) те саме для $I(\infty) = 0.5$.

Часова еволюція просторового розподілу індивідів також демонструє суттєву залежність від типу моделі та параметрів симуляції. Зокрема, для випадку фіксованого q і помірних значень γ [див. Рис. 3.7, (c)], кількість кластерів $n_c(\gamma, t)$ монотонно прямує від нуля до свого значення у стаціонарному стані. Інший тип поведінки спостерігається при низьких та дуже низьких значеннях γ [графіки (a) і (b)]. В обох цих випадках для більших значень $q \geq 8$, спостерігається виразний максимум кількості кластерів $n_c(\gamma, t)$ – приблизно на півдорозі до стаціонарного стану. Із зростом q його висота зростає. Пояснення існування цього максимуму таке. На ранній стадії система практично неінфікована і для вищих значень β новоінфіковані індивіди формуються на деякій відстані від уже раніше інфікованих. Таким чином кількість окремих кластерів інфікованих індивідів $n_c(\gamma, t)$ стрімко

зростає. На півдороги до стаціонарного стану уже приблизно половина системи інфікована і новоінфіковані індивіди починають приєднуватись до уже існуючих кластерів зменшуючи таким чином $n_C(\gamma, t)$. Подібна поведінка спостерігається і для випадку моделі з випадковим q_k (показана на Рис. 3.8), де значення максимумів навіть вище порівняно із випадком моделі із еквівалентним фіксованим q . Таким чином, введення випадковості у розмір оточення посилює початковий зріст та висоту максимуму для кількості кластерів $n_C(\gamma, t)$. При дуже низьких значеннях γ [графік (а)] максимуми спостерігаються для усіх розглянутих значень q_{\max} .

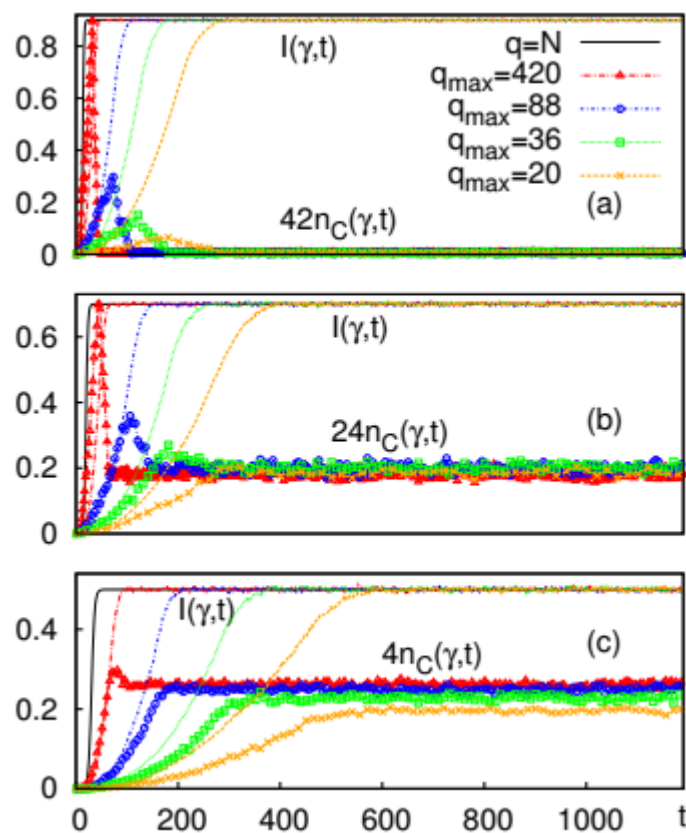


Рис. 3.8. Те саме що на Рис. 3.7 але для КА моделі SIS з випадковим розміром оточення $q_k \leq q_{\max}$ вказаним на рисунку.

Таким чином показано, що динаміка просторової кластеризації інфікованих індивідів, сильно залежить від типу та параметрів моделі. Стартуючи із системи із єдиним інфікованим індивідом, поширення інфекції як контактний процес ($q = 4$) відбувається із монотонним зростом кількості інфікованих кластерів. Із зростом розміру оточення $q > 4$ ця поведінка змінюється і кількість кластерів демонструє

виразний пік приблизно на півдороги до стаціонарного стану. Цей ефект посилюється далі при розгляді моделі із випадковим розміром оточення.

3.5. Висновки до Розділу 3

У цьому розділі розглянуто модель *SIS* на геометричному графі отриманому з \mathbb{Z}^2 . У кожній вершині поміщено індивіда, який може перебувати у двох станах: сприйнятливому до інфекції чи інфікованому. Для розміру оточення розглянуто дві можливості: фіксоване значення q ; змінне значення q_k яке вибирається випадково для кожного k -го індивіда на кожному часовому кроці симуляцій але яке обмежене зверху величиною q_{\max} . Розмір оточення інтерпретується як рівень неявної мобільності індивідів. Еволюція системи N індивідів задається алгоритмом асинхронного КА.

Спочатку розглянуто стаціонарний стан, де увагу сконцентровано на поведінці типу фазового переходу для частки інфікованих індивідів $I(\infty)$, яка занулюється за деякого критичного значення коефіцієнта виживності $\gamma = \gamma_c$. Ця ситуація характеризує сучасний стан із захворюваністю на ТБ в Україні, де $I(\infty) \sim 10^{-4}$. Для моделі з фіксованим q зріст значення q призводить до зросту γ_c в напрямку до значення 0.5, яке є характеристичним для компартментної моделі *SIS*, яка відтворюється для випадку $q = N$. Дані симуляцій, отримані для інтервалу значень q , використовуються для узагальнення аналітичного розв'язку компартментної моделі на випадок $q < N$. Для значення γ_c як функції q отримано просту степеневу функцію. Близька поведінка типу фазового переходу знайдена і для випадку моделі із випадковим q_k обмеженим зверху значенням q_{\max} за умови що q і q_{\max} задовольняють певне отримане співвідношення.

У стаціонарному стані знайдено три режими просторової кластеризації інфікованих індивідів залежно від значення γ : (а) одиничний кластер; (б) один великий і багато дрібних кластерів; (с) лише дрібні кластери. Перехід між режимами (а) і (с) здійснюється при γ^* , це значення відповідає точці перегину кривої для

розміру максимального кластера. Значення γ^* слабо залежить від q для випадку моделі із фіксованим розміром оточення, але його залежність від q_{\max} для моделі із випадковим оточенням досить сильна. Показано, що випадковість у значеннях q_k сприяє розбиттю найбільшого кластера при нижчих значеннях γ порівняно із моделлю із фіксованим q при відповідному співвідношенні між q і q_{\max} , при яких обидві моделі мають однакове критичне значення γ_c .

Як абсолютний зріст розміру оточення, так і введення у дію його випадкового характеру зменшують час необхідний системі для досягнення стаціонарного стану, якщо початковий стан характеризувався практично відсутністю інфікованих індивідів. Це пояснюється зв'язком між розміром оточення та неявною мобільністю індивідів. Тип часової еволюції просторової кластеризації також вказує на виразну залежність від типу моделі (фіксований чи випадковий розмір оточення) та її параметрів. Для контактного процесу ($q = 4$) зріст кількості кластерів інфікованих індивідів до рівня стаціонарного стану завжди монотонний. Із зростом $q > 4$ цей тип поведінки змінюється і число кластерів демонструє виразний пік приблизно на півдорозі до стаціонарного стану. Цей тип часової еволюції, який включає початкове нагромадження великої кількості дрібних кластерів і їх подальше злиття, має ще виразніший характер при введенні в розгляд випадкового розміру оточення.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ *SEIS* ІЗ ЛАТЕНТНИМ СТАНОМ

4.1. Компартмента модель *SEIS*

Найпопулярніші моделі *SIS* і *SIR* описують захворювання які розвиваються миттєво, тобто індивід стає інфекційним одразу після зараження. В реальності ці дві події розділені в часі латентним періодом захворювання, тривалість якого залежить від низки факторів: тип захворювання, отримана доза, швидкість реплікації інфекції в організмі, як і сприйнятливостю організму та рівнем її імунної системи. Часовий масштаб простягається від (i) 1 – 4 для скарлатини до близько (ii) 40 – 50 днів для інфекційного мононуклеозу чи Еболи, і зрештою до (iii) декількох місяців для певних типів ТБ та інших захворювань. У випадках (ii) і (iii) часовий масштаб латентного періоду порівняльний із протіканням активної фази захворювання і тому динаміка протікання захворювання повинна враховувати латентний період у явному виді. У випадку компартментних моделей це може бути зроблено шляхом введення у розгляд окремого класу індивідів, позначеного *E*, що призводить до моделі *SEIS* зображеної раніше на Рис. 1.3). Вона описується такою системою диференціальних рівнянь (1.4).

Слід зазначити, що у цьому типі моделі *SEIS* латентно інфіковані індивіди не відіграють ніякої ролі у перенесенні інфекції, а служать радше буфером (чи резервуаром) інфекції [161]. Це справедливо для деяких захворювань таких як ТБ, але не зовсім так для таких недуг як гепатит та ін. Останні повинні моделюватись іншим варіантом моделі *SEIS*, яка би враховувала перенесення інфекції і латентними хворими [162, 163].

Модель *SEIS*, яка розглядається тут, може бути інтерпретована як модель *SIS* із ефективною затримкою поширення захворювання. Дійсно, модель *SIS* із заданим розподілом затримок було вивчено у [164] вважаючи, що захворювання передається лиш при безпосередньому контакті між сприйнятливими та інфекційними індивідами, що відбувається в той же момент часу. Автори знайшли, що шляхом спеціального вибору функції розподілу затримок, ця модель зводиться до моделі *SEIS* із

множинними латентними класами і породжує ті ж результати, що і остання [94]. За певних умов хороше наближення для квазістаціонарного розподілу моделей *SIS* і *SEIS* можна отримати використовуючи теорію черг [165].

Точний розв'язок компартментної моделі *SIS* (1.2) забезпечував хорошу точку відліку при аналізі результатів симуляції КА моделі *SIS* на квадратній ґратці, див. розділ 1.1. Зокрема, ми дослідили рівень впливу локальної інфективності на критичну поведінку моделі та на просторовий розподіл інфекційних індивідів. Це був би теж ідеальний сценарій для випадку моделі *SEIS*, але її компартментна форма (1.4) не розв'язується аналітично. У цьому випадку, принаймні можливо виконати аналіз стаціонарних розв'язків цієї моделі. Їх знаходимо із умови $\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dE}{dt} = 0$, яка

породжує таку систему рівнянь:

$$-\beta SI + \gamma I = 0, \quad -pE + \beta SI = 0, \quad -\gamma I + pE = 0. \quad (4.1)$$

З метою виключення тривіального розв'язку $I^* = 0$, вважаємо, що $I^* \neq 0$. В цьому випадку отримуємо такі вирази, що характеризують нетривіальний стаціонарний розв'язок S^* , I^* і E^* :

$$S^* = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I^* = \frac{1 - \frac{\gamma}{\beta}}{1 + \frac{\gamma}{p}}, \quad E^* = \frac{1 - \frac{\gamma}{\beta}}{1 + \frac{p}{\gamma}}. \quad (4.2)$$

Його аналог для випадку компартментної моделі *SIS* можна знайти із рівняння (1.2) при $t \rightarrow \infty$. Оминаючи знову тривіальний розв'язок $I^* = 0$ маємо:

$$S^* = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I^* = 1 - \frac{\gamma}{\beta}. \quad (4.3)$$

Загостримо увагу на таких моментах:

- критичне значення γ_c^* , означене умовою $I(\gamma_c^*) = 0$, для обох моделей *SEIS* та *SIS* співпадає і дорівнює $\gamma_c^* = \beta$,

- стаціонарний розв'язок (4.2) для компартментної моделі *SEIS* редукується до розв'язку для моделі *SIS* (4.3) лише асимптотично, при

$$SEIS \rightarrow SIS : p/\gamma \rightarrow \infty, \quad (4.4)$$

- у стаціонарному стані сумарна частка $I + E$ у моделі *SEIS* веде себе як частка I в моделі *SIS*

$$I^* + E^* = 1 - S^* = 1 - \frac{\gamma}{\beta}. \quad (4.5)$$

Розв'язок для стаціонарного стану (4.2) співставлятимемо впродовж цього розділу із відповідним чисельним розв'язком $S(\infty)$, $I(\infty)$ і $E(\infty)$ отриманим в подальшому для коміркової моделі *SEIS* методом КА.

4.2. Коміркова модель *SEIS*

У цьому розділі досліджено модель *SEIS* КА задані на $2D$ квадратній ґратці із лінійним розміром L та періодичними граничними умовами. Кожному вузлу приписується індивід і розглядається лише випадок перенесення інфекції між найближчими сусідами, що відповідає моделі із фіксованим розміром оточення $q = 4$ в термінології розділу 3. Кожен k -ий індивід в даний момент часу характеризується мікростаном ζ_k із множини $\{s, e, i\}$, що означає відповідно сприйнятливий, латентно інфікований та інфекційний. Для цієї моделі ми розглядаємо синхронну версію КА, у якій спочатку робиться запис переходів індивідів із стану в стан згідно із станами оточення кожного, але зміна стану відбувається синхронно, наприкінці кожного часового кроку. Алгоритм записується як така послідовність кроків:

(а) для кожного індивіда k у стані ζ_k новий стан ζ'_k отримується згідно із схемою:

(а) якщо $\zeta_k = s$ тоді $\zeta'_k = e$ з імовірністю $\beta \frac{n_I}{n}$, де n_I – кількість інфекційних

сусідів, $n = 4$ – сумарна кількість сусідів індивіда k , а β – контактний коефіцієнт, інакше $\zeta'_k = s$ (стан не змінюється),

(б) якщо $\zeta_k = e$ тоді $\zeta'_k = i$ з імовірністю p (коефіцієнт активації), інакше $\zeta'_k = e$,

(в) якщо $\zeta_k = i$ тоді $\zeta'_k = s$ з імовірністю γ (коефіцієнт виздоровності), інакше $\zeta'_k = i$,

(б) для кожного індивіда k , виконати оновлення стану $\zeta_k = \zeta'_k$

В кожен момент часу t загальна частка інфекційних та латентно інфікованих індивідів визначається як:

$$I(t) = \sum_{k=1}^N \zeta_k \delta_{\zeta_k i}, \quad E(t) = \sum_{k=1}^N \zeta_k \delta_{\zeta_k e} \quad (4.6)$$

де δ_{lm} – символ Кронеккера. $S(t)$ може бути отримано як $1 - I(t) - E(t)$.

Як і в розділі 3, з метою встановлення просторового розподілу індивідів (просторово-деталізована епідеміологія [166]), ми ідентифікуємо підграфи поєднаних між собою інфекційних індивідів, використовуючи для них назву “кластери”. Для ідентифікації кластерів використовується той же алгоритм, що і в розділі 3. Кількість кластерів в момент часу t , масштабована на множник $L^2/8$ позначається $K(t)$ і називатиметься в подальшому “кластерність”.

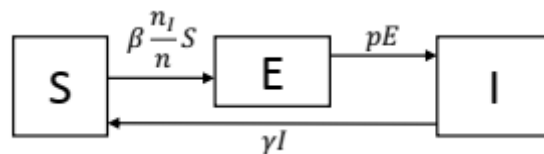


Рис. 4.1. Діаграма плинку індивідів компартментної моделі SEIS.

З метою візуалізації та порівняння з компартментною моделлю SEIS (Рис. 1.3), коміркова модель SEIS може бути представлена у подібному виді, див. Рис. 4.1. Як бачимо, вона відрізняється від останньої принципово тим, що коефіцієнт поширення інфекції тепер пропорційний до локальної інфективності $\frac{n_I}{n}$, а не до його глобального аналога – середньої густини інфекційних індивідів в системі, яка дорівнює I . Таким чином, виконане дослідження дозволяє прояснити, в який спосіб локальна інфективність впливає на поширення інфекції.

Симуляції згруповано шляхом фіксування значень пари коефіцієнтів $\{p, \beta\}$ і зміною коефіцієнта виздоровності γ . Для кожного набору параметрів симуляції

починались із стану з низькою часткою інфекційних індивідів $I(0)=0.01$ рівномірно розподілених по гратці, крім спеціально обумовлених випадків.

4.3. Оцінка ефектів скінченного розміру системи та довжини симуляції

Спочатку зупинимось на результатах оцінки кількості часових кроків симуляції t_{st} , необхідної для досягнення системою стаціонарного стану. Останній ідентифікуватиметься виходом моментальних значень $I(t)$, $E(t)$ і $K(t)$ на насичення. Після досягнення стаціонарного стану, виконуватимуться подальші τ часових кроків, за якими буде обчислено відповідні середні значення у стаціонарному стані $I(\infty)$, $E(\infty)$ і $K(\infty)$.

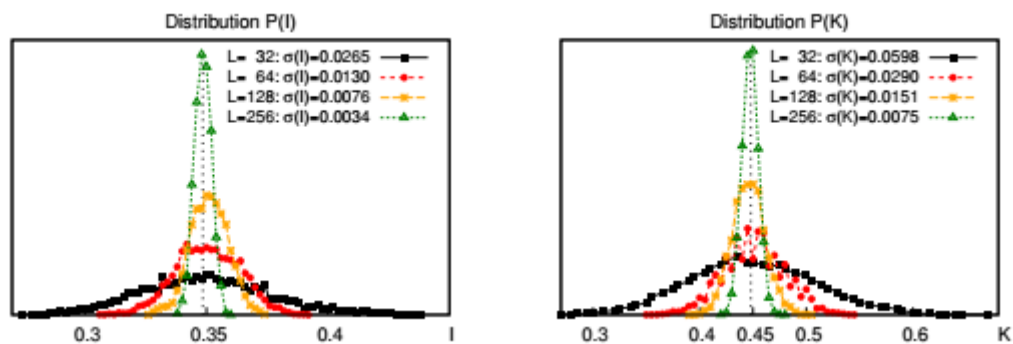


Рис. 4.2. Зліва: функції розподілу $P(I)$ та їх стандартні відхилення $\sigma(I)$ для чотирьох лінійних розмірів системи $L = 32, 64, 128$ і 256 . Параметри моделі: $p = 0.95$, $\beta = 0.05$ і $\gamma = 0.025$, набір даних отриманий на $\tau = 15000$ часових кроках у стаціонарному стані. Справа: те ж для функцій розподілу $P(K)$.

Спочатку зупинимось на ефектах скінченного розміру. Подаємо результати для часткового випадку $p = 0.95$, $\beta = 0.05$ і $\gamma = 0.025$, але аналогічні висновки можна зробити і при інших наборах параметрів, які тут не наводимо. Розглянуто системи чотирьох розмірів: від $L=32$ до 256 і виконано симуляції $\tau=15000$ кроків у стаціонарному стані. Функції розподілу $P(I)$ та $P(K)$ отриманих значень відповідно I та K зображено на Рис. 4.2. Вважаючи дані нормально розподіленими навколо середніх значень $I(\infty)$ та $K(\infty)$, стандартні відхилення можна оцінити як:

$$\sigma(I) = \sqrt{\frac{\sum_{m=1}^{\tau} (I_m - I(\infty))^2}{\tau - 1}}, \quad \sigma(K) = \sqrt{\frac{\sum_{m=1}^{\tau} (K_m - K(\infty))^2}{\tau - 1}}, \quad (4.7)$$

де I_m та K_m – індивідуальні дані отримані на m -му часовому інтервалі. Оцінені значення для $\sigma(I)$ і $\sigma(K)$ подано на Рис. 4.2. Вони сильно залежать від лінійного розміру системи L і у доброму наближенні можуть бути апроксимовані як

$$\sigma(I) \approx \frac{0.85}{L}, \quad \sigma(K) \approx \frac{1.92}{L}. \quad (4.8)$$

Їх масштабна поведінка: $\sim 1/L = 1/\sqrt{N}$ слідує закону про статистичні флуктуації.

Ці набори із τ точок дають можливість оцінки як відповідних середніх величин $I(\infty)$, $E(\infty)$ і $K(\infty)$, так і їх стандартних похибок:

$$\epsilon(I) = \frac{\sigma(I)}{\sqrt{\tau}} \approx \frac{0.85}{L\sqrt{\tau}}, \quad \epsilon(K) = \frac{\sigma(K)}{\sqrt{\tau}} \approx \frac{1.92}{L\sqrt{\tau}}. \quad (4.9)$$

Одні і інші приведені у таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1 – Залежність для середніх часток інфекційних індивідів $I(\infty)$ у стаціонарному стані від лінійного розміру системи L при параметрах моделі $p = 0.95$, $\beta = 0.05$ і $\gamma = 0.025$, як і оцінки їх стандартних похибок.

	$L = 32$	$L = 64$	$L = 128$	$L = 256$
500	$0.349 \pm 1 \cdot 10^{-3}$	$0.338 \pm 4 \cdot 10^{-4}$	$0.351 \pm 2 \cdot 10^{-4}$	$0.345 \pm 9 \cdot 10^{-5}$
1000	$0.359 \pm 1 \cdot 10^{-3}$	$0.347 \pm 4 \cdot 10^{-4}$	$0.350 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.345 \pm 7 \cdot 10^{-5}$
2000	$0.348 \pm 7 \cdot 10^{-4}$	$0.346 \pm 3 \cdot 10^{-4}$	$0.352 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.347 \pm 7 \cdot 10^{-5}$
5000	$0.353 \pm 4 \cdot 10^{-4}$	$0.349 \pm 2 \cdot 10^{-4}$	$0.351 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.349 \pm 5 \cdot 10^{-5}$
10000	$0.352 \pm 3 \cdot 10^{-4}$	$0.349 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.351 \pm 8 \cdot 10^{-5}$	$0.349 \pm 3 \cdot 10^{-5}$
15000	$0.351 \pm 2 \cdot 10^{-4}$	$0.351 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.352 \pm 8 \cdot 10^{-5}$	$0.349 \pm 3 \cdot 10^{-5}$

Таблиця 4.2 – Те ж, що і в таблиці 4.1 але для середньої кластерності $K(\infty)$.

τ	$L = 32$	$L = 64$	$L = 128$	$L = 256$
500	$0.427 \pm 3 \cdot 10^{-3}$	$0.454 \pm 1 \cdot 10^{-3}$	$0.456 \pm 7 \cdot 10^{-4}$	$0.454 \pm 3 \cdot 10^{-4}$
1000	$0.443 \pm 2 \cdot 10^{-3}$	$0.447 \pm 9 \cdot 10^{-4}$	$0.451 \pm 5 \cdot 10^{-4}$	$0.453 \pm 2 \cdot 10^{-4}$
2000	$0.450 \pm 1 \cdot 10^{-3}$	$0.450 \pm 6 \cdot 10^{-4}$	$0.450 \pm 3 \cdot 10^{-4}$	$0.449 \pm 2 \cdot 10^{-4}$
5000	$0.451 \pm 9 \cdot 10^{-4}$	$0.451 \pm 4 \cdot 10^{-4}$	$0.450 \pm 2 \cdot 10^{-4}$	$0.450 \pm 1 \cdot 10^{-4}$
10000	$0.450 \pm 6 \cdot 10^{-4}$	$0.454 \pm 3 \cdot 10^{-4}$	$0.449 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.450 \pm 8 \cdot 10^{-5}$
15000	$0.451 \pm 5 \cdot 10^{-4}$	$0.453 \pm 2 \cdot 10^{-4}$	$0.449 \pm 1 \cdot 10^{-4}$	$0.450 \pm 6 \cdot 10^{-5}$

Як бачимо, якогось зсуву середніх значень $I(\infty)$ і $K(\infty)$ при зміні розміру системи L не спостерігається, зокрема при $\tau > 2000$. Стосовно ж необхідного

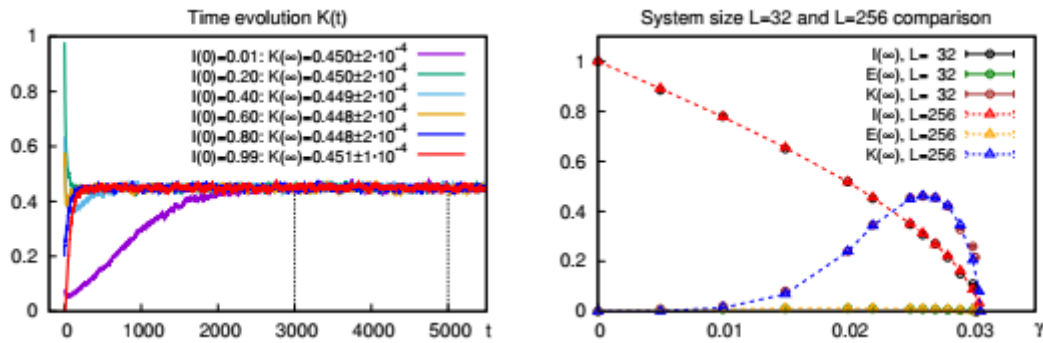


Рис. 4.3. Зліва: часова еволюція кластерності $K(t)$ для шести окремих симуляцій із різними початковими значеннями $I(0)$, вказаними на рисунку. Середні значення $K(\infty)$ і стандартні похибки подані для відповідних наборів даних в межах часового інтервалу $t \in [3000, 5000]$

комп'ютерного часу зауважимо, що згідно із співвідношенням (4.9), те ж значення для стандартної похибки досягається при умові, що кількість часових кроків симуляції масштабується із розміром системи як $\tau \sim 1/L^2$. Це скорочується із масштабуванням часових витрат необхідних для виконання одного кроку із зростом розміру системи: L^2 . Таким чином, при зрості розміру системи час на виконання одного кроку зростає, але з тим же множителем спадає і стандартне відхилення середніх величин, тому вибір розміру системи L є радше довільним при умові, що виконуються достатньо довгі симуляції з метою забезпечення потрібної похибки обчислень, див. співвідношення (4.9). Ми зупинились на виборі розміру системи $L=256$.

Оскільки КА включає стохастичні елементи, доречно виконати перевірку повторюваності отриманих результатів для стаціонарного стану. Для того ж набору параметрів: $p = 0.95$, $\beta = 0.05$ та $\gamma = 0.025$, виконано шість окремих симуляцій починаючи із різного початкового стану із відповідно $I(0) = 0.01, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8$ і 0.99 . Часова еволюція $K(t)$, її середнє значення у стаціонарному стані $K(\infty)$ впродовж часового інтервалу $t \in [3000, 5000]$, як і оцінки стандартної похибки подані на Рис. 4.3 ліворуч. Практично те ж число отримано для $K(\infty)$ у всіх шести випадках, як і для

часток $I(\infty)$ і $E(\infty)$ (які не подаємо). Це свідчить про те, що середні значення, отримані із шести різних симуляцій які стартували з різних початкових станів, можуть бути замінені усередненням по одній достатньо довгій часовій траєкторії. Тому у симуляціях ми зупинились на виборі початкового стану із $I(0) = 0.01$ і усереднення виконано по $\tau = 15000$ часових кроках. Згідно із даними поданими в таблицях 4.1 і 4.2, така довжина симуляцій призводить до точності як мінімум трьох значущих цифр для характеристик системи у стаціонарному стані.

Аналіз скінченновимірних ефектів та оцінка похибок симуляції проілюстровано також на правому графіку Рис. 4.3. Тут подано значення середніх $I(\infty)$, $E(\infty)$ та $K(\infty)$, які обчислені на протязі $\tau = 15000$ часових кроків для низки значень γ і де продемонстровано і показано практично співпадіння кривих результатів, отриманих при двох розмірах системи: $L = 32$ та $L = 256$. Розкид значень для кожної точки має розмір співмірний із розміром символів, які їх репрезентують. Подібний аналіз виконано і при інших наборах параметрів $\{p, \beta, \gamma\}$ із тим же результатом крім надзвичайно вузького інтервалу поблизу критичного значення γ_c , при якому $I(\gamma_c) = 0$. Аналіз поведінки системи у цьому інтервалі потребує тих же методів, які використовуються для аналізу критичної поведінки рівноважних фазових переходів і є за межами виконаного нами дослідження. Графіки, зображені на Рис. 4.3 разом із даними, поданими у таблицях 4.1 та 4.2 слугують аргументами для вибору одного розміру системи $L = 256$ і виконання однієї тривалої симуляції при кожному значенні параметрів. Статистичне усереднення виконано на протязі $\tau = 15000$ часових кроків по досягненню системою стаціонарного стану.

4.4. Туберкульоз із коротким інкубаційним періодом

В подальшій частині цього розділу розглядатимемо випадок дуже високого коефіцієнта активації $p = 0.95$. В цьому режимі майже усі індивіди, що перебувають у стані e негайно змінюють свій стан у i . Це мінімізує час життя у стані e і тому модель описує випадок недуги із дуже коротким інкубаційним періодом. Сконцентруємось на таких аспектах: у якій мірі цей граничний режим моделі *SEIS* відтворює модель *SIS*

(яка характеризується нульовим інкубаційним періодом), як локальна інфективність КА моделі впливає на її поведінку у стаціонарному стані, та як виглядає просторовий розподіл інфекційних індивідів.

4.4.1. Результати за низького коефіцієнта інфікування

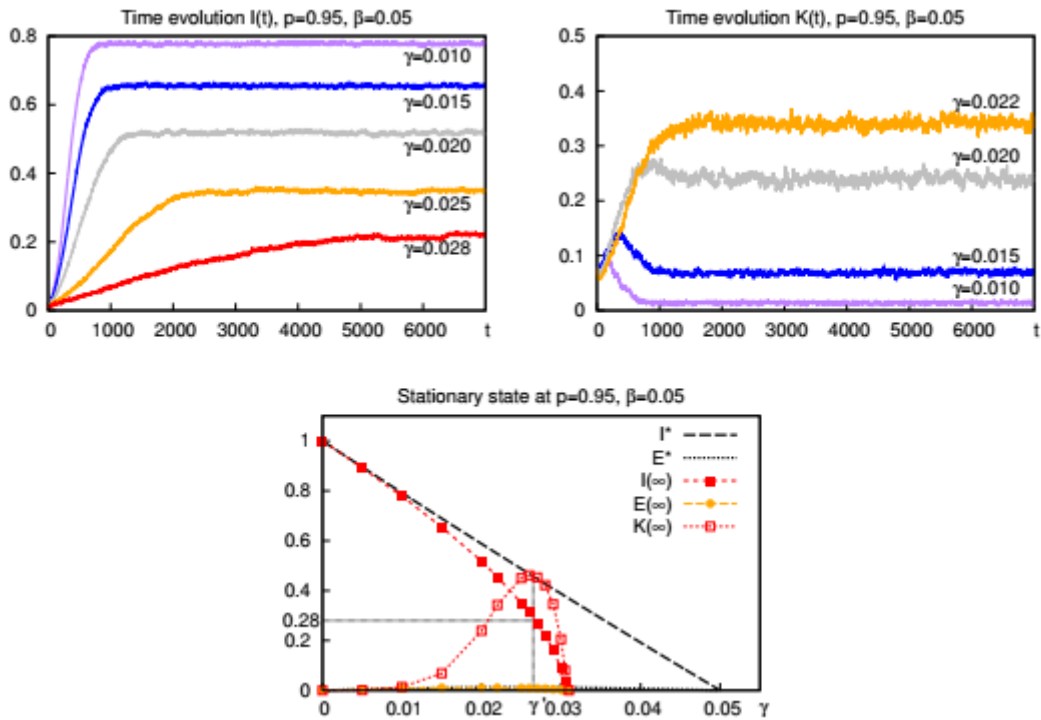


Рис. 4.4. Верхній рядок: зліва – часова еволюція частки інфекційних індивідів $I(t)$, справа – їх кластеризація $K(t)$ при різних коефіцієнтах виздоровності γ . Нижній рядок: значення у стаціонарному стані $I(\infty)$, $E(\infty)$ та $K(\infty)$ як функції γ . Зображено випадок $p = 0.95$ (короткий інкубаційний період) та $\beta = 0.05$ (слабо інтерактуюча спільнота).

Розглянемо спочатку випадок КА моделі *SEIS* при $p = 0.95$ за дуже малого коефіцієнта інфікування $\beta = 0.05$. при цих параметрах модель описує поширення недуги із коротким інкубаційним періодом у спільноті із рідкими контактами (напр. у розрідженій гірській, сільській місцевості), або за наявності високого рівня імунітету. Симуляції розпочинаються із початкового стану з дуже малою часткою $I(0) = 0.01$ інфекційних індивідів. Ця частка плавно зростає доки не досягає свого

значення у стаціонарному стані $I(\infty)$, див. Рис. 4.4 (верхній лівий графік). Змінюючи значення коефіцієнта виліковності γ бачимо, що його критичне значення γ_c знаходиться у інтервалі $0.025 < \gamma_c < 0.035$.

Критична поведінка описується більш точно графіками залежності $I(\infty)$ та $E(\infty)$ у стаціонарному стані від γ , які подані у нижньому рядку того ж рисунку. Вони призводять до оцінки: $\gamma_c = 0.030$. Для порівняння подаємо також графіки для аналітичних розв'язків I^* , E^* (1.3). Порівняння графіків породжує такі висновки. Перший: для заданого набору параметрів $p = 0.95$ і $\beta = 0.05$, модель *SEIS* практично відтворює результати моделі *SIS*, оскільки значення $E(\infty)$ не перевищують 0.01 при усіх $\gamma < \gamma_c$. При $\gamma < \gamma_c$ знаходимо, що відношення $p/\gamma > p/\gamma_c = 31.7$ є досить великим, що добре корелює із критерієм (4.4). Другий: крива для $I(\infty)$ суттєво відрізняється від кривої I^* , де остання задана виразом (4.2), через суттєву різницю між відповідними критичними коефіцієнтами виздоровності $\gamma_c \approx 0.03$ і $\gamma_c^* = 0.05$. Відносне відхилення $(\gamma_c - \gamma_c^*)/\gamma_c^*$ складає близько 40%. Це вказує на суттєвий вплив локального характеру інфектування на критичну поведінку КА моделі *SEIS* при $p = 0.95$ і $\beta = 0.05$.

Еволюція кластерності інфекційних індивідів $K(t)$ зображена на верхньому правому графіку Рис. 4.4. Аналогічно до випадку моделі *SIS*, розглянутому в розділі 3, вона вказує на присутність двох режимів. Зокрема, при наближенні до γ_c знизу $K(t)$ зростає монотонно доки не досягнуто раннього максимуму K_{\max} . Цей режим відображає початкове поширення центрів розповсюдження недуги, в результаті чого формується багато дрібних кластерів. Зауважимо при цьому, що нахил кривої – той самий для усіх $\gamma \leq 0.022$. Протягом другого режиму $K(t)$ спадає від K_{\max} вниз до значення $K(\infty)$ у стаціонарному стані. Ця поведінка вказує на поступове укрупнення кластерів шляхом їх злиття. Обидва режими чітко проглядаються при $\gamma \leq 0.02$, але відношення $K_{\max}/K(\infty)$ спадає із зростом γ . При подальшому зрості γ до $\gamma \approx 0.022$ і вище, максимум зникає і спостерігається плавне насичення $K(t)$ до значення $K(\infty)$.

Відповідні значення у стаціонарному стані $K(\infty)$ демонструють максимум при певному $\gamma' < \gamma_c$, при якому частка інфекційних індивідів є близькою до $I(\infty) \approx 0.28$, див. нижній графік Рис. 4.4. Цікаво зауважити що ця закономірність присутня і при інших значеннях p та β . Наявність такого максимуму кластеризації присутня і для моделі *SIS* (див. Рис. 3.5).

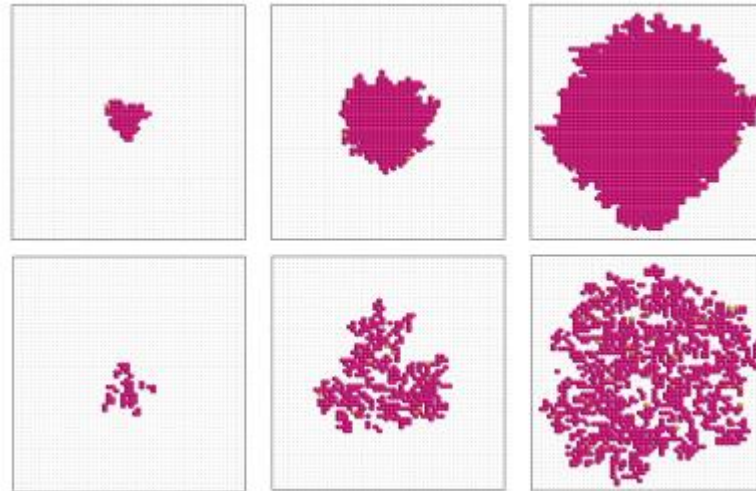


Рис. 4.5. Верхній ряд: моментальні знімки росту кластера при $\gamma = 0$, показані на часових кроках 200, 500 і 1000. Нижній ряд: те ж для $\gamma = 0.02$ на кроках 500, 1200 і 2100. Зображено випадок $p = 0.95$ і $\beta = 0.05$. Тут і надалі на усіх знімках: i стан – червоний, e – жовтий, s стан – маленька крапка. Розмір системи для візуалізації: 64 на 64, початковий стан – єдиний інфекційний індивід посередині симуляційної комірки

Зупинимось тепер на просторовому розподілі інфекційних індивідів. Як вже було видно на Рис. 4.4, при досягненні γ значення γ' , кластерність $K(\infty)$ зростає вказуючи на фрагментацію великих i -кластерів на зростаючу кількість дрібніших із їх максимальним числом, яке досягається при γ' . Тоді, при $\gamma' < \gamma < \gamma_c$ їх число спадає і перетворюється в нуль при γ_c , оскільки в цьому випадку інфекційних індивідів не залишається. Різниця в еволюції поширення недуги при $\gamma = 0$ і 0.02 ілюструється у низці моментальних знімків стану системи поданих на Рис. 4.5 для системи розміром 64×64 . Симуляції стартували із початкового стану із єдиним інфекційним індивідом

посередині симуляційної комірки. Знімки чітко ілюструють фрагментацію кластера при $\gamma > 0$.

Зупинимось тепер на питанні взаємного просторового розміщення e -індивідів відносно s - та i -індивідів. Зауважимо, що зріст кластера i -індивідів має дві стадії: (а) підхоплення інфекції: $s \rightarrow e$ та (б) її активація у організмі: $e \rightarrow i$. Стадія (а) відбувається на поверхні розділу між i - та s -індивідами, через контактний характер інфікування. При $\gamma = 0$, така поверхня розділу обмежується зовнішньою кромкою інфекційного кластера, оскільки s -індивіди не можуть з'явитись всередині кластера (лікування не відбувається). Стадія (б) теж обмежена зовнішньою кромкою кластера, оскільки тільки там можна знайти e -індивідів. Таким чином, при $\gamma = 0$, спостерігається кластер приблизно кругової форми, середина якого суцільно заповнена i -індивідами, а кромка “декорована” e -індивідами, див. верхній ряд малюнків на Рис. 4.5.

При $\gamma > 0$, всередині кластера утворюється велика кількість s - i мікроінтерфейсів через лікування частини i -індивідів: $i \rightarrow s$. В результаті цього середина кластера стає фрагментованою і виявляє фрактало-подібну структуру, див. нижній ряд малюнків на Рис. 4.5. Цей ефект добре відомий в критичних системах (див. напр. [167–169]). Наявність внутрішніх мікроінтерфейсів призводить до декорування середини кластера e -індивідами, але цей ефект доволі слабкий через малу кількість e -індивідів присутніх при $p = 0.95$. Він суттєво посилюється при нижчих значеннях p , що розглянуто у розділі 4.5. Можна прокоментувати, що на ранній стадії поширення недуги кластер завжди має компактну форму, див. Рис. 4.5, як результат розташування індивідів на простій квадратній ґратці та на локальному характері поширення інфекції.

4.4.2. Результати за високого коефіцієнта інфікування

Розглянемо ефект зросту коефіцієнта контактності β при збереженні того ж постійного значення $p = 0.95$, що описуватиме поширення недуги, яка характеризується коротким латентним періодом у спільноті із зростаючим рівнем

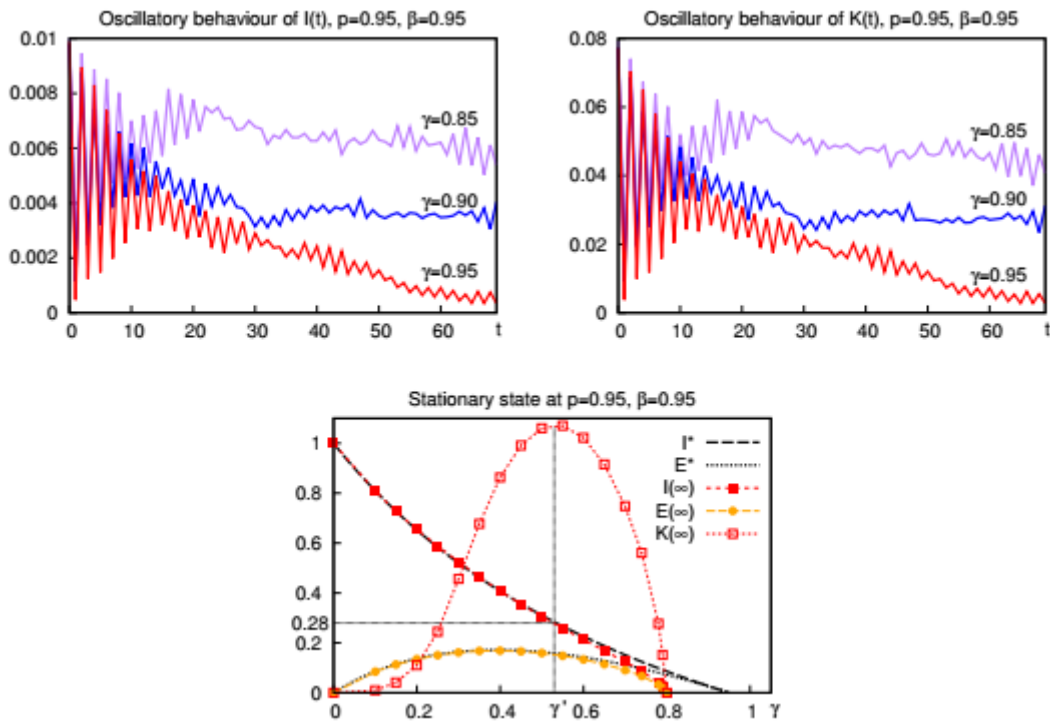


Рис. 4.6. Верхній ряд: зліва – осциляції частки інфекційних індивідів $I(t)$ на ранній стадії поширення недуги при великих значеннях коефіцієнта γ ; справа – те ж для кластерності $K(t)$. Нижній ряд – значення $I(\infty)$, $E(\infty)$ і $K(\infty)$ у стаціонарному стані як функції γ . Показано випадок $p = 0.95$ і $\beta = 0.95$.

контактування індивідів або з їх пониженим рівнем імунітету. Зміни у поведінці системи при цьому виявились монотонними у доволі широкому інтервалі значень $0.05 < \beta < 0.95$ і полягали у зрості критичного значення γ_c , як і частки $E(\infty)$ у всьому інтервалі $\gamma < \gamma_c$, а також зрості кластерності $K(\infty)$. Ці зміни проілюстровано у нижньому графіку Рис. 4.6 для випадку $\beta = 0.95$, який моделює сильно інтерактуючу спільноту. У цьому випадку γ_c зростає до 0.8.

Поведінка $I(\infty)$ та $E(\infty)$ вказує на те, що незважаючи на високе значення $p = 0.95$, модель *SEIS* не відтворює поведінку моделі *SIS* при таких високих значеннях $\beta = 0.95$. Дійсно, частка $E(t)$ цього випадку є не такою малою як було при $\beta = 0.05$ і досягає значення близько 0.18 для проміжних значень γ . Це легко зрозуміти аналізуючи алгоритм КА. Дійсно, незважаючи на те, що майже усі існуючі на даний момент часу e -індивіди змінюють свій стан у i , цей же момент часу формується велика

кількість нових e -станів через досить високе значення β . Характеристичне значення p/γ є близьким до 1.2 при γ_c , що не задовольняє критерію (4.4).

Інший результат полягає у тому, що поведінка обох часток: $I(\infty)$ і $E(\infty)$ практично повторює поведінку I^* і E^* компартментної моделі у широкому інтервалі $\gamma < \gamma'$ і відхиляється від останньої лише коли γ наближається до γ_c . Відносне відхилення $(\gamma_c - \gamma_c^*)/\gamma_c^*$ сягає 16% порівняно із значно вищим значенням 40% у випадку $\beta = 0.05$. Робимо висновок, що для випадку недуги із коротким інкубаційним періодом ефект від локальної інфективності для сильно інтерактуючої спільноти є значно нижчим ніж для випадку слабо інтерактуючої спільноти.

Поведінка $K(\infty)$ як функції γ , показана на Рис. 4.6 вказує на значно вищий максимум ніж для випадку $\beta = 0.05$, див. Рис. 4.4. Це пояснюється значно вищим рівнем розпорошення кластерів i -індивідів через появу більшої кількості e -індивідів. Візуалізацію буде подано згодом. Зауважимо також, що в обох випадках положення максимуму γ' досягається при тій же частці інфекційних індивідів $I(\infty) \approx 0.28$.

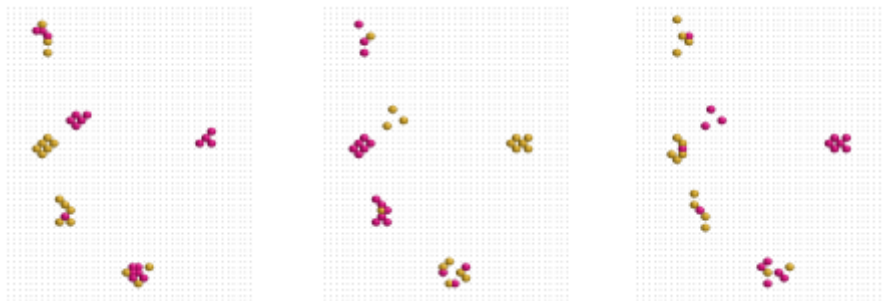


Рис. 4.7. *Перемикання станів блоків кластерів на трьох послідовних кроках 48, 49 і 50 під час симуляції виконаної при $\gamma = 0.85 > \gamma_c$, $p = 0.95$ і $\beta = 0.95$.*

Новий тип поведінки, який спостерігаємо при $\beta = 0.05$ – осциляції для $I(t)$ та $K(t)$ при $\gamma > \gamma_c$ на ранньому етапі симуляції, див. верхній ряд графіків на Рис. 4.6. З метою візуалізації локального механізму цієї осцилюючої поведінки подано моментальні знімки стану системи на трьох послідовних кроках 48, 49 і 50 симуляції виконаної при $\gamma = 0.95$, $p = 0.95$ і $\beta = 0.95$, див. Рис. 4.7. Як видно з них – на кожному подальшому кроці майже усі e -індивіди (показані жовтим кольором) змінюють свій

стан u i (показані червоним кольором), тоді як i -індивіди породжують нових e -індивідів довкола себе та зникають самі з імовірністю $\gamma = 0.95$ будучи перетворені у стан s . У випадку коли усі коефіцієнти: p , β та γ наближаються до одиниці, ці перетворення станів індивідів відбуваються колективно, приводячи в результаті до осцилюючої поведінки $I(t)$ та $K(t)$. Робимо висновок, що як висока ступінь кластеризації системи (див. Рис. 4.6), так і часті перескоки станів забезпечують властивість доброго змішування у системі при $p = \beta = 0.95$. Як наслідок, стаціонарний стан системи у цьому режимі добре описується аналітичним розв'язком отриманим для її компартментного аналога (4.2).

4.5. Туберкульоз із тривалим інкубаційним періодом

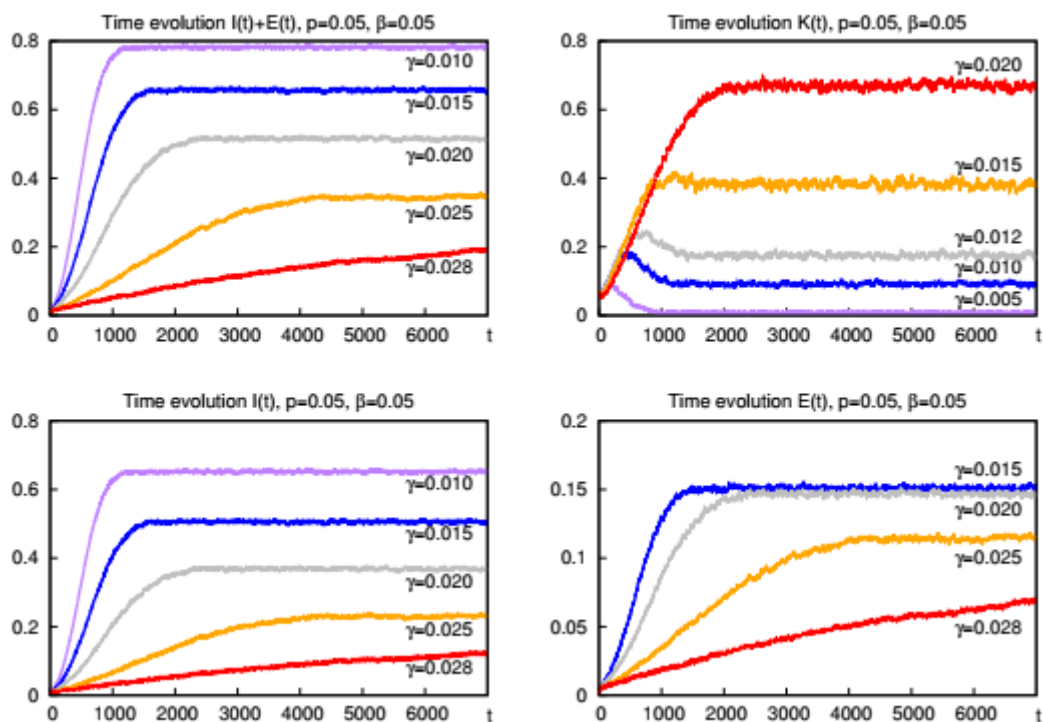


Рис. 4.8. Верхній ряд: часова еволюція сумарної частки $I(t) + E(t)$ та кластеризації $K(t)$ інфікованих індивідів при різних γ . Нижній ряд: те саме для $I(t)$ та $E(t)$ показаних індивідуально. Ілюструється випадок $p = 0.05$ і $\beta = 0.05$.

В цьому розділі розглянуто інший граничний випадок: $p = 0.05$, який характеризує недугу із дуже довгим інкубаційним періодом. Розпочнемо із випадку

дуже малих значень коефіцієнта контактності $\beta = 0.05$, що відтворює слабо інтерактуючу спільноту. Еволюція відповідних часток індивідів у цьому випадку представлена на Рис. 4.8. По-перше, зауважимо, що криві для суми $I(t) + E(t)$ при різних γ практично співпадають із відповідними кривими для $I(t)$, отриманими раніше для випадку $p = 0.95$ і $\beta = 0.05$, див. Рис. 4.4. Цей результат погоджується із співвідношенням (4.5) для компартментної моделі *SEIS* і є наслідком інтерпретації моделі *SEIS* як моделі *SIS* із затримками, як вказано вище. Еволюція часток $I(t)$ і $E(t)$ окремо подана у нижньому ряду Рис. 4.8 і вказує на подібну динаміку обох до стаціонарного стану. Кластеризація $K(t)$ демонструє точнісінько таку ж двох-стадійну поведінку, як і на Рис. 4.4 для випадку $p = 0.95$. А саме, на першій стадії $K(t)$ монотонно зростає і нахил усіх кривих отриманих при $\gamma \leq 0.02$ співпадає. Максимум на цій стадії існує допоки $\gamma \leq 0.015$. Абсолютні значення $K(t)$ вищі порівняно із випадком $p = 0.95$ через додаткову фрагментацію інфекційних кластерів через присутність *e*-індивідів.

Частки $I(\infty)$ та $E(\infty)$ кластеризація $K(\infty)$ у стаціонарному стані системи зображені на Рис. 4.9 для низки коефіцієнтів контактності: $\beta = 0.05, 0.2$ та 0.95 . Відповідні оцінки для критичних значень: $\gamma_c = 0.031, 0.122$ і 0.76 . Зауважимо таке. По-перше, значення γ_c практично незалежне від коефіцієнта p і є функцією лише β . Дійсно, при тому ж $\beta = 0.05$ та дуже різних $p = 0.05$ і 0.95 отримуємо ту саму оцінку для $\gamma_c \approx 0.30$, див. Рис. 4.4 і 4.9. Подібна ситуація і для $\beta = 0.95$, де при $p = 0.05$ і 0.95 отримано близькі оцінки: відповідно $\gamma_c \approx 0.79$ і 0.76 , див. Рис. 4.6 і 4.9. Таким чином, хоч критичне значення γ_c для КА моделі *SEIS* нижче за те, яке отримуємо для її компартментного аналога: $\gamma_c^* = \beta$, така його властивість як незалежність від p зберігається.

По-друге, відхилення кривих для $I(\infty)$ і $E(\infty)$ від їх аналогів I^* і E^* є найсуттєвішим для малих значень β і суттєво зменшується при зрості β до значення 0.95 . Це спостереження підтверджує аналогічне за змістом, зроблене раніше для

випадку $p = 0.95$, в результаті чого можемо стверджувати, що локальний характер інфікування впливає на критичність моделі *SEIS* значно більше при низьких β для будь-якого p .

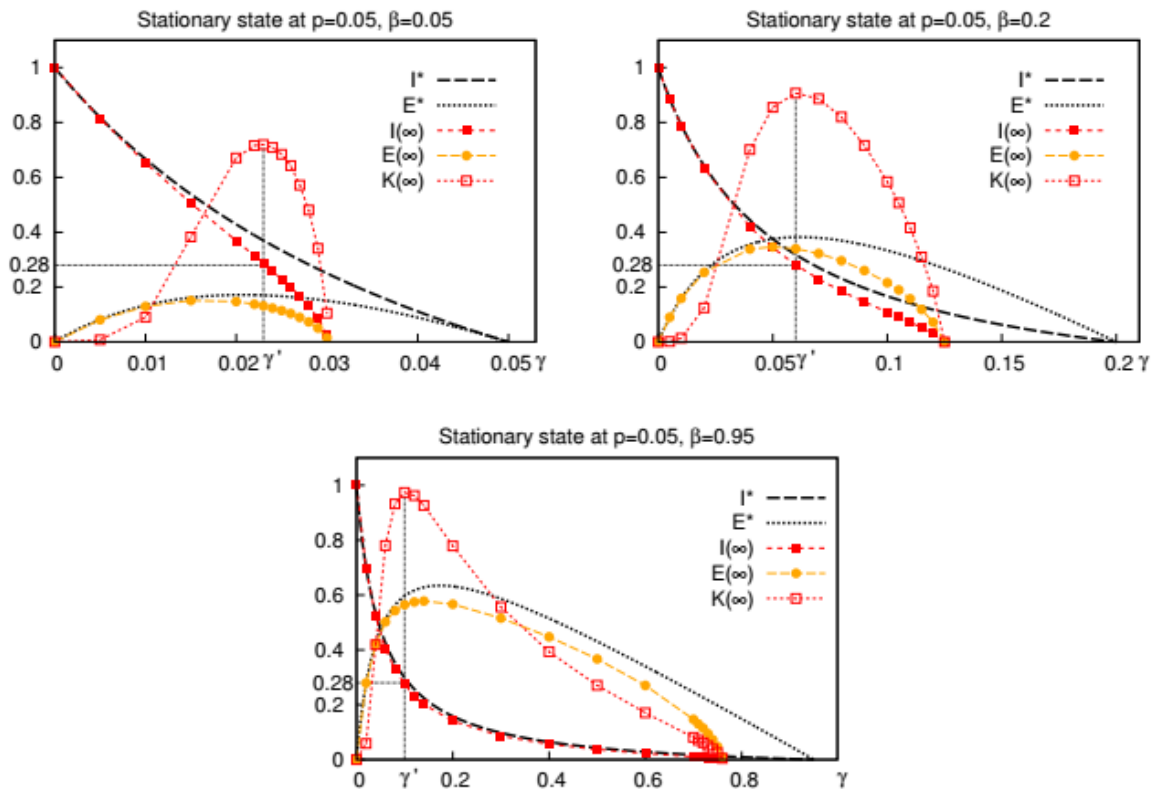


Рис. 4.9. Частки $I(\infty)$ та $E(\infty)$ відповідно інфекційних та латентно інфікованих індивідів у стаціонарному стані та кластеризація $K(\infty)$ як функції γ для випадку $p = 0.05$ та різних β . Верхній ряд: $\beta = 0.05$ (зліва) та $\beta = 0.2$ (справа). Нижній ряд: $\beta = 0.95$.

По-третє, прокоментуємо перерозподіл значень між $I(\infty)$ та $E(\infty)$ при зміні значення β . При $\beta = p = 0.05$ частка $I(\infty)$ вища за $E(\infty)$ при будь-яких $\gamma < \gamma_c$. Але при $\beta \gg p$ ситуація протилежна: $E(\infty) > I(\infty)$ у широкому інтервалі значень γ за винятком дуже малих значень (напр. $\gamma < 0.05$ і $\beta = 0.95$). Це легко зрозуміти із таких якісних міркувань, що швидко зростаюча множина e -станів підтримує свою частку високою через нечасті зміни стану $e \rightarrow i$. Графіки на Рис. 4.9, надають також кількісні характеристики цього перерозподілу для КА моделі *SEIS* якщо параметри β , γ і p відомі.

Максимум кластерності $K(\infty)$ монотонно зростає із збільшенням β , в той час як сама крива деформується у бік менших значень γ . Цікаво зауважити, що знову положення максимуму γ' знаходиться там, де $I(\infty) \approx 0.28$, як і для випадку $p = 0.95$ та різних значень β , див розділ 4.4. Інше спостереження – значення γ , при якому максимум для $K(t)$ зникає зовсім (див. Рис. 4.4 і 4.8), розташований приблизно у точці перегину лівого крила кривої $K(\infty)$. Зокрема, $\gamma \approx 0.02$ для $p = 0.95$, $\beta = 0.05$ (див. нижній графік на Рис. 4.4) і $\gamma \approx 0.015$ для $p = 0.05$, $\beta = 0.05$ (див. верхній графік на Рис. 4.9).

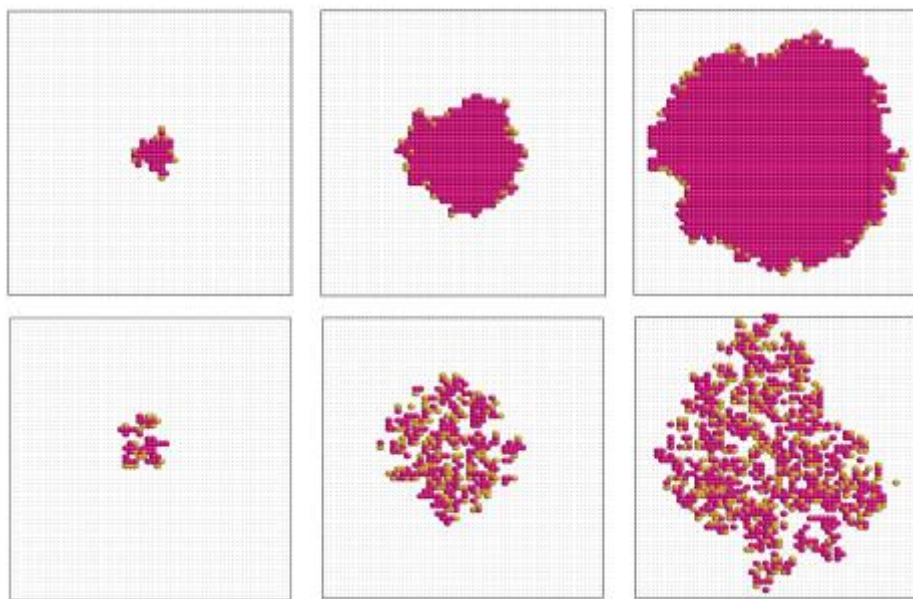


Рис. 4.10. Верхній ряд: зріст ізольованого кластера при $\gamma = 0$ показаний на часових кроках відповідно 300, 800 і 1600. Нижній ряд: те ж для $\gamma = 0.02$ на кроках 800, 2000 та 3100. Показано випадок $p = 0.05$ і $\beta = 0.05$

Зупинимось тепер на просторовому розташуванні індивідів для випадку ТБ із довгим інкубаційним періодом. Його буде проілюстровано аналогічно до Рис. 4.5, де зріст одиничного кластера був приведений для випадку недуги із коротким інкубаційним періодом ($p = 0.95$) та низького значення коефіцієнта контактності $\beta = 0.05$. Збережемо останнє значення незмінним з метою порівняння і подаємо аналогічну послідовність графіків при $p = 0.05$ на Рис. 4.10. Кластери, зображені на рис. 4.10 виглядають схожими на ті, що зображені на Рис. 4.5 для тих же значень γ .

Зокрема, при малих значеннях γ спостерігаємо суцільний кластер із домінуванням i -індивідів, який декорований e -індивідами на його кромці (див. верхні ряди обох рисунків). Ступінь декорування для недуги із довгим інкубаційним періодом, щоправда, є вищим. Із зростом γ кластери в обох випадках набувають структури типу фракталу із більшою кількістю e -індивідів при $p = 0.05$ (див. нижні ряди обох рисунків). Ця подібність візуального виду обох кластерних структур знову підтверджує інтерпретацію моделі *SEIS* як моделі *SIS* з затримками.

Для режиму тривалого інкубаційного періоду ($p = 0.05$) виділимо випадок великих $\beta = 0.95$, оскільки він включає три добре виражені стани системи, які змінюються під впливом зміни коефіцієнта виживності γ . Дійсно, як видно із нижнього графіка Рис. 4.9, при $\gamma < 0.05$ у системі домінують i -індивіди, при $\gamma \approx 0.05$ частки i - і e -індивідів співмірні, тоді як при $\gamma > 0.1$ домінують e -індивіди із значною присутністю також s -індивідів. Зріст поодинокого кластера показано на Рис. 4.11 для усіх трьох випадків. При $\gamma = 0.001$ (верхній ряд на Рис. 4.11) кластер має структуру схожу на ту, яка спостерігалась при $\beta = 0.05$, $\gamma = 0$ (верхній ряд малюнків на Рис. 4.10) із незначним декоруванням його середини e -станами. Із зростом γ спостерігається ефект “обгортання” i -станів e -станами. Це є наслідком просторового механізму формування e -станів, зокрема – на границі $i:s$. Оточені швидко виникаючими (завдяки високому значенню $\beta = 0.95$) і довгоживучими (завдяки низькому значенню $p = 0.05$) e -станами, інфекційні i -стани заблоковані на предмет подальшого поширення інфекції. Це виявляється у значно менших значеннях розмірів кластерів при $\gamma = 0.3$ порівняно із випадками $\gamma = 0.001$ і $\gamma = 0.05$, після тої ж кількості кроків. Інфекція поширюється лише в результаті доволі рідкісної події зміни стану індивіда із e до i .

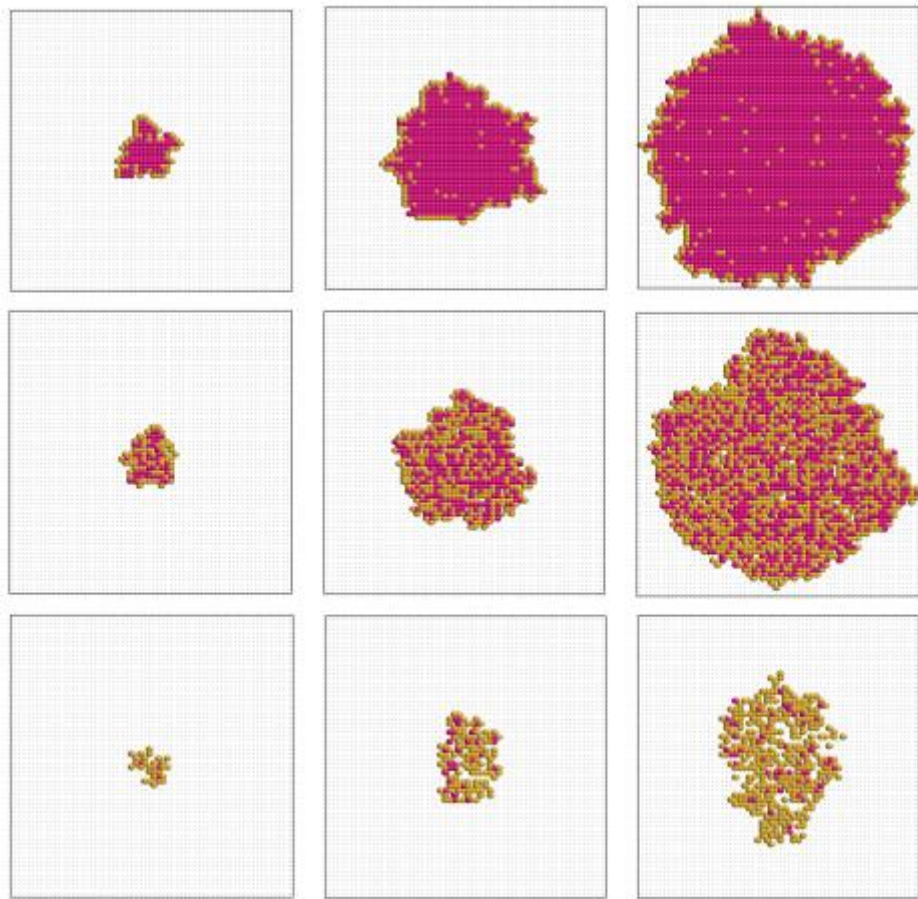


Рис. 4.11. Верхній ряд: зріст поодинокого кластера при $\gamma=0.001$ показаний на часових кроках 100, 250 і 450. Середній ряд: те саме при $\gamma=0.05$, нижній ряд: те ж при $\gamma=0.3$. Зображено випадок $p=0.05$ і $\beta=0.95$.

4.6. Проміжні випадки інкубаційного періоду та еволюція системи до стаціонарного стану

У розділах 4.4 і 4.5 розглянуті два граничні випадки поширення недуг із дуже коротким та дуже довгим інкубаційним періодом. Оскільки присутність класу латентно хворих індивідів – це те, що відрізняє модель *SEIS* від моделі *SIS*, варто доповнити цей аналіз випадком проміжних значень для інкубаційного періоду. З цією метою зафіксуємо коефіцієнт інфікування на значенні $\beta=0.2$ і виконаємо низку симуляцій у широкому інтервалі значень для коефіцієнта виживаності γ змінюючи значення коефіцієнта активації інфекції p від 0.01 до 0.95. Розглянуто чотири характеристичні випадки: $p=0.01$, 0.05, 0.2 і 0.95 з метою прослідкувати зміни у поведінці системи при варіюванні p .

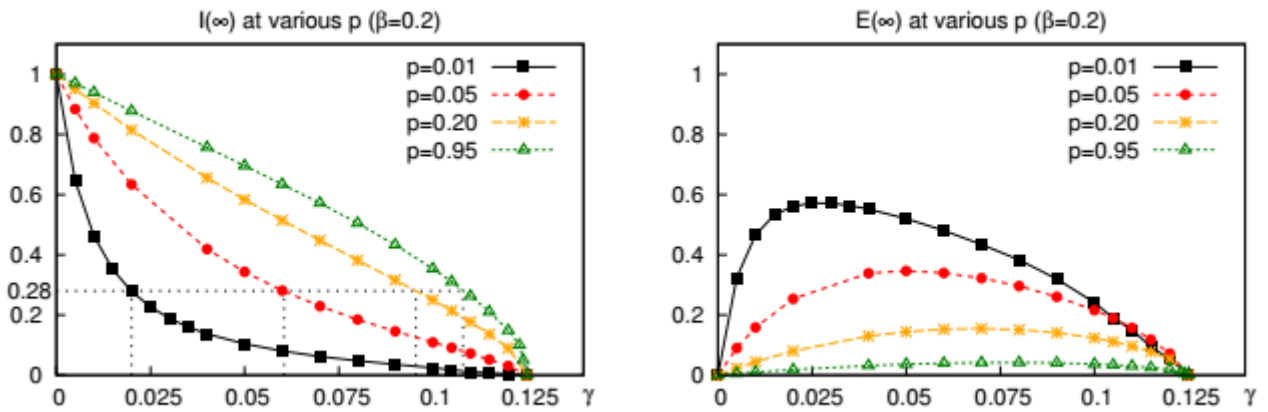


Рис. 4.12. Зліва: частка $I(\infty)$ інфекційних індивідів у стаціонарному стані як функція γ при варіюванні коефіцієнта активації p від $p = 0.01$ (довгий інкубаційний період) до 0.95 (короткий інкубаційний період). Справа: те саме для частки $E(\infty)$ латентно інфікованих індивідів.

Набір кривих для $I(\infty)$ та $E(\infty)$, поданих на Рис. 4.12 вказує на такі два ефекти: (а) підвищення коефіцієнта активації призводить до зросту частки $I(\infty)$ та до подавлення частки $E(\infty)$ і (б) критичне значення $\gamma_c \approx 0.125$ – незалежне від коефіцієнту активації p . В той час як ефект (а) досить очевидний, то ефект (б) досить цікавий і вказує на те, що висновок про незалежність критичного значення для γ від p справедливий як у середньо-польовій границі, тобто для компартментної моделі (4.2), так і для КА моделі *SEIS*.

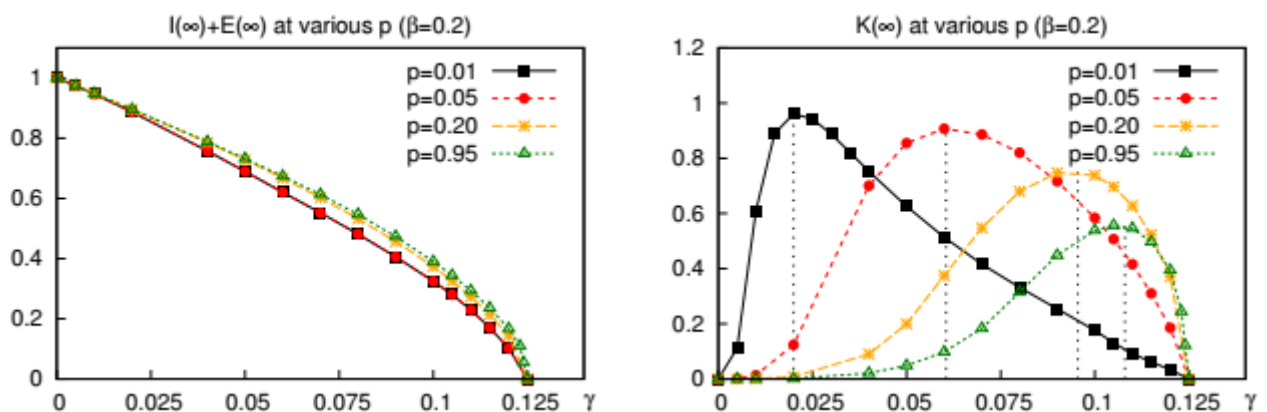


Рис. 4.13. Те ж, що і на Рис. 4.12, але для суми часток $I(\infty)+E(\infty)$ (зліва) та кластерності $K(\infty)$ (справа).

Лівий графік на Рис. 4.13 для суми часток $I(\infty) + E(\infty)$ вказує на незначні зміни профілю відповідних кривих при варіації коефіцієнта активації p . Це знову таки співпадає із результатом у середньо-польовому наближенні, тобто для випадку компартментної моделі *SEIS* (4.5). Робимо висновок, що аналогічно до останньої, стаціонарний стан КА моделі *SEIS* з доброю точністю еквівалентний до стаціонарного стану моделі *SIS* із композитною групою $I' = I + E$.

Криві для кластеризації $K(\infty)$ як функції γ виявляють зсув положення максимуму γ' у бік вищих значень при зрості p , див. правий графік на Рис. 4.13. Підсумуємо тут ремарки, які було зроблено раніше у розділах 4.4 і 4.5 стосовно того, що γ' із доброю точністю відповідає коефіцієнту виздоровності, при якому $I(\infty)$ набуває значення близько 0.28, причому незалежно від значень p і β , див. Рис. 4.12 і 4.13. Конкретне числове значення 0.28 мусить бути асоційоване із типом сусідства притаманним квадратній ґратці. В ідеальному випадку розташування інфекційних індивідів у виді “шахової дошки” отримуємо $I = 0.5$ і максимально можливе значення $K = 4$. В процесі симуляцій таке ідеальне розташування, має невелику імовірність через ентропійні міркування. Більш того, випадкове розташування інфекційних індивідів та постійна зміна їх мікростанів призводять до їх часткового злиття у кластери. Ці фактори мусять бути відповідальні за зниження $I(\infty)$ при γ' до значення ≈ 0.28 , яке спостерігаємо в результаті комп'ютерних симуляцій. Очікується, що при розташуванні індивідів на ґратках іншого типу чи на графах із специфічною зв'язністю це число матиме інше значення.

Через те, що критичне значення γ_c виявилось незалежним від p в межах точності виконаних симуляцій, вважаємо що γ_c залежить лише від β . Результат чисельної апроксимації за допомогою квадратичного виразу $\gamma_c(\beta) = A\beta^2 + B\beta + C$, призводить до таких значень коефіцієнтів: $A = 0.30$, $B = 0.50$, $C = 0.014$. Апроксимація подана на Рис. 4.14.

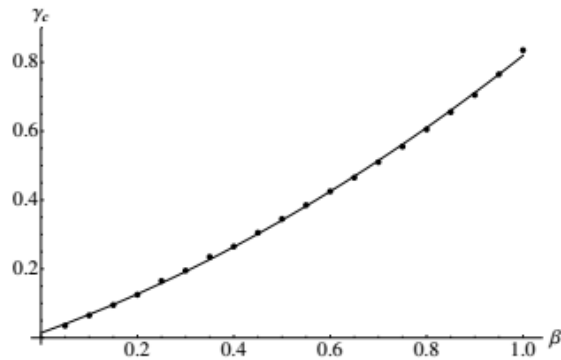


Рис. 4.14. Чисельна апроксимація поведінки критичного коефіцієнта виліковності γ_c як функції коефіцієнту контактності β . Точки – дані симуляцій, суцільна крива – їх апроксимація квадратичною формою $\gamma_c(\beta) = A\beta^2 + B\beta + C$, штрихова лінія – розв’язок $\gamma^*(\beta) = \beta$ для випадку компартментної моделі (4.2).

Накінець, зупинимось коротко на оцінках характеристичного часового масштабу t_{st} досягнення системою стаціонарного стану. Рис. 4.15 ілюструє дані для трьох

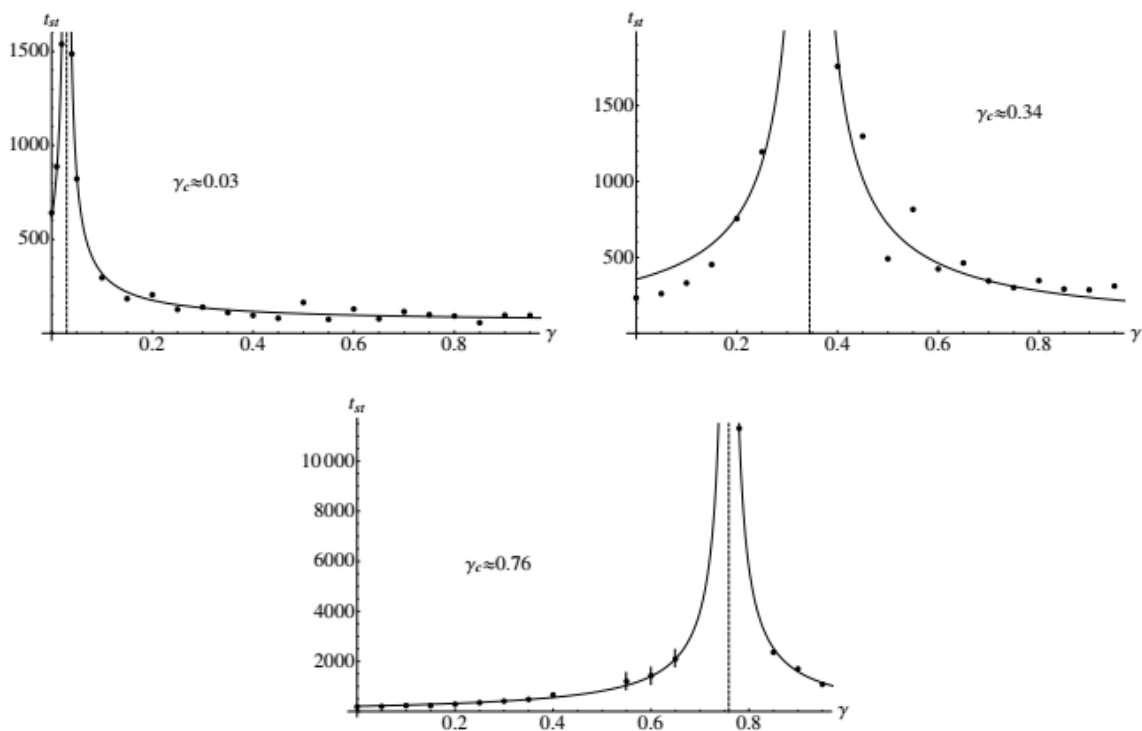


Рис. 4.15. Характеристичний часовий масштаб t_{st} досягнення системою стаціонарного стану як функція γ . Вертикальна штрихова лінія вказує на положення критичного значення γ_c на кожному із графіків. Верхній ряд: $\beta = 0.05$ (зліва) і $\beta = 0.5$ (справа), нижній графік: $\beta = 0.95$. Коефіцієнт активації $p = 0.05$.

значень β при постійному значенні константи активації $p = 0.05$. Загалом, час досягнення системою стаціонарного стану зростає при зрості β і при $\gamma \rightarrow \gamma_c$. Тут спостерігається деяка подібність до ефекту критичного сповільнення у рівноважних фазових переходах [170, 171]. Проте, детальний аналіз цього явища передбачає виконання симуляцій дещо іншого типу та використання спеціальних технік аналізу, що знаходиться поза межами цієї дисертаційної роботи.

4.7. Висновки до Розділу 4

У цьому розділі викладено результати комп'ютерного моделювання моделі *SEIS* означеної на простій квадратній ґратці та еволюція якої задається КА із оточенням фон Ноймана. Модель містить три параметри: коефіцієнти інфікування β , активації p та виживності γ . Результати, де можливо, порівняно із результатами компартментної моделі *SEIS*. Це дозволяє встановити роль, яку відіграє локальний характер поширення недугу у динаміці його поширення, у властивостях стаціонарного стану системи та просторовому розміщенні індивідів.

Для дослідження динаміки поширення захворювання, симуляції розпочинались із стану із незначною часткою інфекційних хворих, а саме 1%, далі в результаті симуляції ця частка зростала до рівня властивого стаціонарному стану при заданих параметрах моделі. При цьому критичний коефіцієнт виздоровності γ_c означено так, що при ньому обидві частки: інфекційних $I(\infty)$ та латентно хворих $E(\infty)$ індивідів у стаціонарному стані обертаються в нуль. При $\gamma \rightarrow \gamma_c$ характерний часовий масштаб досягнення системою стаціонарного стану стрімко зростає вказуючи на ефект аналогічний до критичного сповільнення у рівноважних фазових переходах.

Частки відповідно інфекційних $I(\infty)$ та латентно хворих $E(\infty)$ індивідів у стаціонарному стані отримано як функції γ при різних фіксованих p та β , як і критичне значення γ_c у кожному випадку. Ці характеристики порівняно із їх аналогами I^* , E^* і γ_c^* для компартментної моделі *SEIS*. Знайдено, що критичне значення γ_c в межах точності симуляцій незалежне від коефіцієнта активації p , як і γ_c^* , для якого це впливає із точного аналітичного виразу. Числове значення γ_c

завжди нижче за γ_c^* , як наслідок локального характеру контактів між індивідами у моделі КА. Девіація критичного значення $(\gamma_c - \gamma_c^*)/\gamma_c^*$ від його аналога для компартментної моделі досить висока при малому коефіцієнті контактності β , зокрема становить 40% при $\beta = 0.05$ і суттєво понижується при підвищенні β , зокрема до 16% при $\beta = 0.95$. Те саме застосовно і до часток $I(\infty)$ і $E(\infty)$ як функцій γ . Їх хід суттєво відхиляється від кривих для I^* і E^* при малих β але практично співпадає із останніми в широкому інтервалі γ при високих β . Можна підсумувати, що локальний характер взаємодії між індивідами впливає на критичні властивості системи найсильніше при малих коефіцієнтах контактності, тоді як при великих значеннях цього коефіцієнта модель *SEIS* набуває властивостей компартментної моделі. При умові $p/\gamma > p/\beta \gg 1$ модель *SEIS* редукується до моделі *SIS* з $E(\infty) \rightarrow 0$. При $p/\beta \ll 1$ ситуація зворотня: $I(\infty) < E(\infty)$ майже в цілому інтервалі значень γ вказуючи на велику кількість латентно хворих індивідів. Таким чином, результати комп'ютерного моделювання дозволяють виконання кількісного аналізу перерозподілу часток $I(\infty)$ та $E(\infty)$ та зміни критичного значення γ_c при варіації значень β та p .

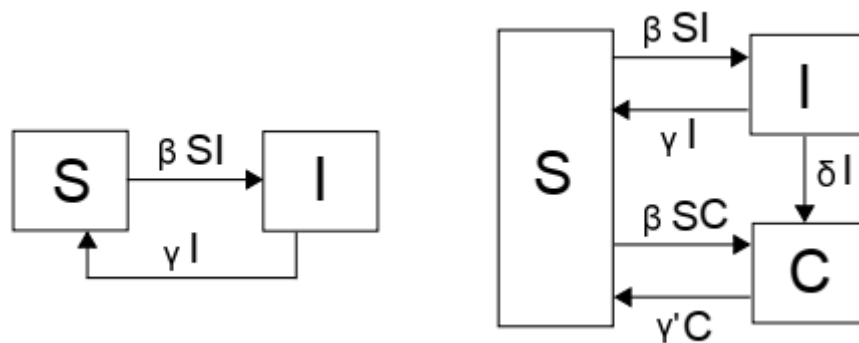
Рівень кластеризації у системі характеризується безрозмірною кількістю кластерів інфекційних індивідів K . У стаціонарному стані залежність $K(\infty)$ від γ демонструє виразний максимум при певному визначеному значенні $\gamma' < \gamma_c$, яке характеризується тим, що частка $I(\infty) \approx 0.28$ незалежно від p і β . Ми пояснюємо наявність такого універсального числа для $I(\infty)$ симетрією квадратної ґратки, використаної у симуляціях. З метою прояснення процесу росту кластерів виконано окремі симуляції, що починались із стану із єдиним інфекційним індивідом і візуалізували ріст кластера на ранній стадії поширення недуги. При малих γ кластер набував приблизно круглої форми із його серединою, заповненою інфекційними індивідами і кромкою, декорованою латентно хворими. Ступінь декорування залежала від значення коефіцієнта активації p . Із зростом γ середина кластера також починала декоруватись через виникнення мікро-інтерфейсів між інфекційними та

сприйнятливими індивідами, на яких відбувається поширення захворювання. При наближенні до критичного значення γ_c кластер набував фрактальноподібної структури.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ *SICS* ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ЗБУДНИКАМИ

В цьому розділі узагальнимо епідеміологічні моделі *SIS* та *SEIS*, що розглядалися у розділах 3 та 4, на випадок присутності резистентної інфекції, таку модель в подальшому позначатимемо аббревіатурою *SICS*. Важливість розгляду такої ситуації та її медико-біологічні підстави окреслено у розділі 1. Нагадаємо, що модель *SIS*, зображена на Рис. 5.1 зліва, має дві групи індивідів: здорові (і сприйнятливі до інфікування) із часткою S та інфіковані та інфекційні, частка яких I .



*Рис. 5.1. Порівняння моделі *SIS* (зліва) та *SICS* (справа).*

Коефіцієнти інфікування та виздоровності позначено відповідно як β і γ . Узагальнимо цю модель шляхом введення нової групи індивідів, інфікованих резистентним збудником, частка яких позначатиметься як C , які здатні інфікувати здорових індивідів цим типом носія. Для простоти вважатимемо, що в кожному конкретному інфікованому індивіді домінує одна з інфекцій, яка і визначатиме до якої групи він належить. У зв'язку із появою цієї групи виникають нові переходи, зокрема $S \rightarrow C$ (інфікування резистентним збудником), $C \rightarrow S$ (лікування індивіда інфікованого резистентним збудником індивіда антибіотиком другої чи третьої лінії або, в критичному випадку, ізоляція його в амбулаторії) та $I \rightarrow C$ (конверсія звичайного збудника у резистентний). Вважатимемо також, що коефіцієнт

інфікування β незалежний від типу збудника, а лиш від рівня контактності індивідів у спільноті, тому те саме значення β може бути покладене як для $S \rightarrow I$ так і для $S \rightarrow C$ переходу. Конверсія $I \rightarrow C$ відбувається із коефіцієнтом конверсії δ , тоді як прямий зворотній перехід – неможливий. Лікування (чи ізоляція) індивідів із групи C відбувається із коефіцієнтом ізоляції γ' , відмінним від коефіцієнта виліковності γ звичайного збудника із групи I .

5.1. Компаратментна модель $SICS$ та її стаціонарний стан

Із метою зручності порівняння подамо тут знову розв'язок для стаціонарного стану моделі SIS , яка описується системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI + \gamma I \\ \dot{I} = \beta SI - \gamma I \end{cases} \quad (5.1)$$

$$S + I = 1 \quad (5.2)$$

де S – частка здорових, а I – інфекційних індивідів. Умови на стаціонарний стан: $\dot{S} = 0$ і $\dot{I} = 0$ призводять до рівняння:

$$-\beta S^* I^* + \gamma I^* = 0, \quad (5.3)$$

де верхній індекс $*$ означає значення величини у стаціонарному стані. Маємо два стаціонарні стани:

- тривіальний, що описує стан за відсутності захворювання:

$$S^* = 1, \quad I^* = 0 \quad (5.4)$$

- нетривіальний стаціонарний стан:

$$S^* = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I^* = 1 - \frac{\gamma}{\beta}. \quad (5.5)$$

Останній знаходиться з рівняння (5.3) використовуючи умову (5.2). Зауважимо, що і S^* і I^* залежать виключно від відношення γ/β між коефіцієнтами

виздоровності та інфікування, а величина обернена до нього $R = \beta/\gamma$ має зміст коефіцієнта репродуктивності захворювання.

Розглянемо тепер модель *SICS*, схема якої подана на правому графіку Рис. 5.1. Відповідна система диференційних рівнянь має такий вигляд:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI - \beta SC + \gamma I + \gamma' C \\ \dot{I} = \beta SI - \gamma I - \delta I \\ \dot{C} = \beta SC - \gamma' C + \delta I \end{cases} \quad (5.6)$$

$$S + I + C = 1, \quad (5.7)$$

де C – частка інфекційних індивідів інфікованих резистентним збудником.

Умови на стаціонарний стан для моделі *SICS*: $\dot{S} = 0$, $\dot{I} = 0$ і $\dot{C} = 0$ породжують систему рівнянь:

$$\begin{cases} -\beta S^* I^* - \beta S^* C^* + \gamma I^* + \gamma' C^* = 0, \\ \beta S^* I^* - \gamma I^* - \delta I^* = 0, \\ \beta S^* C^* - \gamma' C^* + \delta I^* = 0. \end{cases} \quad (5.8)$$

Вважатимемо $\delta > 0$ (інакше модель *SICS* вироджується у модель *SIS*), в цьому разі існує три стаціонарні стани:

- тривіальний, за відсутності захворювання:

$$S^* = 1, I^* = 0 \text{ і } C^* = 0, \quad (5.9)$$

- стаціонарний стан з повною конверсією: $I^* = 0$, $C^* > 0$:

$$S^* = \frac{\gamma'}{\beta}, I^* = 0, C^* = 1 - \frac{\gamma'}{\beta}, \quad (5.10)$$

- нетривіальний стаціонарний стан: $I^* > 0$, $C^* > 0$.

Останній знаходиться використовуючи такі обчислення. Вважаємо що $I^* > 0$, тоді з другого рівняння у (5.8) знаходимо відразу що $S^* = (\gamma + \delta)/\beta$. Підставляючи цей вираз у перше рівняння у (5.8) отримуємо рівняння що містить I^* і C^* :

$-(\gamma + \delta)(I^* + C^*) + \gamma I^* + \gamma' C^* = 0$. Використовуючи умову (5.7) і групуючи члени з тими ж степенями δ отримуємо розв'язок для нетривіального стаціонарного стану:

$$\begin{cases} S^* = \frac{\gamma}{\beta} + \frac{1}{\beta} \delta, \\ I^* = 1 - \frac{\gamma}{\beta} - \left[\frac{1 - \frac{\gamma}{\beta}}{\Delta\gamma} + \frac{1}{\beta} \right] \delta + \frac{1}{\beta\Delta\gamma} \delta^2, \\ C^* = \frac{1 - \frac{\gamma}{\beta}}{\Delta\gamma} \delta - \frac{1}{\beta\Delta\gamma} \delta^2, \end{cases} \quad (5.11)$$

де для зручності введено позначення $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma$, цей параметр має зміст коефіцієнта посилення лікування/ізоляції інфікованих на резистентний збудник, порівняно із інфікованими на звичайний носій. Розв'язки (5.9)-(5.11) призводять до таких висновків. Опускаючи тривіальний розв'язок (5.9), перейдемо до випадку повної конверсії (5.10). Він співпадає із нетривіальним розв'язком для моделі *SIS* (5.5), де усі інфекційні індивіди, що були інфіковані звичайним носієм тепер конвертовані у ті, що інфіковані резистентним носієм і при цьому γ замінено на γ' . Таким чином, у цій границі стаціонарний стан моделі *SICS* редукується у стаціонарний стан моделі *SCS* (тобто моделі *SICS* із $I = 0$). Переходячи тепер до розв'язку (5.11), зауважимо що він не містить границі у виді моделі *SIS* при $C^* = 0$, $I^* > 0$ за ненульового значення коефіцієнта конверсії $\delta > 0$. Це очевидно також і з третього рівняння у (5.8), як і безпосередньо із діаграми для моделі *SICS* на Рис. 5.1. Дійсно, умова $C^* = 0$ вимагає, що потоку від I немає, що можливе або при $I^* = 0$ або при $\delta = 0$. В обох цих випадках система перебуває у нетривіальному стаціонарному стані (5.9), оскільки група C є порожньою із самого початку і залишатиметься такою і в стаціонарному стані. Таким чином, неможливо отримати нульове значення для C^* у стаціонарному стані моделі *SICS* при ненульовому значенні коефіцієнта конверсії δ .

Характеристика, яка корисна з точки зору клінічних досліджень – це відносна частка f^* індивідів інфікованих резистентним збудником відносно загального числа інфікованих індивідів. У нетривіальному стаціонарному стані:

$$f^* = \frac{C^*}{I^* + C^*} = \frac{\delta}{\Delta\gamma} \quad (5.12)$$

звідки бачимо, що ця частка може бути мінімізована або шляхом пониження коефіцієнта конверсії δ (ефективніший контроль за правильним лікуванням), або підвищенням $\Delta\gamma$ (ефективніше лікування/ізоляція хворих на резистентний збудник порівняно з лікуванням хворих на звичайний збудник). Але важливо зауважити, при ненульовому δ і скінченному γ' частка f^* буде завжди ненульовою.

Модель *SICS*, сформульована в рівнянні (5.6) характеризується в сумі чотирма параметрами: β , γ , γ' і δ . Але вигляд розв'язку (5.11) вказує на присутність комбінацій таких як γ/β , $\Delta\gamma$ та ін., які дають можливість понизити кількість незалежних параметрів. Справді, вводячи зведені параметри:

$$\eta = \frac{\gamma + \delta}{\beta} \quad \text{і} \quad \chi = \frac{\delta}{\Delta\gamma}, \quad (5.13)$$

розв'язок для нетривіального стаціонарного стану (5.11) може бути записаний в компактному виді:

$$\begin{cases} S^* = \eta, \\ I^* = (1 - \eta)(1 - \chi), \\ C^* = (1 - \eta)\chi, \\ f^* = \chi \end{cases} \quad (5.14)$$

Природу зведених параметрів η і χ можна легко встановити. η може бути переписане як $[\beta/(\gamma + \delta)]^{-1}$ і, очевидно, є оберненою силою інфекції звичайного носія відносно виліковності та конверсії. Параметр χ має зміст сили конверсії порівняно із посиленням лікування $\Delta\gamma$. Як легко бачити із рівнянь (5.12) і (5.14), ця величина дорівнює відносній частці резистентних збудників $f^* = \chi$ у стаціонарному стані.

Зведені параметри обмежені за величиною через присутність обмеження для часток S^* , I^* , $C^* \in [0; 1]$. Перше рівняння у (5.14) дає одразу $\eta \in [0; 1]$. Тоді автоматично $(1-\eta) \in [0; 1]$. Умови I^* , $C^* \in [0; 1]$ можна задовольнити лише якщо $\chi \in [0; 1]$, як випливає із другого і третього рівнянь у (5.14). Тому:

$$\eta \in [0; 1], \chi \in [0; 1], \quad (5.15)$$

Випадок $0 < \eta < 1$ і $0 < \chi < 1$ характеризує нетривіальний стаціонарний стан, тоді як граничні випадки 0 і 1 – спеціальні стаціонарні стани. Зокрема, при $\eta = 1$ отримуємо тривіальний стаціонарний стан за відсутності інфекції $S^* = 1$, $I^* = C^* = 0$, тоді як при $\chi = 1$ маємо $\delta = \Delta\gamma \Rightarrow \eta = \gamma'/\beta$, отже відтворено стаціонарний стан повної конверсії $S^* = \gamma'/\beta$, $I^* = 0$, $C^* = 1 - \gamma'/\beta$. Ці обидва стаціонарні стани обговорено вище і вони отримуються при $\chi > 0 \Rightarrow \delta > 0$.

Випадок $\delta = 0$ за відсутності конверсії тоді стає цілком тривіальним, в цьому разі модель одразу перетворюється в модель *SIS*: $\eta = \gamma/\beta$ і $S^* = \gamma/\beta$, $I^* = 1 - \gamma/\beta$, $C^* = 0$. Накінець, випадок $\eta = 0$ передбачає, що обидва параметри γ і δ обертаються в нуль, отже, χ обертається в нуль теж. В цьому випадку немає ні конверсії ні лікування для звичайного збудника і він захоплює всю наявну популяцію $I^* = 1$, $S^* = C^* = 0$.

Через можливість обмеження лише двома параметрами η , χ , усі випадки перелічені вище, можуть бути легко візуалізовані на 3D графіку, поданому на Рис. 5.2. Звідси чітко видно, що при кожному визначеному значенні χ зведений параметр η впливає на частку інфікованих індивідів I^* і C^* , згідно з його інтерпретацією оберненої сили інфекції. З іншого боку, для кожного η , частки I^* та C^* змінюються із зміною параметра χ , згідно із рівнянням (5.14). З Рис. 5.2 зрозуміло, що для пониження частки найнебезпечнішого, резистентного, носія існує дві можливості: (і)

мінімізувати параметр конверсії δ (тобто залишатись в інтервалі малих χ), або, якщо цей спосіб проблематичний, збільшити значення η , що передбачає вищі значення параметра виліковності γ і нижчі значення параметра зараження β . Незважаючи, що інтуїтивно такий результат очікувався від початку, отримані тут рівняння (5.14) і Рис. 5.2 дають кількісну оцінку таких ефектів.

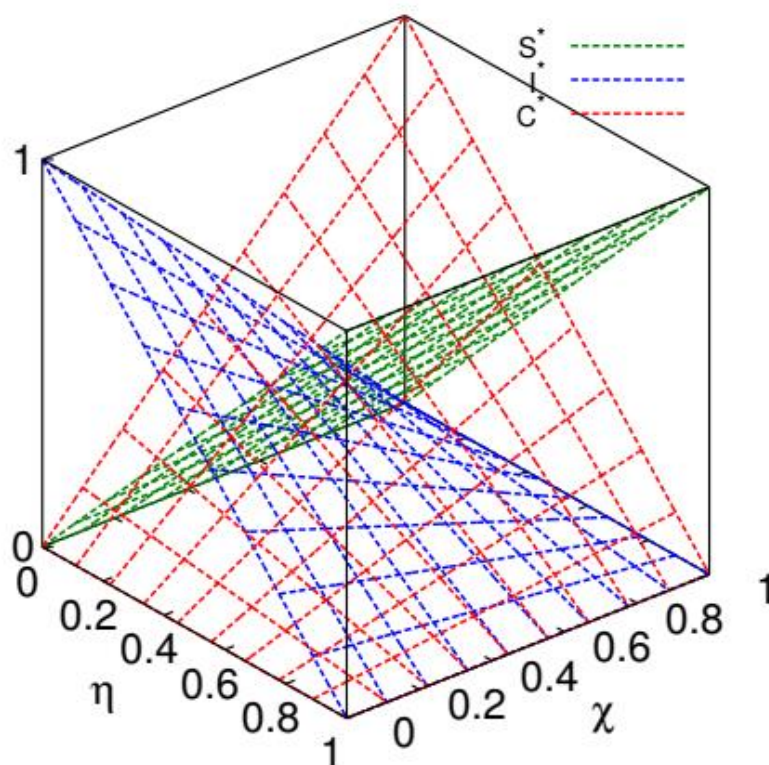


Рис. 5.2. 3D візуалізація стаціонарних станів моделі SICS в параметричному просторі η , χ .

5.2. Коміркова модель SICS та її стаціонарний стан

У цьому підрозділі ми подаємо результати комп'ютерної симуляції цієї моделі за допомогою КА, алгоритм якого описуємо нижче. Як і у розділах 3 і 4, розглядається граф, вершини якого розташовані у вузлах квадратної ґратки, а ребра сформовані зв'язками між сусідами на ґратці із розміром сусідства q (див. розділ 3). Із кожною k -тою вершиною асоціюється індивід, який може перебувати у станах $s_k = 0, 1, 2$, відповідно: сприйнятливий, інфікований, інфікований резистентним носієм. 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:

$p = \beta: s_l = 0 \rightarrow s_l = 2$

$p = \gamma': s_k = 2 \rightarrow s_k = 0$

$p = 1 - \beta - \gamma': s_k = 2$

4. Повторити кроки 1.-3. N разів.

Тут p – імовірність зміни стану, l – випадкова вершина-сусід k . Імовірності кроків алгоритму 2d та 3c вибрано з умови нормування суми усіх імовірностей на 1. Тому на коефіцієнти β , γ , δ , γ' накладено умови: $\beta + \gamma + \gamma' \leq 1$ та $\beta + \gamma' \leq 1$. Розглядається ґратка розміром 256×256 із загальною кількістю $N = 65536$ індивідів; початков стан: $s_f = 1$, $s_{k \neq f} = 0$, де f – одна випадково вибрана вершина. В процесі еволюції системи забезпечується існування принаймні одного індивіда у стані $s_k = 1$. Усі комп'ютерні симуляції у цьому підрозділі виконано при $\beta = 0.315$ і $\gamma = 0.185$. Ці значення при $\delta = 0$ (модель *SIS*) призводять до $I(\infty) \sim 0.13$.

Спочатку зосередимось на питанні впливу розміру сусідства q на стаціонарний стан моделі *SICS*, зокрема на відмінність значень часток $I(\infty)$ та $C(\infty)$ в нетривіальному стаціонарному, порівняно із їх аналогами I^* та C^* (5.11), (5.12) отриманими для компартментної моделі *SICS*. Це дослідження аналогічне до того, що виконане в розділі 3 для моделі *SIS*. Результати подано на Рис. 5.3, де розглянуто залежність часток від коефіцієнта конверсії δ при фіксованому $\Delta\gamma = 0.008$. По-перше, бачимо, що при великому розмірі сусідства $q = 4096$ результати симуляцій

коміркової моделі точно відтворюють розв'язок для коміркової моделі (штрихові криві, позначені як "compart"), що слугує перевіркою правильності і точності розробленого алгоритму КА для моделі SICS. При цьому за відсутності конверсії ($\delta = 0$) значення $I(\infty)$ суттєво залежать від розміру сусідства q . Із зростом коефіцієнта конверсії δ частка $I(\infty)$ монотонно спадає до нуля, натомість $C(\infty)$ зростає до певного максимального значення. Зауважимо, що хід останньої

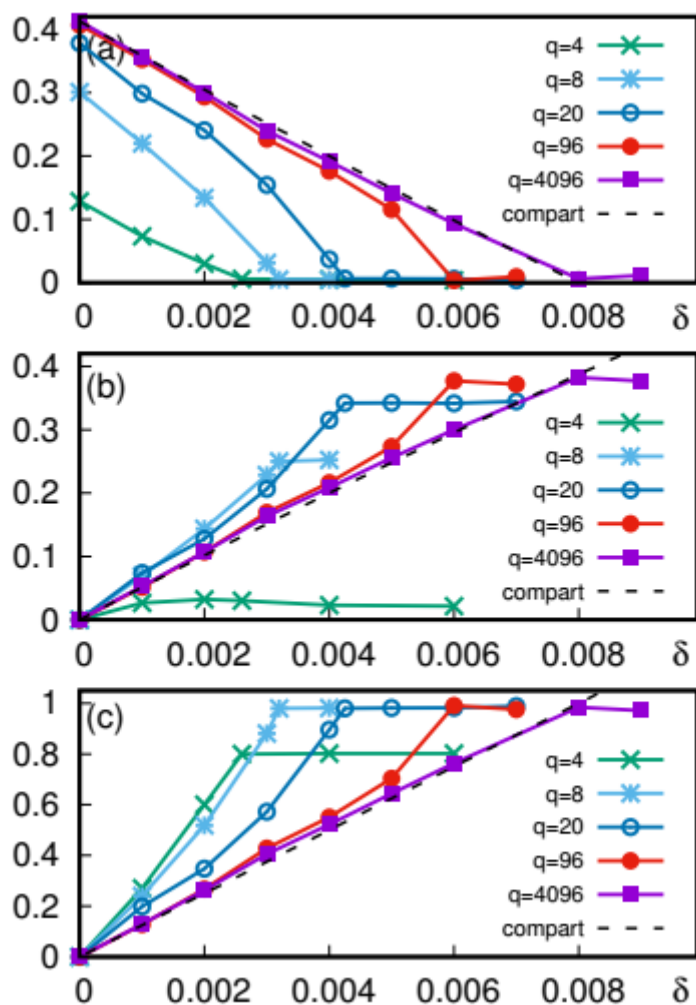


Рис. 5.3. (а) Частка $I(\infty)$, (б) частка $C(\infty)$, (с) відносна частка $f(\infty) = C(\infty)/(I(\infty) + C(\infty))$ як функції коефіцієнта конверсії δ в нетривіальному стаціонарному стані коміркової моделі SICS з різним розміром сусідства q . Відповідні частки для випадку компартментної моделі SICS позначені як "compart".

Тут $\beta = 0.315$, $\gamma = 0.185$ і $\Delta\gamma = 0.008$.

виявляє цікаву тенденцію – при $q = 4$ крива розташована нижче за криву для компартментної моделі, а для криві при $q = 8, 20$ і 96 лежать дещо вище від неї. Це пов'язано із конкуренцією між поширенням звичайного і резистентного збудників залежно від розміру сусідства. Цим же ефектом можна пояснити різний нахил кривих для відносної частки $f(\infty)$, так при зрості q частка росте повільніше через вищі значення $I(\infty)$, оскільки звичайний збудник має "ширший доступ" до контактів із сприйнятливими індивідами і поширюється краще ніж при малих q , детальніше це буде обговорено нижче.

Розглянемо тепер залежність цих же часток від коефіцієнта посилення лі-

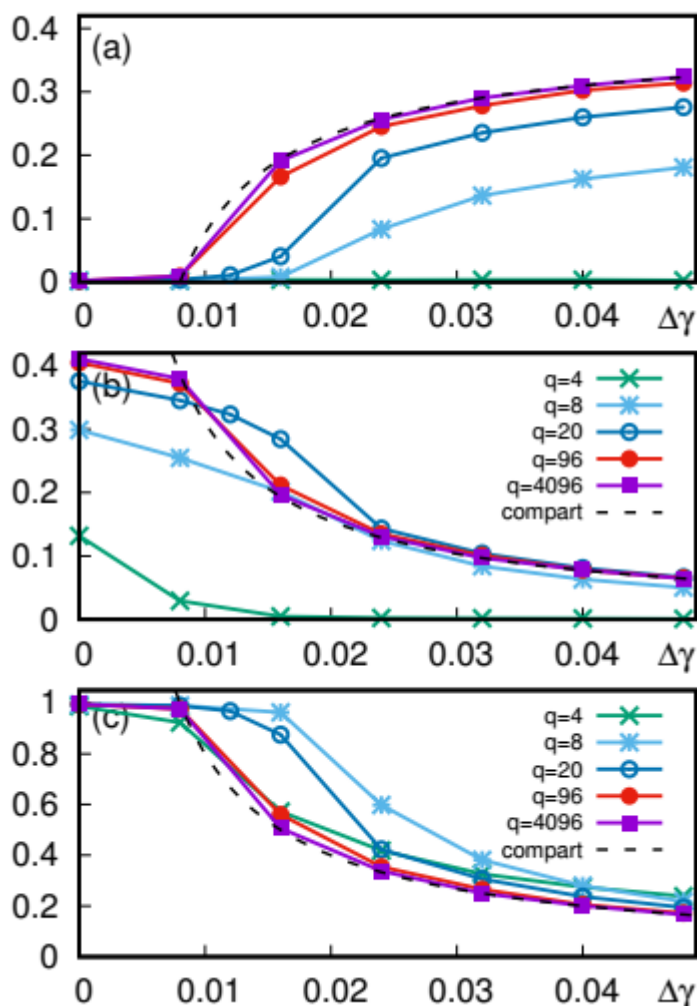


Рис. 5.4. (а) Частка $I(\infty)$, (б) частка $C(\infty)$, (с) відносна частка $f(\infty) = C(\infty)/(I(\infty) + C(\infty))$ як функції коефіцієнта посилення лікування/ізоляції $\delta\gamma = 0.008$ в нетривіальному стаціонарному стані коміркової моделі SICS з різним

розміром сусідства q . Відповідні частки для випадку компартментної моделі *SICS* позначені як "compartment". Тут $\beta = 0.315$, $\gamma = 0.185$ і $\delta = 0.008$.

кування/ізоляції $\Delta\gamma$ при постійному коефіцієнті конверсії $\delta = 0.008$, подані на Рис. 5.3. Знову бачимо, що при $q = 4096$ результати симуляцій коміркової моделі точно відтворюють розв'язок для коміркової моделі. Як бачимо, при зрості $\Delta\gamma$ баланс між інфікованими індивідами перетікає на бік інфікованих звичайним збудником. При цьому спад кривої для $f(\infty)$ не так суттєво відрізняється при різних q і ще зауважимо, що крива для $q = 4$ є близькою до кривої, отриманої для компартментної моделі. Підсумовуючи залежність параметрів стаціонарного стану від розміру сусідства зауважимо, що по-перше, випадок компартментної моделі прекрасно відтворюється в симуляціях методом КА при великих q , а по-друге, випадок сусідства фон Ноймана ($q = 4$) займає дещо окреме місце, як видно на Рис. 5.3 та 5.4. Тому в подальшому аналізі ми зосередимось лише на цьому випадку.

Для коміркової моделі *SICS* із $q = 4$ розглянемо спочатку випадок $\gamma' = \gamma$. Із Рис. 5.1 очевидно, що в цьому випадку модель *SICS* редукується у модель *SI'S*, із композитною групою $I' = I + C$. Оскільки можливий лише перехід $I \rightarrow C$, але не навпаки, то очікується, що індивіди будуть «перетікати» із групи I в C приводячи до значень $I(\infty) = 0$, $C(\infty) \geq 0$ (усі наявні нездорові індивіди інфіковані мультирезистентним збудником). Таку поведінку і отримуємо в результаті моделювання *SICS* моделі на квадратній ґратці методом КА при $\gamma' = \gamma$. Так, еволюція $I(t)$, отримана в цьому випадку для низки значень $\delta = 0 - 0.001$ подана на Рис. 5.5 (а).

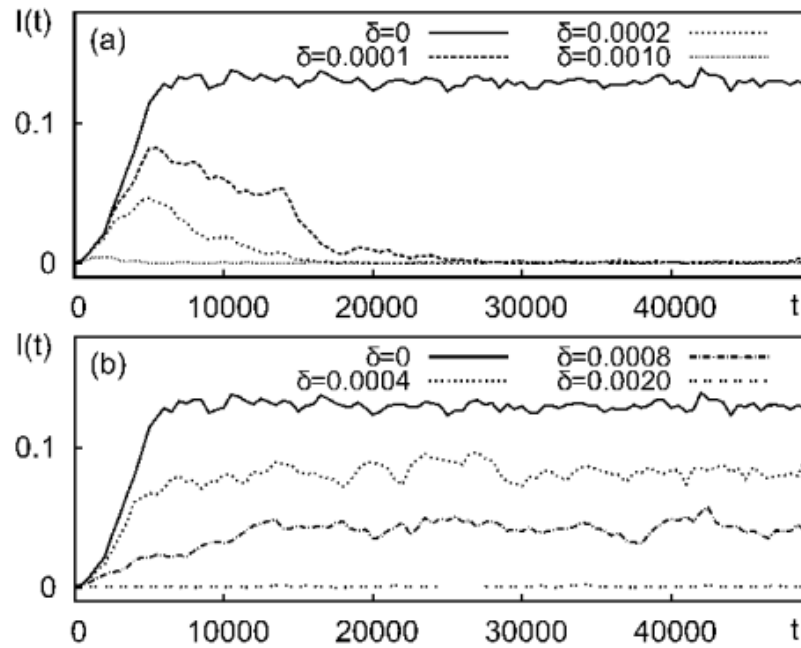


Рис. 5.5. Еволюція $I(t)$ з часом t для моделі SICS на квадратній ґратці при різних δ .
(a): $\Delta\gamma = 0$, (b): $\Delta\gamma = 0.004$.

Як бачимо, при блокуванні набуття мультирезистентності ($\delta = 0$), $I(t)$ швидко насичується до $I(\infty) \approx 0.13$. При $\delta > 0$ еволюція $I(t)$ демонструє два режими: початковий зріст (поширення звичайного збудника за рахунок інфікування здорових індивідів, при незначній кількості хронічно хворих) та подальший спад (трансформація звичайного збудника в мультирезистентний). Динаміка обох процесів залежить від значення δ , але у стаціонарному стані завжди отримуємо: $I(\infty) = 0$.

Зменшення частки $C(\infty)$ (послаблення поширення мультирезистивного збудника) може бути досягнуте лише інтенсифікацією їх ізоляції, тобто переходу із стану $s_k = 2$ в стан $s_k = 0$, що означає зріст γ' . Інтенсифікація ізоляції характеризується різницею $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma > 0$. Дійсно, як видно із Рис. 5.5 (b), при $\Delta\gamma = 0.004$ уже досягається стаціонарний стан із $I(\infty) \geq 0$, тобто звичайний збудник співіснує із мультирезистентним.

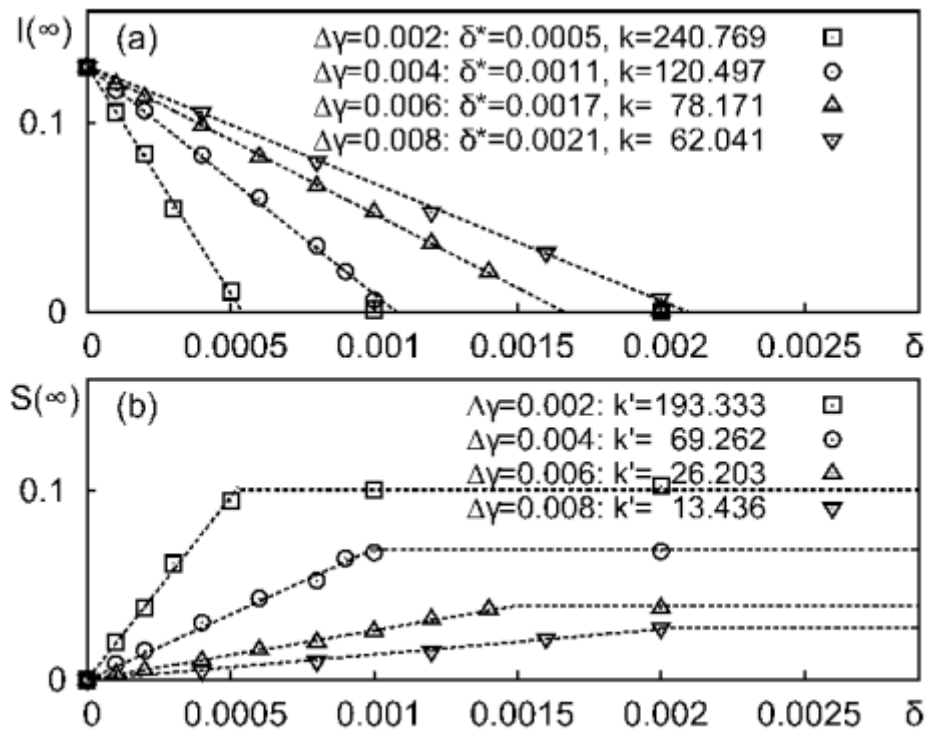


Рис. 5.6. Частки $I(\infty)$ та $C(\infty)$ як функції δ при фіксованих $\Delta\gamma$ (вказані на рисунках), модель SICS на квадратній ґратці.

Проаналізуємо поведінку часток $I(\infty)$ та $C(\infty)$ у стаціонарному стані як функцій δ при фіксованих значеннях $\Delta\gamma$, що ілюструється на Рис. 5.6 (a) і (b). Із даних поданих на цьому рисунку видно, що для кожного $\Delta\gamma$ у розглянутому інтервалі $\Delta\gamma = 0.002 - 0.008$ існує характеристичний поріг δ^* коефіцієнта набуття мультирезистентності такий, що при $\delta < \delta^*$ частка $I(\infty)$ практично лінійно спадає із зростом δ , а $C(\infty)$ – лінійно зростає. При $\delta = \delta^*$ величина $I(\infty)$ досягає нуля, а $C(\infty)$ – певного максимального значення. Це можна записати як:

$$I(\infty) \approx \begin{cases} I_0 - k(\Delta\gamma)\delta, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ 0, & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (5.16)$$

$$C(\infty) \approx \begin{cases} k'(\Delta\gamma)\delta, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ C_{\max}(\Delta\gamma), & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (5.17)$$

де $I_0 \approx 0.13$. Значення коефіцієнтів $k(\Delta\gamma)$ та $k'(\Delta\gamma)$ при кожному $\Delta\gamma$ знаходимо методом лінійної регресії, отримані в такий спосіб значення вказані на Рис. 5.6 (a) і (b).

Перейдемо тепер до аналізу відносної поширеності мультирезистентного збудника $f(t) = C(t)/[I(t) + C(t)]$. У стаціонарному стані:

$$f(\infty) = \frac{C(\infty)}{I(\infty) + C(\infty)} \approx \begin{cases} \frac{k'(\Delta\gamma)\delta}{I_0 + [k'(\Delta\gamma) - k(\Delta\gamma)]\delta}, & \delta < \delta^*(\Delta\gamma) \\ 1, & \delta \geq \delta^*(\Delta\gamma) \end{cases} \quad (5.18)$$

де ми скористались наближеннями (5.16) і (5.17). При фіксованому $\Delta\gamma > 0$ залежність поширеності $f(\infty)$ від δ , отримана із симуляцій, зображена на Рис. 5.7 символами. Звідти ж бачимо, що ці дані добре апроксимуються виразом (5.18) (штриховані лінії). При зрості інтенсифікації ізоляції мультирезистентного збудника $\Delta\gamma$ область із пониженими значеннями $f(\infty)$ розширяється у бік більших значень δ . Проте, для кожного $\Delta\gamma > 0$ в розглянутому інтервалі значень $0.002 < \Delta\gamma < 0.008$, завжди існує поріг $\delta^*(\Delta\gamma)$ такий що, при $\delta > \delta^*(\Delta\gamma)$ відносна поширеність мультирезистентного збудника $f(\infty) = 1$.

Поставимо тепер собі за мету отримати наближену аналітичну залежність $f(\infty)$ від обох параметрів: δ і $\Delta\gamma$. Для цього апроксимація (5.18) повинна бути доповнена функціональними залежностями $\delta(\Delta\gamma)$, $k(\Delta\gamma)$ і $k'(\Delta\gamma)$ від $\Delta\gamma$. Аналізуючи числові дані, отримані для цих коефіцієнтів при різних $\Delta\gamma$ вище (див. Рис. 5.6), отримуємо такі модельні аналітичні вирази:

$$\delta^*(\Delta\gamma) \approx \frac{1}{4}\Delta\gamma, \quad k(\Delta\gamma) \approx \frac{1}{2}[\Delta\gamma]^{-1}, \quad k'(\Delta\gamma) \approx \frac{1}{1000}[\Delta\gamma]^{-2} \quad (5.19)$$

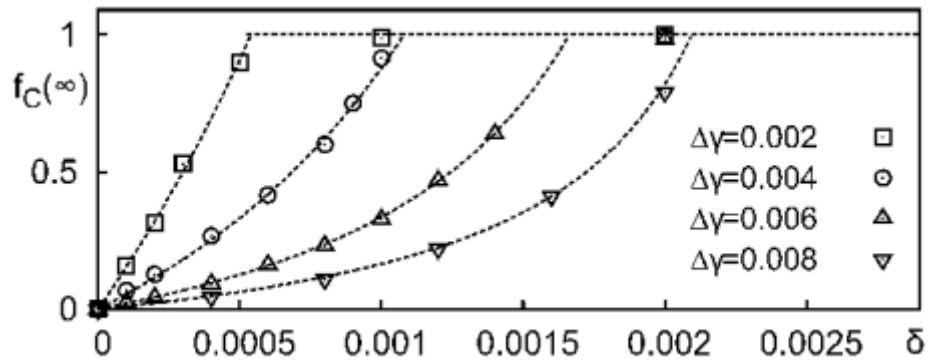


Рис. 5.7. Відносна поширеність мультirezистентного збудника $f^{(\infty)}$ як функція δ при фіксованому $\Delta\gamma > 0$.

де числові коефіцієнти $1/4$, $1/2$, $1/1000$ знайдено шляхом аналізу значень відповідних комбінацій $\delta^*(\Delta\gamma)/\Delta\gamma$, $k(\Delta\gamma)\Delta\gamma$, $k'(\Delta\gamma)[\Delta\gamma]^2$, отриманих при різних $\Delta\gamma$ (див. Рис. 5.8).

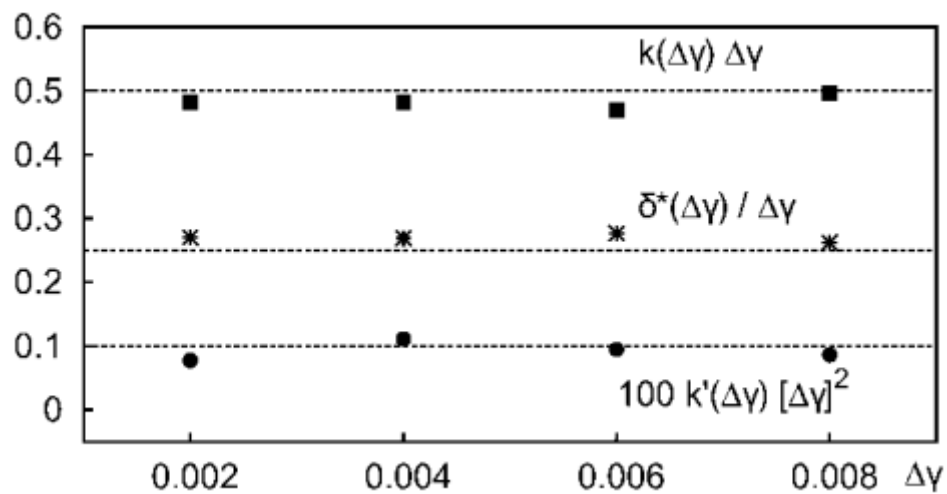


Рис. 5.8. Значення комбінацій $\delta^*(\Delta\gamma)/\Delta\gamma$, $k(\Delta\gamma)\Delta\gamma$, $k'(\Delta\gamma)[\Delta\gamma]^2$ як функцій $\Delta\gamma$

Підставляючи (5.19) в (5.18) отримуємо наближений аналітичний вираз для відносної поширеності мультirezистентного збудника як функції δ і $\Delta\gamma$:

$$f(\infty) \approx \begin{cases} \frac{\delta}{(1 - 500\Delta\gamma)\delta + 1000I_0(\Delta\gamma)^2}, & \delta < \frac{\Delta\gamma}{4} \\ 1, & \delta \geq \frac{\Delta\gamma}{4} \end{cases} \quad (5.20)$$

Проаналізуємо вираз (5.20) у різних граничних випадках опускаючи в списку змінних зафіксовану змінну та символ ∞ , що вказує на стаціонарний режим:

1. $\Delta\gamma = \text{const.} > 0$:

$$f(\infty) \approx \begin{cases} \frac{\delta}{a'\delta + b'}, & \delta < \frac{\Delta\gamma}{4} \\ 1, & \delta \geq \frac{\Delta\gamma}{4} \end{cases} \quad (5.21)$$

де $a' = 1 - 500\Delta\gamma = \text{const.}$, $b' = 1000I_0(\Delta\gamma)^2 = \text{const.}$ Ця функціональна залежність при різних значеннях $\Delta\gamma$ зображена на Рис. 5.7 (штрихові лінії). При прямуванні δ до нуля отримуємо асимптотику: $f(\delta) \sim \delta$, яка вказує, що повне подолання мультирезистентного збудника ($f(\infty) = 0$) можливе лише при $\delta \rightarrow 0$.

2. $\delta = \text{const.} > 0$:

$$f(\delta) \approx \frac{1}{1 - c'\Delta\gamma + d'(\Delta\gamma)^2} \quad (5.22)$$

де $c' = 500$, $d' = 1000I_0/\delta = \text{const.}$ Функціональна залежність $f(\Delta\gamma)$ для різних значень δ зображена на Рис. 5.9. Звідси бачимо, що повне подолання мультирезистентного збудника [$f(\infty) = 0$] можливе лише при $\Delta\gamma \rightarrow \infty$. Досягнення одного і того ж значення $f(\infty)$ 1 із збільшенням δ потребує зросту $\Delta\gamma \sim \delta$.

3. $\Delta\gamma \rightarrow 0$, $\delta \rightarrow 0$:

вважатимемо що $\Delta\gamma \sim \delta \sim \epsilon$, де малий параметр $\epsilon \rightarrow 0$. У цьому разі:

$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} f(\epsilon) \approx \frac{\epsilon}{\epsilon + e'\epsilon^2} = 1$, де стала $e' = 1000I_0 - 500 = \text{const.}$ Таким чином, при

одночасному прямуванні $\Delta\gamma$ і δ до нуля відносна поширеність мультирезистентного збудника $f(\infty) = 1$.

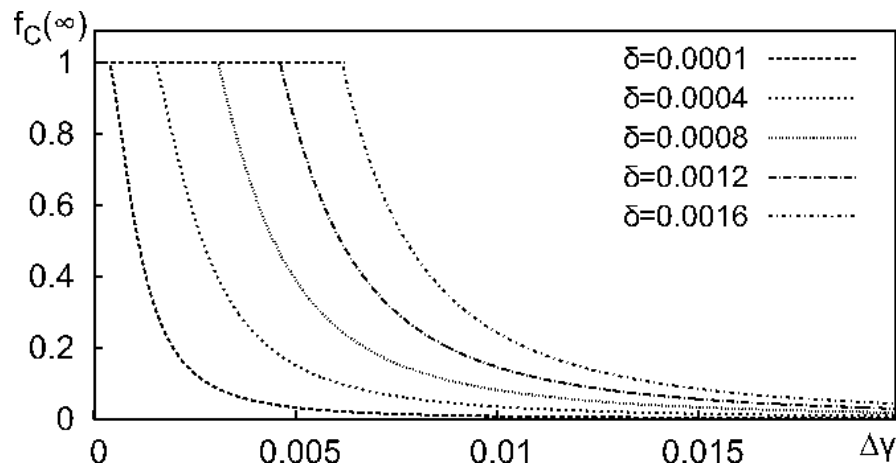


Рис. 5.9. Відносна поширеність мультирезистентного збудника $f(\infty)$ як функція $\Delta\gamma$ при фіксованому $\delta > 0$ [із аналітичної форми (5.20)].

5.3. Коміркова модель *SICS*: динаміка та кластеризація поширення захворювання

Метою досліджень виконаних у цьому розділі є вивчення динаміки та просторової кластеризації при поширенні захворювання із звичайним та мультирезистентним збудниками у моделі *SICS*, яке виконано за допомогою алгоритму КА для випадку сусідства фон Ноймана ($q = 4$). Просторові паттерни та кількісні характеристики їх кластеризації розглянуто як функції параметрів моделі.

В попередньому розділі симуляції моделі *SICS* 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 $I'(\infty) = I(\infty) + C(\infty) \approx 0.13$. Для цього випадку, шляхом аналітичного моделювання даних отриманих із комп'ютерних симуляцій, було отримано наближену формулу (5.20) для відносної поширеності мультирезистентного збудника як функції δ і $\Delta\gamma$ у стаціонарному ендемічному стані.

Досягнення системою стаціонарного стану проілюстровано на Рис. 5.10 еволюцією $I(t)$ та $C(t)$ для різних значень коефіцієнта набуття мультирезистентності $\delta = 0 - 0.001$ та фіксованому $\Delta\gamma = 0.004$. При 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. При досягненні значення $\delta^* \approx 0.001 - 0.0013$ (та для вищих значень δ) в системі існують лише індивіди 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 ми умовно класифікуватимемо режим із $I'(\infty) < 0.5$ 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 попереднім розділом, зокрема виконано комп'ютерні симуляції для низки параметрів β і γ за умови $\gamma = 1/2 - \beta$, які призводять до широкого спектру

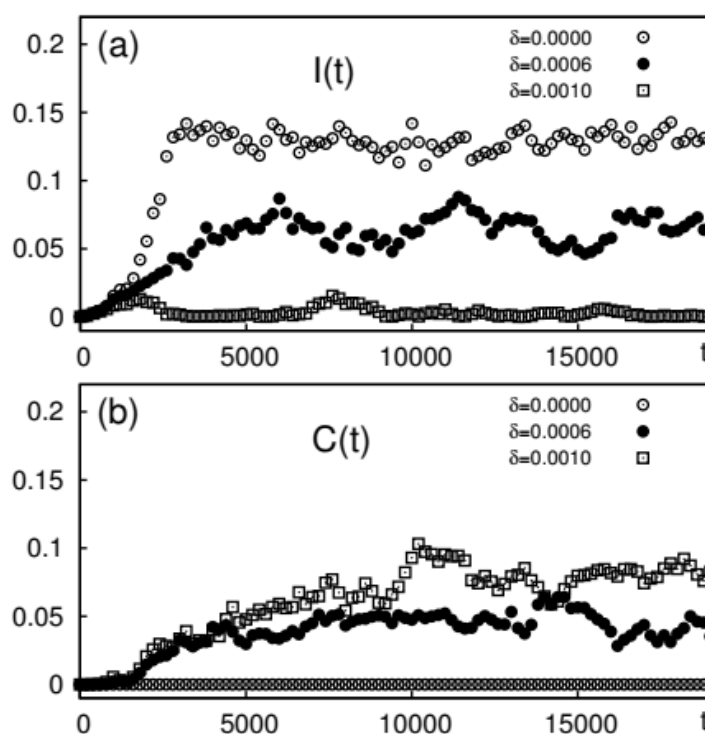


Рис. 5.10. Еволюція $I(t)$ та $C(t)$ для моделі SICS KA при фіксованому $\Delta\gamma = 0.004$ та різних δ .

значень $I'(\infty) = 0.13 - 0.73$. Результати проілюстровано на Рис. 5.11 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 (в 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 (5.20) є чинною у всіх вказаних епідеміологічних режимах.

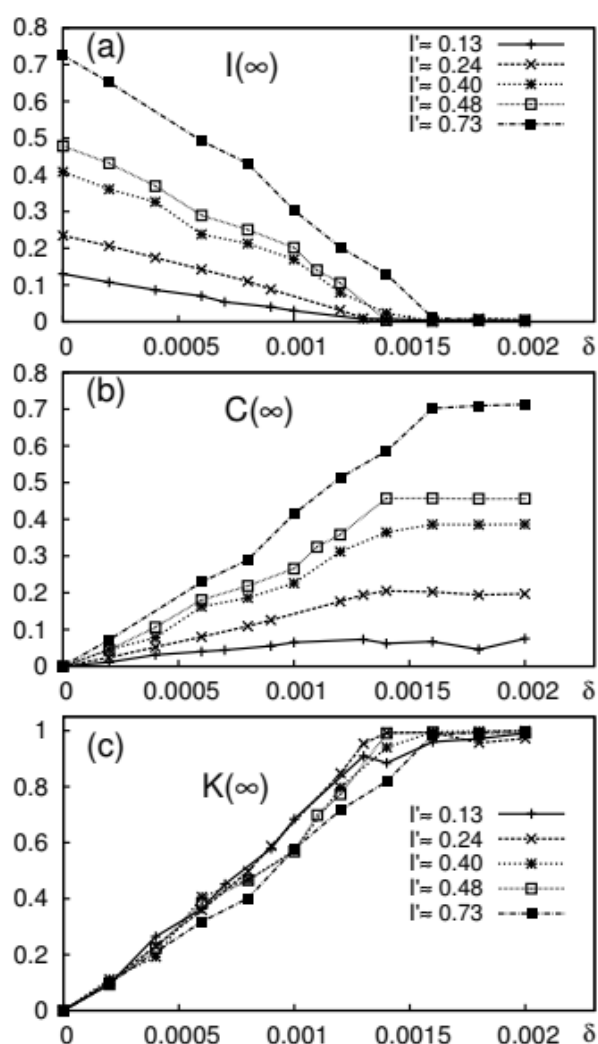


Рис. 5.11. Частки $I(t)$ та $C(t)$ як функції δ при фіксованому значенні $\Delta\gamma = 0.004$

Зосередимо тепер нашу увагу на динаміці просторового розподілу інфікованих індивідів, яку проілюстровано на Рис. 5.12 для випадку проміжного епідеміологічного режиму: $I'(\infty)=0.24$, $\delta = 0.0006$, $\Delta\gamma = 0.004$. Поширення інфекції розпочинається із

єдиного зараженого індивіда по центру ґратки. В 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.

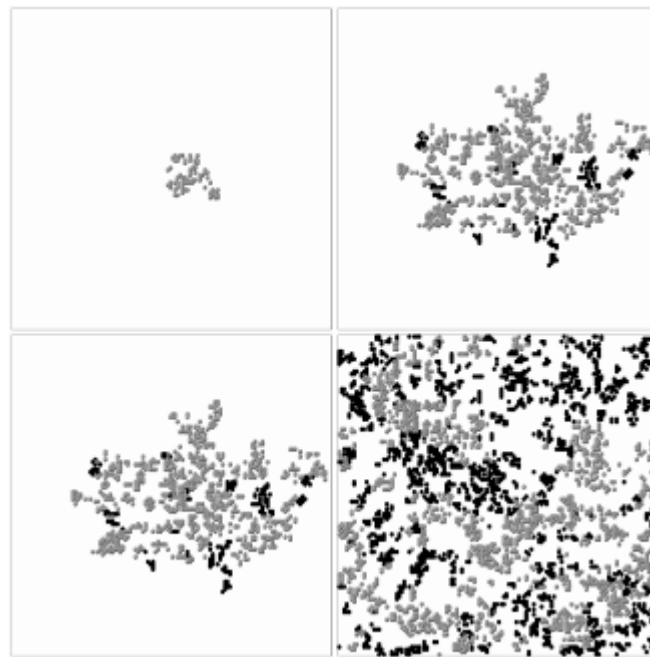


Рис. 5.12. Просторовий розподіл інфікованих звичайним (сірі) та мультирезистентним (чорні) збудником в проміжному епідеміологічному режимі. Неінфіковані індивіди не зображено. Показано моменти часу $t = 500$ (зліва зверху), $t = 1000$ (справа зверху), $t = 2000$ (зліва знизу) та $t = 10000$ (справа знизу). Параметри системи: $I'(\infty) = 0.24$, $\delta = 0.0006$, $\Delta\gamma = 0.004$

Ця ж закономірність підтверджується навіть у більшій мірі для випадку пандемічного режиму: $I'(\infty) = 0.73$, $\delta = 0.0006$, $\Delta\gamma = 0.004$, зображеному на Рис. 5.13. Як бачимо, невеликий осередок мультирезистентної інфекції, який сформувався на ранній стадії з лівого боку інфікованої області, зростає до сегменту суттєвого розміру

і 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 імовірністю, буде інфікований мультирезистентним збудником знову. В цілому із обох Рис. 5.12 і 5.13 зрозуміло, що кластери інфікованих різними збудниками суттєво розшаровані, що пов'язано із локальним характером інфікування (аналог мікрофазо-розшарованої бінарної суміші у фізиці рідин).

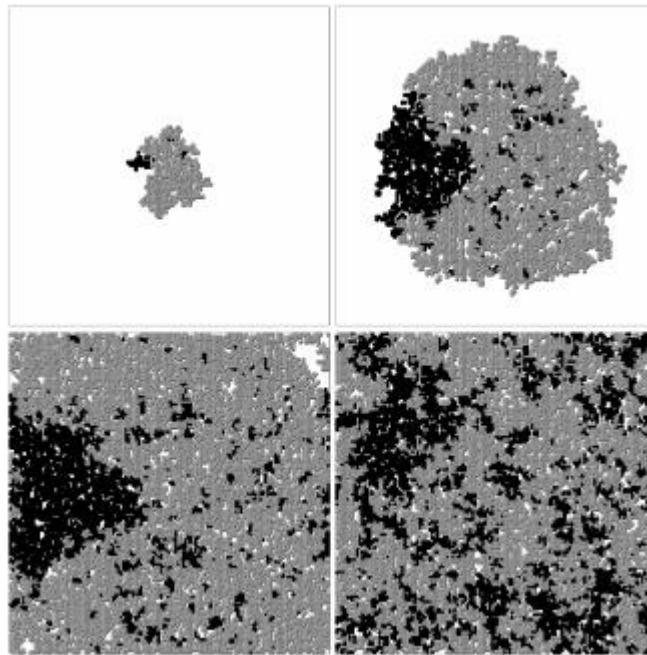


Рис. 5.13. Те ж, що і на Рис. 5.12 для випадку пандемічного режиму. Показано моменти часу $t = 100$ (зліва зверху), $t = 300$ (справа зверху), $t = 500$ (зліва знизу) та $t = 10000$ (справа знизу). Параметри системи: $I'(\infty) = 0.73$, $\delta = 0.0006$, $\Delta\gamma = 0.004$

З метою кількісного аналізу кластеризації системи, остання в кожен момент часу розбивається на кластери із індивідів одного типу. Нас передовсім цікавить кластеризація інфікованих мультирезистентним збудником. Для цієї підсистеми ми 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 подані на Рис. 5.14. Як бачимо із графіка (а) на цьому рисунку, перколяція інфікованих мультирезистентним збудником у великий кластер, який співмірний із розміром системи ($M_c(\infty) \approx 0.7$), виникає лише в режимі пандемії ($I'(\infty) = 0.73$). У інших режимах (менші значення $I'(\infty) = 0.73$) ці інфіковані індивіди перебувають у великій кількості кластерів малого розміру. Цей же висновок підтверджується і графіком (b) на Рис. 5.14 для $N_c(\infty)$. Так, при $I'(\infty) < 0.4$, зріст

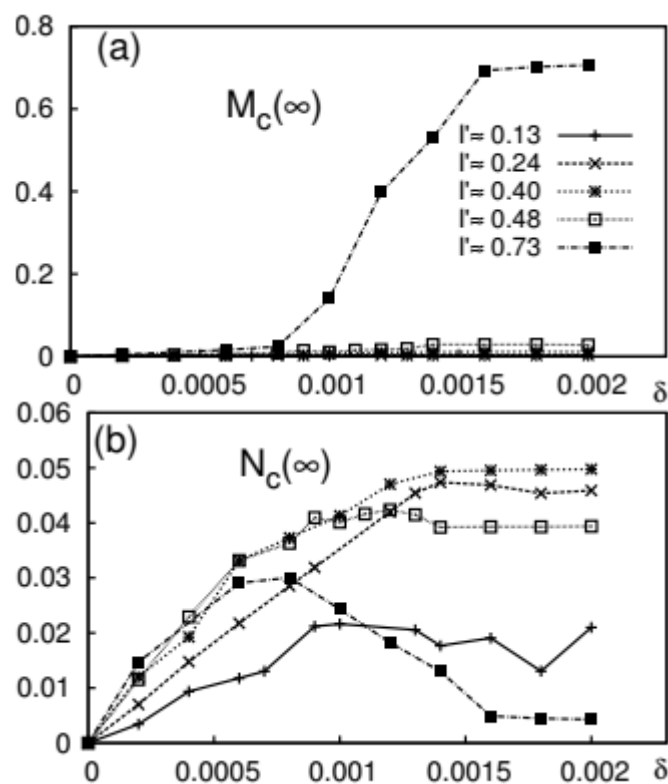


Рис. 5.14. (а) Безрозмірний максимальний розмір кластера $M_c(\infty)$ та (b) рівень кластеризації $N_c(\infty)$ інфікованих мультирезистентним збудником (зафіксовано $\Delta\gamma = 0.004$)

коефіцієнта набуття мультирезистентності призводить до зросту $N_c(\infty)$, в той час у режимі пандемії ($I'(\infty) > 0.48$) рівень кластеризації знижується, що свідчить про поступове укрупнення кластерів індивідів, інфікованих мультирезистентним збудником.

5.4. Висновки до Розділу 5

В цьому розділі виконано дослідження компартментної та коміркової моделей *SICS* для опису поширення ТБ за присутності як звичайного, так і резистентного збудників. Виконано детальний аналіз стаціонарних станів компартментної моделі *SICS*, де знайдено тривіальні та нетривіальний стаціонарний стани. Отримано аналітичні вирази для часток інфікованих індивідів та відносної частки резистентних індивідів, як функції коефіцієнтів-параметрів моделі та запропоновано редукцію коефіцієнтів до двох. Цей аналіз є відправною точкою для подальших досліджень цієї моделі і її узагальнення на випадок специфічних проявів ТБ. Зокрема, можна виконати аналіз стійкості отриманих розв'язків, розглянути випадок різних коефіцієнтів інфікування для звичайного і резистентного збудників тощо

Аналіз стаціонарних станів компартментної моделі далі порівнюються із результатами комп'ютерної симуляції коміркової моделі *SICS* виконаних за допомогою КА. Встановлено особливості поведінки часток інфікованих індивідів від розміру сусідства q . В подальшому аналіз концентрувався на випадку сусідства фон Ноймана ($q = 4$). При значеннях коефіцієнта конверсії $\delta > 0$ звичайного збудника в резистентний досягнення відносної частки мультирезистентного збудника у стаціонарному стані до нуля – неможливе, а той самий рівень поширеності $f(\infty) \ll 1$ досягається при зрості $\Delta\gamma = \gamma' - \gamma$ і приблизно лінійно із зростом δ (тут γ – коефіцієнт лікування інфікованих звичайним збудником). При $\Delta\gamma > 0$ завжди існує порогове значення δ^* таке, що при $\delta > \delta^*$ завжди реалізується стан $f(\infty) = 1$. Такий же стан є граничним коли обидва коефіцієнти δ та $\Delta\gamma$ прямують до нуля синхронно. Дослідження вказує на те, що обидві міри: мінімізація можливості формування мультирезистентного збудника (зменшення δ) та інтенсифікація ізоляції інфікованих ним (зростання $\Delta\gamma$) грають важливу роль у мінімізації рівня його присутності. Дослідження може бути продовжене для оцінки ризику появи та розповсюдження такого збудника в умовах України, та для моделювання ситуації на складніших, в т.ч. географічно-детальних графах.

Локальність інфікування, властива комірковій моделі *SICS* призводить до характерних просторових шаблонів для кластерів інфікованих різним типом збудника, яким властива висока ступінь розшарування. Це продемонстровано у цій роботі для різних епідеміологічних режимів. У стаціонарному стані для випадку ендемічного та проміжного режимів перколяційний кластер інфікованих мультирезистентним збудником не утворюється. Проте, 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 імовірністю для переходу $I \rightarrow C$ та двостадійністю зворотнього переходу $C \rightarrow I$, який може відбутись лише на границі розділу C та I кластерів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування математичних методів верифікації ТБ із залученням вибору найінформативніших ознак діагностики захворювання, дозволили підвищити ефективність верифікації захворювання до 90,7% при первинному, та до 85,2% - при вторинному розвитку специфічного запалення. Запропонована технологія діагностики первинного і вторинного туберкульозу достатньо інформативна для використання як на етапі первинної медико-санітарної допомоги (поліклініка), так і в умовах профільного (протитуберкульозного) медичного закладу.
2. У зв'язку із важливістю діагностики ТБ в дитячому та підлітковому віці, запропоновані методи аналізу застосовані до вибраних вікових категорій. Так, захворюваність на туберкульоз в Україні серед контактних підлітків із осередків туберкульозної інфекції становила $(10,3 \pm 0,3)$ на 1000 контактних осіб, що в 2,1 рази була вищою стосовно дітей $(4,9 \pm 0,2)$ та в 1,8 рази вищою стосовно дорослих $(4,3 \pm 0,1)$. Порівняння захворюваності на туберкульоз контактних підлітків із осередків туберкульозної інфекції, свідчило про відносну стабілізацію даного показника в Україні і суттєве його зростання у Львівській області. При цьому середньоукраїнський показник захворюваності був вірогідно нижчим $(10,3 \pm 0,3)$ стосовно аналогічних параметрів на регіональному рівні $(17,9 \pm 0,4)$, що обґрунтовувало у Львівській області подальшу оптимізацію лікувально-профілактичних заходів у осередках туберкульозної інфекції незалежно від вікової категорії контактних осіб ($p < 0,05$).
3. Запропонована модель *SIS* на геометричному графі, яка описує поширення ТБ із безмежно малим інкубаційним періодом, але різним рівнем коефіцієнта контактності індивідів, дозволила вивчити вплив мобільності на динаміку поширення та просторову кластеризацію інфікованих індивідів.

Проаналізовано властивості і режими стаціонарного стану моделі, залежно від рівня контактності, які апроксимовано простими алгебраїчними виразами. Знайдено три режими просторової кластеризації інфікованих індивідів. Знайдено, що як абсолютний зріст, так і стохастичний характер коефіцієнта контактності, зменшують час необхідний для досягнення стаціонарного стану. Показано, що тип часової еволюції просторової кластеризації (монотонний, або ж із піком на початкових часах), має виразну залежність від рівня мобільності індивідів.

4. Розгляд моделі *SEIS* на геометричному графі дозволив узагальнення на випадок поширення ТБ із змінним інкубаційним періодом. Знайдено, що критичне значення коефіцієнта виздоровності γ_c , при якому частка інфікованих індивідів обертається в нуль, незалежне від тривалості інкубаційного періоду, але суттєво понижується для випадку локальності контактів, порівняно із випадком безрозмірної компартментної моделі *SEIS*. Отримано результат, що локальний характер контактності впливає найсильніше при малому коефіцієнті інфікування, тоді як в протилежному випадку коміркова модель *SEIS* набуває властивостей її компартментного аналога. Знайдено також співвідношення коефіцієнтів, при якому *SEIS* редукується до моделі *SIS*. Знайдено, що при малих коефіцієнтах виліковності форма кластерів інфікованих індивідів – круг, заповнений інфекційними індивідами із кромкою, декорованою латентно хворими. При зрості коефіцієнта виліковності, середина кластера також декорується латентно хворими, а при критичному значенні γ_c кластер набував фрактальноподібної структури.
5. Модель *SICS* задана на геометричному графі і узагальнює розгляд на випадок присутності як звичайних, так і резистентних збудників. Виконано аналіз її стаціонарного стану у різних режимах і знайдено, що в цьому стані набір незалежних коефіцієнтів можна зменшити до двох. Комірковий варіант моделі розглянуто для комбінації параметрів, що призводили би до 10% інфікованих індивідів для випадку моделі *SIS*. На основі симуляцій отримано наближений

аналітичний розв'язок моделі у стаціонарному стані. Дослідження вказує на те, що обидві міри: мінімізація можливості формування мультирезистентного збудника та інтенсифікація ізоляції інфікованих ним, грають важливу роль у мінімізації рівня його присутності. Досліджено характерні просторові шаблони кластерів інфікованих різним типом збудника, яким властива висока ступінь розшарування. Знайдено, що поширеність мультирезистентного збудника визначається виключно значенням коефіцієнта набуття мультирезистентності і не залежить від епідеміологічного 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 імовірністю для переходу та двостадійністю зворотнього переходу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гергерт В.Я., Русакова Л.И. Индивидуальные подходы к комплексному лечению распространенных туберкулезных процессов у подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. №8. С. 33–37.
2. Фещенко Ю.І. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності протитуберкульозних закладів України за 1997- 2007 рр. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. С. 69.
3. Jeena P.M., Pillay P., Pillay T., Coovadia H.M. Impact of HIV-1 infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in durban, South Africa // Int.J. Tuberc. Lung Dis. 2002. №6. С. 672–678.
4. Фещенко Ю.И. Клинико-бактериологическая диагностика туберкулезных плевритов // Укр.пульм.журнал. 2004. №4. С. 34–38.
5. Новажилова І.О. Патоморфоз бронхологічних змін у хворих з туберкульозом органів дихання // Укр.пульмон.журнал. 2007. № 4. С. 24–29.
6. Фирсова В.А. Течение туберкулеза легких у подростков в зависимости от разной степени лекарственной резистентности // Пробл. туберкулеза. 2002. №12. С. 23–24.
7. Grzybowski S. Tuberculosis in third world // Thorax. 1991. Vol. 46, N 3. P. 669– 672.
8. Roberts F.S. Graph Theory and Its Applications to Problems of Society. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1978. С.115. Access mode: <https://doi.org/10.1137/1.9781611970401>.
9. Barabási A.L. Network science. Cambridge, United Kingdom : Cambridge University Press, 2016. ISBN: 978-1107076266.
10. Kermack W.O., McKendrick A.G. A contribution to the mathematical theory of epidemics // Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 1927. Vol. 115, N 772. С. 700–721. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>.
11. Mathematical Epidemiology / Ed. by F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu. Springer Berlin Heidelberg, 2008. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-78911-6>.

12. Brockmann D. Understanding and predicting the global spread of emergent infectious diseases // Public Health Forum. 2014. Vol. 22, N 3. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.phf.2014.07.001>.
13. Situngkir H. Epidemiology through cellular automata. 2004. Cogprint. Access mode: <http://cogprints.org/3500/>.
14. Athithan S., Shukla V.P., Biradar S.R. Dynamic cellular automata based epidemic spread model for population in patches with movement // Journal of Computational Environmental Sciences. 2014. Vol. 2014. C. 1–8. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/518053>.
15. Holko A., Medrek M., Pastuszak Z., Phusavat K. Epidemiological modeling with a population density map-based cellular automata simulation system // Expert Systems with Applications. 2016. Vol. 48. C. 1–8. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2015.08.018>.
16. Boccara N., Cheong K. Automata network SIR models for the spread of infectious diseases in populations of moving individuals // J. Phys. A: Math. Gen. 1992. Vol. 25, N9. C. 2447–2461. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1088/0305-4470/25/9/018>.
17. Boccara N., Cheong K. Critical behaviour of a probabilistic automata network sis model for the spread of an infectious disease in a population of moving individuals // Journal of Physics A: Mathematical and General. 1993. Vol. 26, N 15. C. 3707. Access mode: <http://stacks.iop.org/0305-4470/26/i=15/a=020>.
18. Boccara N. Automata network models of interacting populations // Cellular Automata, Dynamical Systems and Neural Networks. Springer Science +Business Media, 1994. C. 23–77. Access mode: http://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-1005-3_2.
19. Schwaber M.J., Navon-Venezia S., Kaye K.S. et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-lactamase-producing enterobacteriaceae // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006. Vol. 50, N 4. C. 1257–1262. Access mode: <https://doi.org/10.1128/aac.50.4.1257-1262.2006>.

20. Zapalac J.S., Billings K.R., Schwade N.D., Roland P.S. Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2002. Vol. 128, N6. P. 660. Access mode: <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.660>.
21. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship // Clinical Infectious Diseases. 2009. Vol. 49, N8. P. 1175–1184. Access mode: <https://doi.org/10.1086/605630>.
22. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T. et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2011–13 in Ukraine // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016. Vol. 71, N. suppl 1. P. i63–i69. Access mode: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw068>.
23. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2000. С. 319.
24. Баласанянц Г.С., Греймер М.С., Шпанская Л.С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. 2000. №6. С. 41–44.
25. Лугинова Е.Ф., Аксенова В.А. Иммунологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и метод их коррекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. №6. С. 49–53.
26. Четвертое совещание руководителей национальных программ борьбы с туберкулезом / ВОЗ ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО. SCHERFI- GSVEJ 8, DK-2100 COPENHAGEN, DENMARK, 2001. Access mode: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0016/120229/E71319R.pdf.
27. Аксютин Л.П. Факторный анализ состояния эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей // Проблемы туберкулеза. 2006. №1. С. 19–21.
28. Причины смерти от туберкулеза / Под ред. О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, В. К. Попович. Москва, 2004.

29. Abubakar I. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006 // *Archives of Disease in Childhood*. 2008. N93. С. 1017–1021. Access mode: <https://adc.bmj.com/content/93/12/1017>.
30. Блинов Н.Н., Садиков П.В., Юкелис Л.И. Проблемы модернизации отечественной флюорографической службы // *Проблемы туберкулеза*. 2000. № 6. С. 20–23.
31. Петренко В.М., Кучугура-Кучеренко Л.В., Литвиненко Н.А., Ломтьева Л.Ф. Роль рентгеновської комп'ютерної томографії при діагностиці туберкульозу легень // *Укр.пульм.журнал*. 2003. № 2. С. 304.
32. Голубев Д.Н., Корпачев А.С. Применение дискриминантного анализа активности эпидемического процесса туберкулеза и результативности медицинских мероприятий по его профилактике // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007. №2. С. 10–14.
33. Гусева Е.М. Причины смерти детей от туберкулеза в современных условиях // *Пробл. туберкулеза и заболеваний легких*. 2005. №9. С. 31–32.
34. Kaufmann S. Neuere Aspekte zur Immunologie der Tuberculose // *Atemwegs- Lungenkr.* 1990. N3. P. 99–102.
35. Рогачева М. Г. Вклад рентгенологии в развитие пульмонологии и фтизиатрии // *Пробл. туберкулеза*. 2002. №. 9. С. 43–45.
36. Rosenheim M. Problems of diagnosis and therapy // *Bull. Int. Un. tubercul.* 1990. Vol. 65, N1. С. 35–36.
37. Костроміна В. Інфільтративний туберкульоз у дітей в сучасних умовах // *Укр.пульм.журнал*. 2005. №. 2. С. 24–27.
38. Ільницька Л.І. Діагностика туберкульозу легень в осіб підліткового віку на поліклінічному етапі медичної допомоги // *Інфекційні хвороби*. 2008. №. 1. С. 37–40.
39. Сельцовский П.П., Слогоцкая Л.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и основные противотуберкулезные мероприятия в Москве за 1934-2003 гг. // *Пробл. туберкулеза*. 2005. №.9. С. 17–22.

40. Van Well G.T., Paes B.F., Terwee C.B. et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 1. P. e1–e8.
41. Ільницька Л.І. Особливості ендоскопічних проявів запалення слизової бронхіального дерева при туберкульозі органів дихання у підлітків // *Український пульмонологічний журнал*. 2007. № 4. С. 29–32.
42. Смердин С. В., Копылова И.Ф., Ефимова И.В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулезом // *Пробл. туберкулеза и заболеваний легких*. 2007. №3. С. 12–14.
43. Ільницький І.Г., Ільницька Л.І., Луцишин Т.В. Доклінічна та клінічна діагностика туберкульозу легень в умовах епідемії // *Науковий вісник Національного університету ім. О. О. Богомольця*. 2008. №1. С. 89–90.
44. Мельник В.М. Стан виявлення туберкульозу у осіб ризику в період епідемії туберкульозу в Україні // *Укр. пульмон.журнал*. 2003. № 2. С. 256.
45. Walls T., Shingadia D. The epidemiology of paediatric tuberculosis in europe // *Current Paediatrics*. 2004. Vol. 14. P. 258–262.
46. Мельник В.М. Туберкульоз в Україні на сучасному етапі й прогнозі оцінки // *Укр. пульм. журнал*. 1999. № 3. С. 61–63.
47. Чеботарева А.А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. 2008. № 1. С. 3–6.
48. Аксенова К. Методы контроля качества работы при массовой туберкулинодиагностике // *Пробл. туберкулеза*. 2002. № 2. С. 3–6.
49. Arachi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the who // *Tubercle*. 1991. N72. С. 1–6.
50. Моисеева О. Современная эпидемиология туберкулеза // *Педиатрия*. 2006. №5. С.103–104.

51. Brennan M.J., Morris S.L., Sizemore C.F. Tuberculosis vaccine development: research, regulatory and clinical strategies // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2004. Vol. 4. С. 1493–1504.
52. Сиренко И.А. Инфицированность туберкулезом детей и характер туберкулиновой чувствительности у инфицированных // *Пробл. туберкулеза.* 2004. №3. С. 10–13.
53. Мельник В. М. Эпидемиологическое значение эффективности лечения больных туберкулезом // *Пробл. туберкулеза.* 2002. № 4. С. 5–9.
54. Миколишин Л.І. Особливості патоморфозу, клінічних проявів, виявлення та імунопрофілактики туберкульозу в дітей раннього та дошкільного віку в сучасних умовах // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2000. С. 1–35.
55. Stoker N. Bacterial pathogenesis: A molecular approach // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1995. Vol. 89, N5. P. 581. Access mode: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(95\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(95)90126-4).
56. Castillo-Chavez C., Feng Z. To treat or not to treat: the case of tuberculosis // *Journal of Mathematical Biology.* 1997. Vol. 35, N6. P. 629–656. Access mode: <https://doi.org/10.1007/s002850050069>.
57. Краснобарова С. Ю., Зенин Д. М. О диагностике туберкулеза легких в учреждениях общей лечебной сети // *Пробл. туберкулеза.* 2003. № 7. С. 21–24.
58. Фещенко Ю.І. Основні тенденції динаміки статистичних показників з туберкульозу в Україні за останні 10 років // *Укр. пульм.журнал.* 2000. № 4. С. 5–9.
59. Лугинова Е.Ф. Сравнительная характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у детей и подростков и источников заражения // *Сборник тезисов 3-го Конгресса Европейского региона и 14-го Национального Конгресса Российского респираторного общества.* 2004. С. 403.
60. Фещенко Ю.І., Білогорцева О.І. Туберкульоз у дітей в Україні, динаміка основних показників за 10 років // *Укр. пульмон.журнал.* 2006. №2. С. 27– 29.
61. Мельник В.М. О группировке контингентов противотуберкулезных диспансеров // *Пробл. туберкулеза.* 2002. №8. С. 3–6.

- 62.Цыбикова Э. Б., И. М. Сон. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 г. // Проблемы туберкулеза. 2007. № 3. С. 8–11.
- 63.Касарева М. В. Микробиологические исследования крови в диагностике туберкулеза у подростков // Пробл. туберкулеза. 2002. № 1. С. 15–17.
- 64.Nakazono T., Ogata H., Mizutani S., Kino T. A case of epituberculosis in the adult female // *Kekkaku*. 1994. Vol. 69, N9. P. 565–569.
- 65.Мотанова Л. Н., Власенко С. Н. Эпидемиология туберкулеза и современные подходы к усовершенствованию противотуберкулезных мероприятий среди подростков // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2008. № 4. С. 17–21.
- 66.J. D. P., C. R. M., A. K. Туберкулёз: заболеваемость и смертность в мире в 1990-2000 гг. // Бюл. ВОЗ. 1994. №12. С. 27–35.
- 67.Барышникова Л.А., Бородулин Б.Е., Мельник Л. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков на момент выявления // 13 национальный конгресс по болезням органов дыхания. 2003. № 13. С. 266.
- 68.Ільницька Л.І. Синдром бронхіальної обструкції при туберкульозі легень у підлітків - теоретичні аспекти проблеми // Львівський медичний часопис (*Acta medica leopolensia*). 2007. № 3. С. 106–109.
- 69.Пухлик Б.М. Особливості клініки та діагностики туберкульозу у дітей в сучасних умовах // Актуальные проблемы медицины и биологии. 2007. № 1. С. 102–107.
- 70.Митинская Л.А. Диагностика скрытой активности первичного туберкулеза органов дыхания в фазе кальцинации у детей // Пробл. туберкулеза. 2004. № 1. С. 14–16.
- 71.Ільницький І.Г. Клініко-рентгенологічні та ендоскопічні критерії діагностики туберкульозу, поєданого з хронічним бронхітом // Львівський медичний часопис (*Acta medica leopolensia*). 2008. № 2. С. 78–81.
- 72.Костик О.П. Проблеми туберкульозу дитячого та підліткового віку у Львівській області // Укр.пульмон.журнал. 2003. № 2. С. 215–217.

- 73.Сіваченко О. До питання диференційної діагностики пухлин середостіння та туморозної форми туберкульозу внутрішньогрудних лімфовузлів у дітей // Укр.пульмон.журнал. 2004. № 1. С. 57–58.
- 74.Корецкая Н.М. Факторы риска развития туберкулеза, особенности его выявления и течения // Пробл.туберкулеза. 2002. № 8. С. 7–10.
- 75.Авербух Л.Г. Про особливості діагностики, клінічного перебігу і лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу у дітей. // Актуальные проблемы медицины и биологии. 2007. №1. С. 188–197.
- 76.Ерохин В.В. Современные представления о туберкулезном воспалении //Пробл.туберкулеза. 2003. по. 3. С. 11–22.
- 77.Зайков С. В. Частота, структура, можливості діагностики та профілактики медикаментозної алергії у хворих на туберкульоз дітей // Укр.пульмон.журнал. 2005. № 2. С. 37–42.
- 78.Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Укр.пульмон.журнал. 2007. №4. С. 9–14.
- 79.Ільницька Л.І. Бронхообструктивний синдром інфекційно-алергічного генезу при туберкульозі та неспецифічних захворюваннях легень у підлітків // Астма та алергія. 2007. № 4. С. 44–46.
- 80.Ільницька Л.І. Запалення бронхів специфічного і неспецифічного генезу у осіб підліткового віку при туберкульозі // Практична медицина. 2008. № 2. С. 209–213.
- 81.Куріло М.С. Морфологічні особливості стану слизової оболонки бронхів при туберкульозі легень у поєднанні з хронічним бронхітом // Укр.пульмон.журнал. 2004. №1. С. 42–44.
- 82.Ільницька Л.І. Дифузне запалення бронхів специфічного і неспецифічного генезу при туберкульозі у осіб підліткового віку // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2008. №3. С. 40–42.
- 83.Фирсова В.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты). ПТ и

заболеваний легких // Пробл.туберкулеза и заболеваний органов дыхания. 2007. №1. С. 63–64.

84.Рослик С.М. Современные аспекты клиники и диагностики туберкулеза у детей // Укр.пульмон.журнал. 1994. №2. С. 19–21.

85.Мельник В., Брантова О.І. Ефективність етамбутолу в супозиторіях у хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією органів травлення // Укр.хіміотерапевтичний журнал. 2002. № 3–4. С. 49–61.

86.Русакова Л.И. Остропрогрессирующие формы легочного туберкулеза у подростков // Пробл.туберкулеза. 2001. № 12. С. 31–34.

87.Schaaf H. S. Childhood drug-resistant tuberculosis in the western cape province of south africa // Acta Paediatrica. 2006. Vol. 95. P. 523–528.

88.Речкіна О.О., Копосова І. Вплив ендогенної інтоксикації на показники системного імунітету у дітей, хворих на туберкульоз органів дихання // Укр.пульмон. журнал. 2000. №2. С. 31–32.

89.Brauer F. The kermack–McKendrick epidemic model revisited // Mathematical Biosciences. 2005. Vol. 198, N2. P. 119–131. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2005.07.006>.

90.Sun R. Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR models with nonlinear incidence // Computers & Mathematics with Applications . 2010. Vol. 60, N8. P. 2286–2291. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.camwa.2010.08.020>.

91.Hu Z., Teng Z., Jiang H. Stability analysis in a class of discrete SIRS epidemic models // Nonlinear Analysis: Real World Applications. 2012. Vol. 13, N5. P. 2017–2033. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nonrwa.2011.12.024>.

92.Harko T., Lobo F.S., Mak M. 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. Vol. 236. P. 184–194. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.amc.2014.03.030>.

93. Korobeinikov A. Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models // *Mathematical Medicine and Biology*. 2004. Vol. 21, N 2. C. 75–83. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1093/imammb/21.2.75>.
94. Bame N., Bowong S., Mbang J. et al. Global stability analysis for SEIS models with n latent classes // *MBE*. 2008 Vol. 5, N 1. C. 20–33. Access mode: <http://dx.doi.org/10.3934/mbe.2008.5.20>.
95. Hiebeler D. A cellular automaton SIS epidemiological model with spatially clustered recoveries // *Lecture Notes in Computer Science*. Springer Science + Business Media, 2005. C. 360–367. Access mode: http://dx.doi.org/10.1007/11428848_48.
96. Corral M., Pagot M., Oroná C. et al. Modelling population heterogeneity in epidemics using cellular automata // *Mecánica Computacional*. 2011. Vol. XXX, N45. P. 3501–3514. Access mode: <http://www.cimec.org.ar/ojs/index.php/mc/article/view/4003>.
97. Ahmed E., Agiza H. On modeling epidemics including latency, incubation and variable susceptibility // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 1998. Vol. 253, N1-4. C. 347–352. Access mode: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371\(97\)00665-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371(97)00665-1).
98. Fuentes M., Kuperman M. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 1999. Vol. 267, N 3-4. C. 471–486. Access mode: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371\(99\)00027-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371(99)00027-8).
99. Kuperman M., Wio H. Front propagation in epidemiological models with spatial dependence // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 1999. Vol. 272, N 1-2. C. 206–222. Access mode: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371\(99\)00284-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371(99)00284-8).
100. Sirakoulis G., Karafyllidis I., Thanailakis A. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation // *Ecological Modelling*. 2000. Vol. 133, N 3. C. 209–223. Access mode: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3800\(00\)00294-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3800(00)00294-5).
101. Fuks H., Lawniczak A.T. Individual-based lattice model for spatial spread of epidemics // *Discrete Dynamics in Nature and Society*. 2001. Vol. 6, N 3. C. 191–200. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/S1026022601000206>.

102. Fu S., Milne G. Epidemic Modelling Using Cellular Automata // The Australian Conference on Artificial Life ACAL 2003 / Ed. by Hussein A. Abbass, Janet Wiles. Canberra, ACT, Australia : The University of New South Wales Press Ltd, 2003. P. 43–57. ISBN: 0975152807. Access mode: <http://smr.csse.uwa.edu.au/pdf/EpidemicModellingUsingCA.pdf>.
103. Beauchemin C., Samuel J., Tuszynski J. A simple cellular automaton model for influenza a viral infections // *Journal of Theoretical Biology*. 2005. Vol. 232, N 2. P. 223–234. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.08.001>.
104. White S.H., del Rey A.M., Sanchez G.R. Modeling epidemics using cellular automata // *Applied Mathematics and Computation*. 2007. Vol. 186, N 1. P. 193–202. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amc.2006.06.126>.
105. Azuma Y. A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers // *Bulletin of the World Health Organization*. 1975. Vol. 52, N 3. P. 313–322. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1084802>.
106. Colijn C., Cohen T., Murray M. Mathematical models of tuberculosis: accomplishments and future challenges // *Biomat 2006*. World Scientific, 2007. Access mode: https://doi.org/10.1142/9789812708779_0008.
107. Vynnycky E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // *American Journal of Epidemiology*. 2000. Vol. 152, N 3. P. 247–263. Access mode: <https://doi.org/10.1093/aje/152.3.247>.
108. Blower S., Koelle K., Lietman T. Antibiotic resistance—to treat... // *Nature Medicine*. 1999. Vol. 5, N 4. P. 358–358. Access mode: <https://doi.org/10.1038/7328>.
109. Gomes M.G.M., Franco A.O., Gomes M.C., Medley G.F. The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2004. Vol. 271, N 1539. P. 617–623. Access mode: <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2606>.

110. Waaler H.A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis // *American Review of Respiratory Disease*. 1968. Vol. 98, N 4. P. 591–600. Access mode: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1968.98.4.591>.
111. Vynnycky E., Fine P. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection // *Epidemiology and Infection*. 1997. Vol. 119, N 2. P. 183–201. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808840/>.
112. Feng Z., Huang W., Castillo-Chavez C. On the Role of Variable Latent Periods in Mathematical Models for Tuberculosis // *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 2001. Vol. 13, N 2. P. 425–452. Access mode: <https://doi.org/10.1023/a:1016688209771>.
113. Dye C., Garnett G.P., Sleeman K., Williams B.G. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy // *The Lancet*. 1998. Vol. 352, N 9144. C. 1886–1891. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03199-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03199-7).
114. Murray C.J.L., Salomon J. A. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. Vol. 95, N 23. P. 13881–13886. Access mode: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13881>.
115. Cohen T., Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant m. tuberculosis of heterogeneous fitness // *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10, N 10. P. 1117–1121. Access mode: <https://doi.org/10.1038/nm1110>.
116. Van Rie A., Zhemkov V., Granskaya J. et al. Tb and hiv in St. Petersburg, Russia: a looming catastrophe? // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005. Vol. 9, N 7. P. 740–745. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16013768>.
117. Warren R.M., Victor T.C., Streicher E.M. et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. Vol. 169, N 5. P. 610–614. Access mode: <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-714oc>.

118. *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory* / Ed. by C. Castillo-Chavez, S. Blower, P. van den Driessche et al. Springer New York, 2002. Access mode: <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0065-6>.
119. Inaba H. Backward bifurcation in a model for vector transmitted disease // *Morphogenesis and Pattern Formation in Biological Systems*. Springer Japan, 2003. P. 271–279. Access mode: https://doi.org/10.1007/978-4-431-65958-7_23.
120. Brauer F. Backward bifurcations in simple vaccination models // *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2004. Vol. 298, N 2. C. 418–431. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2004.05.045>.
121. Reluga T.C., Medlock J., Perelson A.S. Backward bifurcations and multiple equilibria in epidemic models with structured immunity // *Journal of Theoretical Biology*. 2008. Vol. 252, N 1. C. 155–165. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.01.014>.
122. Blayneh K.W., Gumel A.B., Lenhart S., Clayton T. Backward bifurcation and optimal control in transmission dynamics of west Nile virus // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2010. Vol. 72, N 4. P. 1006–1028. Access mode: <https://doi.org/10.1007/s11538-009-9480-0>.
123. Mark D.F. Shirley, Steve P. Rushton, Graham C. Smith et al. Investigating the spatial dynamics of bovine tuberculosis in badger populations: evaluating an individual-based simulation model // *Ecological Modelling*. 2003. Vol. 167, N 1-2. P. 139–157. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0304-3800\(03\)00167-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3800(03)00167-4).
124. Perez A.M., Ward M.P., Charmandari'an A., Ritacco V. Simulation model of within-herd transmission of bovine tuberculosis in Argentine dairy herds // *Preventive Veterinary Medicine*. 2002. Vol. 54, N 4. P. 361–372. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(02\)00043-0](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(02)00043-0).
125. Perez A. M., Ward M. P., Ritacco V. Simulation-model evaluation of bovine tuberculosis-eradication strategies in Argentine dairy herds // *Preventive Veterinary*

Medicine. 2002.. Vol. 54, N 4. P. 351–360. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(02\)00044-2](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(02)00044-2).

126. Barlow N.D., Kean J.M., Hickling G. et al. A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within new zealand cattle herds // *Preventive Veterinary Medicine*. 1997. Vol. 32, N 1-2. P. 57–75. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(97\)00002-0](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(97)00002-0).
127. Schinazi R.B. On the role of reinfection in the transmission of infectious diseases // *Journal of Theoretical Biology*. 2003. Vol. 225, N 1. P. 59–63. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0022-5193\(03\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5193(03)00220-0).
128. Keeling M.J., Rand D.A., Morris A.J. Correlation models for childhood epidemics // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 1997. Vol. 264, N 1385. P. 1149–1156. Access mode: <https://doi.org/10.1098/rspb.1997.0159>.
129. Keeling M.J., Eames K.T. Networks and epidemic models // *Journal of The Royal Society Interface*. 2005. Vol. 2, N 4. P. 295–307. Access mode: <https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0051>.
130. Eames K.T.D., Keeling M.J. Contact tracing and disease control // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2003. Vol. 270, N 1533. P. 2565–2571. Access mode: <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2554>.
131. Pourbohloul B., Brunham R. Network models and transmission of sexually transmitted diseases // *Sexually Transmitted Diseases*. 2004. Vol. 31, N 6. P. 388–390. Access mode: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15167651>.
132. Cohen T., Dye C., Colijn C. et al. Mathematical models of the epidemiology and control of drug-resistant TB // *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2009. Vol. 3, N1. P. 67–79. Access mode: <https://doi.org/10.1586/17476348.3.1.67>.
133. Nieuwhof G., Conington J., Bishop S.C. A genetic epidemiological model to describe resistance to an endemic bacterial disease in livestock: application to footrot in sheep //

Genetics Selection Evolution. 2009. Vol. 41, N1. P. 19. Access mode: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-41-19>.

134. Zwerling A., Shrestha S., Dowdy D. W. Mathematical modelling and tuberculosis: Advances in diagnostics and novel therapies // *Advances in Medicine*. 2015. Vol. 2015. P. 1–10. Access mode: <https://doi.org/10.1155/2015/907267>.
135. Fofana M. O., Shrestha S., Knight G. M. et al. A multistrain mathematical model to investigate the role of pyrazinamide in the emergence of extensively drug-resistant tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* . 2016. Vol. 61, N 3. P. e00498–16. Access mode: <https://doi.org/10.1128/aac.00498-16>.
136. Spicknall I.H., Foxman B., Marrs C.F., Eisenberg J.N.S. A modeling framework for the evolution and spread of antibiotic resistance: Literature review and model categorization // *American Journal of Epidemiology*. 2013. Vol. 178, N 4. P. 508–520. Access mode: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt017>.
137. Feng Z. *Applications of Epidemiological Models to Public Health Policymaking: The Role of Heterogeneity in Model Predictions*. World Scientific Publishing Company, 2014. ISBN: 9789814522366. Access mode: <https://books.google.com.ua/books?id=0Du7CgAAQBAJ>.
138. Atun R.A., Lebcir R.M., McKee M. et al. Impact of joined-up HIV harm reduction and multidrug resistant tuberculosis control programmes in estonia: System dynamics simulation model / // *Health Policy*. 2007. Vol. 81, N 2-3. P. 207–217. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2006.05.021>.
139. Yang Y., Li J., Ma Z., Liu L. Global stability of two models with incomplete treatment for tuberculosis // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2010. Vol. 43, N 1-12. P. 79–85. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2010.09.002>.
140. Safan M., Rihan F.A. Mathematical analysis of an SIS model with imperfect vaccination and backward bifurcation // *Mathematics and Computers in Simulation*. 2014. Vol. 96. P. 195–206. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2011.07.007>.

141. Nicas M., Seto E. A simulation model for occupational tuberculosis transmission // *Risk Analysis*. 1997. Vol. 17, N 5. P. 609–616. Access mode: <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1997.tb00901.x>.
142. Hickson R.I., Mercer G.N., Lokuge K.M.A metapopulation model of tuberculosis transmission with a case study from high to low burden areas // *PLoS ONE* . 2012. Vol. 7, N 4. P. e34411. Access mode: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034411>.
143. Mehra M., Cossrow N., Kambili C. et al. Assessment of tuberculosis burden in china using a dynamic disease simulation model // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17, N 9. P. 1186–1194. Access mode: <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0959>.
144. Jia Z.-W., Tang G.-Y., Jin Z. et al. Modeling the impact of immigration on the epidemiology of tuberculosis // *Theoretical Population Biology* . 2008. Vol. 73. N 3. P. 437–448. Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2007.12.007>.
145. Brooks-Pollock E., Cohen T., Murray M. The impact of realistic age structure in simple models of tuberculosis transmission // *PLoS ONE* . 2010. Vol. 5, N 1. P. e8479. Access mode: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008479>.
146. Wu J., Dhingra R., Gambhir M., Remais J.V. Sensitivity analysis of infectious disease models: methods, advances and their application // *Journal of The Royal Society Interface*. 2013. Vol. 10, N 86. P. 20121018–20121018. Access mode: <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.1018>.
147. Ilnytskyi J., Holovatch Y., Kozitsky Y., Ilnytskyi H. Computer simulations of a stochastic model for the non-immune disease spread // *Вісник НУ «Львівська Політехніка»*. 2014. N 800. P. 176–185.
148. Антонов И.П., Лупьян Я.А. Справочник по диагностике и прогнозированию нервных болезней в таблицах и перечнях // *Справочник по диагностике и прогнозированию нервных болезней в таблицах и перечнях*. 1986. С. 288.

149. Ільницький І.Г. Досвід та перспективи впровадження математичного моделювання при діагностиці туберкульозу первинного і вторинного генезу // Укр. пульмонологічний журнал. 2013. №4. Р. 36–40.
150. Ільницький І.Г., Костик О., Білозір Л.І. Основи фтизіопатології позалегенової локалізації. Львів: Атлас. 2011. 512 с.
151. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2001. С. 408.
152. Асеев А.А. Использование информационных технологий в преподавании фтизиопульмонологии в медицинском ВУЗе // Туберкулез и болезни легких. 2011. №4. С. 41–46.
153. Гублер У.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. / Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение, 1978. 296 с.
154. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Москва: Медицина 1975. 295 с.
155. Ільницький І.Г., Костик О.П., Ільницька Л.І., Кашкадамова С.М., Витриховський О.Я. Синдром бронхіальної обструкції у практиці педіатра, фтизіатра і сімейного лікаря. Львів : Атлас, 2009. 304 с.
156. Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign, IL : Wolfram Media, 2002. С. 1197. Access mode: <http://www.wolframscience.com/nksonline/toc.html>.
157. Perthame B. Transport Equations in Biology. Birkhäuser Basel, 2007. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7643-7842-4>.
158. Sabag M.M.S., de Oliveira M.J. Conserved contact process in one to five dimensions // Physical Review E. 2002. Vol. 66, N 3. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.66.036115>.
159. Harris T.E. Contact interactions on a lattice // The Annals of Probability. 1974. Vol. 2, N 6. P. 969–988. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1214/aop/1176996493>.

160. Hoshen J., Kopelman R. Percolation and cluster distribution. i. cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm // *Phys. Rev. B*. 1976. Vol. 14, N 8. P. 3438–3445. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.14.3438>.
161. Hernandez-Suarez C.M., Castillo-Chavez C. Approximations to the quasistationary distributions of the sis and seis epidemic models for general distribution of the duration of the infectious state // *Biometrics Unit Technical Reports*. 1997. Vol. BU-1397-M. Access mode: <http://hdl.handle.net/1813/31993>.
162. Li G., Zhen J. Global stability of an SEI epidemic model with general contact rate // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2005. Vol. 23, N 3. P. 997–1004. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chaos.2004.06.012>.
163. Mukhopadhyay B., Bhattacharyya R. Analysis of a spatially extended nonlinear SEIS epidemic model with distinct incidence for exposed and infectives // *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2008. Vol. 9, N 2. P. 585–598. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nonrwa.2006.12.003>.
164. Paulhus C., Wang X.-S. Global stability analysis of a delayed susceptible–infected–susceptible epidemic model // *Journal of Biological Dynamics*. 2014. Vol. 9, N sup1. P. 45–50. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1080/17513758.2014.931474>.
165. Hernández-Suárez C., Castillo-Chavez C., López O., Hernández-Cuevas K. An application of queuing theory to SIS and SEIS epidemic models // *MBE*. 2010. Vol. 7, N 4. P. 809–823. Access mode: <http://dx.doi.org/10.3934/mbe.2010.7.809>.
166. Belik V., Geisel T., Brockmann D. Natural human mobility patterns and spatial spread of infectious diseases // *Physical Review X*. 2011. Vol. 1, N 1. Access mode: <https://doi.org/10.1103/physrevx.1.011001>.
167. Jansen K., Lang C.B. Fractal dimension of critical clusters in the ϕ_4^4 model // *Physical Review Letters*. 1991. Vol. 66, N 23. P. 3008–3011. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.66.3008>.

168. Asikainen J., Aharony A., Mandelbrot B.B. et al. Fractal geometry of critical potts clusters // The European Physical Journal B - Condensed Matter . 2003. Vol. 34, N 4. P. 479–487. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1140/epjb/e2003-00247-7>.
169. Elçi E.M., Weigel M., Fytas N.G. Fragmentation of fractal random structures // Physical Review Letters. 2015. Vol. 114, N 11. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.114.115701>.
170. van Wijland F., Oerding K., Hilhorst H. Wilson renormalization of a reaction–diffusion process // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 1998. Vol.251, N 1-2. P. 179–201. Access mode: [https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(97\)00603-1](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(97)00603-1).
171. Tarpin M., Benitez F., Canet L., Wschebor N. Nonperturbative renormalization group for the diffusive epidemic process // Physical Review E. 2017. Vol. 96, N 2. Access mode: <https://doi.org/10.1103/physreve.96.022137>.

ДОДАТОК

**КОМП'ЮТЕРНИЙ КОД КОМІРКОВОГО АВТОМАТУ ДЛЯ
МОДЕЛІ SIS**

```

!=====
program SIS_stoch_PBC
!=====

implicit none

!Fortran-90 data types (compiler dependent)
integer, parameter :: si = 4
integer, parameter :: dp = 8

!constants
real(dp) :: pi =3.141592653589793_dp

!input file data
character(4) :: qopt          !q distribution option ("FIXD", "FLAT", "SCLF")
integer(si) :: qfix          !qfix for "FIXD"
integer(si) :: qmax          !qmax for "FLAT"
real(dp) :: qexp, qfac       !qexp and qfac for "SCLF"
real(dp) :: Rjh, Rji         !jumps range for healthy and ill, resp.
real(dp) :: fimin, fimax, fistp !initial fraction of infected tabulation interval
real(dp) :: pccmin, pccmax, pccstp !probability of curing tabulation interval
integer(si) :: steps, outstp, pdbstp !total steps, how often to append to output/pdb files
integer(si) :: L             !linear system size
real(dp) :: dens             !system number density N/S
character(3) :: graph, mode  !"LAT", "RND" "NEW", "FIX"
integer(si) :: seed          !random seed

!system state
integer(si) :: N
real(dp), allocatable, dimension(:,:) :: r, ru !coords, unwrapped from PBC coords
real(dp), allocatable, dimension(:) :: s !status =0 (for S), =1 (for I)

!linked cells
integer(si) :: ncell, icell, jcell, ncxy, i1, i2
real(dp) :: cdim
integer(si), dimension(2) :: ixy, jxy
real(dp), dimension(2) :: rofs
integer(si), dimension(2,5) :: jofs=reshape((/0,0, 1,0, 1,1, -1,1, 0,1/),(/2,5/)) !2D cells remapping
integer(si), allocatable, dimension(:) :: head, list

!neighbour lists
integer(si) :: nnmx
integer(si), allocatable, dimension(:) :: nn !neighbours count

```

```
integer(si), allocatable, dimension(:,:) :: neigh !neighbours list
```

```
!cluster analysis
```

```
!I clusters
```

```
integer(si) :: icmax !# of I clusters
```

```
logical, allocatable, dimension(:) :: imask !I mask
```

```
integer(si), allocatable, dimension(:) :: iclust, ichead, iclist, icsize !host, head, list, size
```

```
real(dp), allocatable, dimension(:,:) :: icxyspan !x and y cluster span
```

```
!S clusters
```

```
integer(si) :: scmax !# of S clusters
```

```
logical, allocatable, dimension(:) :: smask !S mask
```

```
integer(si), allocatable, dimension(:) :: sclust, shead, sclist, scsize !host, head, list, size
```

```
real(dp), allocatable, dimension(:,:) :: scxyspan !x and y cluster span
```

```
!common temp arrays for both clusters
```

```
integer(si) :: nadded, nreduct, nattempt
```

```
logical, allocatable, dimension(:) :: nwmask, nzmask !newly added, non-zero cluster
```

```
real(dp), dimension(2) :: xymin, ymax !min/max coord
```

```
!work vars
```

```
integer(si) :: i, j, k, m, q, ix, iy, jx, jy, ip, nremain, mflg, step, ios, u1=20, u2=21, idum=-1
```

```
real(dp) :: fi, pc
```

```
real(dp) :: Rnei, Rneisq, dsq, dusq, Rqsq, Rq2, p
```

```
real(dp),dimension(2) :: dr, dru
```

```
logical :: nnset
```

```
character(256) :: name1, name2, name3
```

```
character(32) :: str1,str2,str3,str4,str5,str6,str7,str8,str9
```

```
!output data
```

```
real(dp) :: avneighb, aviineig, avisneig, avssneig, avsineig !**, ii, is, ss, si average # of neighbours
```

```
real(dp) :: avicsize,mxicsize,mxicspan, avscsize,mxscsize,mxscspan, fracill,fracsus
```

```
!<size>,mxsize,mxspan (I and S), I,S
```

```
!-----
```

```
! read input file
```

```
!-----
```

```
open (u1,file="distr_inf_ising.inp",status="old",iostat=ios)
```

```
if (ios/=0) call err ("Error: No distr_inf_ising.inp file")
```

```
read(u1,*) qopt
```

```
if (qopt=="FIXD") then
```

```
  read(u1,*) qfix
```

```
elseif (qopt=="FLAT") then
```

```
  read(u1,*) qmax
```

```
elseif (qopt=="SCLF") then
```

```
  read(u1,*) qexp, qfac
```

```
else
```

```
  call err ("Error: invalid qopt")
```

```
endif
```

```
read(u1,*) Rjh, Rji
```

```
read(u1,*) fimin, fimax, fistp
```

```
read(u1,*) pccmin, pccmax, pcstp
```

```
read(u1,*) steps, outstp, pdbstp
```

```
read(u1,*) L, dens
```

```

read(u1,*) graph, mode
read(u1,*) seed
close(u1)

!-----!
! start-up parameters !
!-----!
!# of individs
N = nint(dens*L*L)

!qmax for "SCLF" option
if (qopt=="SCLF") then
  qmax = nint(dens*pi*(real(L,dp)/2.0_dp)**2)
endif

!clustering neighbours range
Rnei = 1.001_dp
Rneisq = Rnei**2
nnmx = 4
nnset = .false.

!allocate arrays
allocate (r(2,N),ru(2,N),s(N),nn(N),neigh(nnmx,N))
allocate (head(N),list(N))
allocate (imask(N),iclust(N),ichead(N),iclist(N),icsize(N),icxyspan(2,N))
allocate (smask(N),sclust(N),sthead(N),sclist(N),scsize(N),scxyspan(2,N))
allocate (nwmask(N),nzmask(N))

!perform seeding
do k = 1, seed
  p = ran3(idum)
enddo

!-----!
! loop over initial fraction of infected !
!-----!
fi = fimin
mflg = 0
do
  if (fi>fimax) exit

  !-----!
  ! loop over curing probability !
  !-----!
  pc = pmin
  do
    if (pc>pcmax) exit

    !info to console
    write(*,fmt='(a,f5.3)') "fi=",fi
    write(*,fmt='(a,f5.3)') " pc=",pc

```



```

!-----!
! fill-in positions r(:) if required !
!-----!
if (mflg==0.or.mode=="NEW") then
  if (graph=="LAT") then
    i = 0
    do k = 1, L
      do j = 1, L
        i = i + 1
        r(1,i) = j-0.5_dp
        r(2,i) = k-0.5_dp
      enddo
    enddo
  else if (graph=="RND") then
    do i = 1, N
      !initial positions: random
      r(1,i) = L*ran3(idum)
      r(2,i) = L*ran3(idum)
    enddo
  endif
  mflg = 1
endif

!-----!
! fill-in ill individuals s(:) !
!-----!
do i = 1, N
  p = ran3(idum)
  if (p<fi) then
    s(i) = 1.0_dp !ill
  else
    s(i) = 0.0_dp !healthy
  endif
enddo

!-----!
! loop over required # of steps
!-----!
write(name1,fmt='(f3.1,a,f5.3,a)' fi,"_",pc,"_main.dat"
write(name2,fmt='(f3.1,a,f5.3,a)' fi,"_",pc,"_clst.dat"
open(u1,file=name1,status="unknown")
open(u2,file=name2,status="unknown")

do step = 1, steps

!-----!
! perform jumps if required !
!-----!
if (Rjh>0.0_dp.or.Rji>0.0_dp) then
  do k = 1, N
    i = int(ran3(idum)*N) + 1 !random individual
    if (s(i)<0.99_dp) then

```

```

call rnd_unit_vec_2D(dr)
dr(:) = Rjh*dr(:) !uniform probability to jump within a sphere with radius Rjh
r(:,i) = r(:,i) + dr(:)
r(:,i) = merge(r(:,i)-L,r(:,i),r(:,i)>L)
r(:,i) = merge(r(:,i)+L,r(:,i),r(:,i)<0.0_dp)
else
call rnd_unit_vec_2D(dr)
dr(:) = Rji*dr(:) !uniform probability to jump within a sphere with radius Rji
r(:,i) = r(:,i) + dr(:)
r(:,i) = merge(r(:,i)-L,r(:,i),r(:,i)>L)
r(:,i) = merge(r(:,i)+L,r(:,i),r(:,i)<0.0_dp)
endif
enddo
endif

!-----!
! curing/infecting sweep over the system for random q !
!-----!
do k = 1, N
i = int(N*ran3(idum)) + 1 !random individual
if (s(i)>0.99) then
p = ran3(idum)
if (p<pc) then
!if not the last ill then cure it (probability = pc)
if (count(s(:)>0.99_dp)>1) s(i) = 0.0_dp
else
!infect one of neighbours inside a random circle with prob (1-pc)
if (qopt=="FIXD") then
!q is fixed integer
q = qfix
elseif (qopt=="FLAT") then
!q is found from flat distribution f(q)=1
q = int(real(qmax,dp)*ran3(idum))+1 !random integer q=[1:qmax]
elseif (qopt=="SCLF") then
!q is found from a power law distribution f(q)=(qfac/q)^qexp via inverse transform sampling
p = ran3(idum) !random probability p
q = nint(qfac/p**(1.0_dp/qexp)) !q such that f(q) = p [by inverting function: p=f(q) -> q=g(p)]
if (q>qmax) q=qmax
endif
!get random infecting range (squared) Rqsq
Rqsq = real(q,dp)/(dens*pi)
write(*,*) "Rq=",sqrt(Rqsq)

!protect against very small infective range where no individuals are expected to be found
if (Rqsq < Rneisq) cycle
!choose random individual inside infective range
if (graph=="RND") then
!slow algorithm: look over all N individuals
do
j = int(N*ran3(idum)) + 1
if (j==i) cycle
dr(:) = r(:,j)-r(:,i)

```

```

dr(:) = dr(:) - real(L,dp)*nint(dr(:)/real(L,dp)) !PBC
if (sum(dr(:)**2) > Rqsq) cycle !outside infective range
s(j) = 1.0_dp !inside infective range: infect j
exit
enddo
else if (graph=="LAT") then
!fast algorithm: look in a square of Rq x Rq around i
do
ix = mod(i-1,L) + 1
iy = (i-1)/L + 1
Rq2 = 2.0_dp*sqrt(Rqsq)
p = Rq2*(ran3(idum) - 0.5_dp) !p=[-Rq;Rq]
jx = ix + nint(p)
if (jx < 1) jx = jx+L !PBC
if (jx > L) jx = jx-L !PBC
p = Rq2*(ran3(idum) - 0.5_dp) !p=[-Rq;Rq]
jy = iy + nint(p)
if (jy < 1) jy = jy+L !PBC
if (jy > L) jy = jy-L !PBC
j = jx + (jy-1)*L
if (j==i) cycle
dr(:) = r(:,j)-r(:,i)
dr(:) = dr(:) - real(L,dp)*nint(dr(:)/real(L,dp)) !PBC
if (sum(dr(:)**2) > Rqsq) cycle !outside infective range
s(j) = 1.0_dp !inside infective range: infect j
exit
enddo
endif
endif
endif
enddo

```

```

!-----!
! build linked cells lists and neighbour lists for clusters identification !
!-----!

```

```

if (graph=="RND".and.(Rjh>0.0_dp.or.Rji>0.0_dp)) nnset = .false. !always rebuild for jumping
model

```

```

if (.not.nnset) then
!ncxy = int (L/Rnei+0.0001,si)
ncxy = int (L/Rnei,si)
if (ncxy<3) call err ("Too large Rnei for given L")
cdim = real(L,dp)/real(ncxy,dp)
ncell = ncxy**2
head(:) = 0
do i = 1, N
ixy(:) = int(r(:,i)/cdim,si)
icell = 1 + ixy(1) + ncxy*ixy(2)
if (icell<1) call err("Error: bead's cell index < 1")
if (icell>ncell) call err("Error: bead's cell index > max")
j = head(icell)
head(icell) = i
list(i) = j

```

```

enddo
!build neighbour lists with linked cells
nn(:) = 0 !neighbours counter
neigh(:, :) = 0 !neighbours list
!loop over i-th cells using lattice sites
do i1 = 0, ncpy-1
do i2 = 0, ncpy-1
  ixy(1) = i1
  ixy(2) = i2
  icell = 1 + ixy(1) + ncpy*ixy(2)
  if (head(icell) == 0) cycle
  !loop over j-th cells as i-th cell neighbours
  do m = 1, 5
    jxy(:) = ixy(:) + jofs(:,m)
    !coords offset for j-th cell beads
    rofs(:) = merge(-real(L,dp), 0.0_dp, jxy(:)==-1)
    rofs(:) = merge(+real(L,dp), rofs(:), jxy(:)==ncpy)
    !cells PBC
    jxy(:) = merge(ncpy-1, jxy(:), jxy(:)==-1)
    jxy(:) = merge(0, jxy(:), jxy(:)==ncpy)
    jcell = 1 + jxy(1) + ncpy*jxy(2)
    if (head(jcell) == 0) cycle
    !primary cell head
    i = head(icell)
    !loop over beads in a primary cell
    do
      if (i == 0) exit
      !secondary cell head
      j = head(jcell)
      if (jcell == icell) j = list(i)
      !loop over beads in a secondary cell
      do
        if (j == 0) exit
        if (j == i) call err("i=j when processing linked lists")
        dr(:) = r(:,j)+rofs(:)-r(:,i) !PBC accounted in rofs(:)
        dsq = sum(dr(:)**2)
        if (dsq < Rneisq) then
          if (nn(i)<nnmx.and.nn(j)<nnmx) then
            nn(i) = nn(i) + 1
            nn(j) = nn(j) + 1
            neigh(nn(i),i) = j
            neigh(nn(j),j) = i
          else
            call err("Too many neighbours, rerun with higher nnmx")
          endif
        endif
        j = list(j)
      enddo
    enddo
    i = list(i)
  enddo
enddo
enddo
enddo

```

```

    enddo
    nnset = .true.
endif

!-----!
!   split infected into clusters   !
! (shell after shell adding algorithm) !
!-----!
nremain = 0
do i=1, N
  if (s(i)>0.99_dp) then
    imask(i) = .true.
    nremain = nremain + 1
    iclust(i) = 0
    ru(:,i) = r(:,i)
  else
    imask(i) = .false.
  endif
enddo
k = 0
do
  if (nremain==0) exit !all ill are assigned cluster #
  !start new cluster
  k = k + 1
  nwmask(:) = .false.
  do i = 1, N
    if (iclust(i)==0.and.imask(i)) exit
  enddo
  iclust(i) = k
  nwmask(i) = .true.
  icsize(k) = 1
  ichead(k) = i
  iclist(i) = 0
  nadded = 1
  nremain = nremain - 1
  do !loop over cluster enlargement attempts
    if (nadded==0) exit !cluster complete, no new added
    nadded = 0
    do i = 1, N
      if (.not.nwmask(i)) cycle
      nwmask(i) = .false.
      !loop over neighbours of new
      do m = 1, nn(i)
        j = neigh(m,i)
        if (imask(j).and.iclust(j)==0) then
          dr(:) = ru(:,j)-ru(:,i)
          dsq = sum(dr(:)**2)
          if (dsq <= Rneisq) then !join cluster k without flip over PBC
            iclust(j) = k
            nwmask(j) = .true.
            icsize(k) = icsize(k) + 1
            ip = ichead(k)
          endif
        endif
      enddo
    enddo
  enddo
enddo

```

```

    ichead(k) = j
    iclist(j) = ip
    nadded = nadded + 1
    nremain = nremain - 1
else
    dr(:) = dr(:) - L*nint(dr(:)/L) !PBC are accounted
    dsq = sum(dr(:)**2)
    if (dsq <= Rneisq) then !join cluster k with flip over PBC
        ru(:,j) = ru(:,i) + dr(:)
        iclust(j) = k
        nwmask(j) = .true.
        icsize(k) = icsize(k) + 1
        ip = ichead(k)
        ichead(k) = j
        iclist(j) = ip
        nadded = nadded + 1
        nremain = nremain - 1
    endif
endif
endif
enddo !end loop over neighbours of new
enddo !end loop over new
enddo !end of cluster enlargement attempts
enddo ! end loop over clusters
icmax = k

!-----!
! split susceptible into clusters !
! (shell after shell adding algorithm) !
!-----!
nremain = 0
do i=1, N
    if (s(i)<0.99_dp) then
        smask(i) = .true.
        nremain = nremain + 1
        sclust(i) = 0
        ru(:,i) = r(:,i)
    else
        smask(i) = .false.
    endif
enddo
k = 0
do
    if (nremain==0) exit !all healthy are assigned cluster #
    !start new cluster
    k = k + 1
    nwmask(:) = .false.
    do i = 1, N
        if (sclust(i)==0.and.smask(i)) exit
    enddo
    sclust(i) = k
    nwmask(i) = .true.

```

```

scsize(k) = 1
sthead(k) = i
sclist(i) = 0
nadded = 1
nremain = nremain - 1
do !loop over cluster enlargement attempts
  if (nadded==0) exit !cluster complete, no new added
  nadded = 0
  do i = 1, N
    if (.not.nwmask(i)) cycle
    nwmask(i) = .false.
    !loop over neighbours of new
    do m = 1, nn(i)
      j = neigh(m,i)
      if (smask(j).and.sclust(j)==0) then
        dr(:) = ru(:,j)-ru(:,i)
        dsq = sum(dr(:)**2)
        if (dsq <= Rneisq) then !join cluster k with no flip over PBC
          sclust(j) = k
          nwmask(j) = .true.
          scsize(k) = scsize(k) + 1
          ip = sthead(k)
          sthead(k) = j
          sclist(j) = ip
          nadded = nadded + 1
          nremain = nremain - 1
        else
          dr(:) = dr(:) - L*nint(dr(:)/L) !PBC are accounted
          dsq = sum(dr(:)**2)
          if (dsq <= Rneisq) then !join cluster k with flip over PBC
            ru(:,j) = ru(:,i) + dr(:)
            sclust(j) = k
            nwmask(j) = .true.
            scsize(k) = scsize(k) + 1
            ip = sthead(k)
            sthead(k) = j
            sclist(j) = ip
            nadded = nadded + 1
            nremain = nremain - 1
          endif
        endif
      endif
    enddo !end loop over neighbours of new
  enddo !end loop over new
enddo !end of cluster enlargement attempts
enddo ! end loop over clusters
scmax = k

!-----!
! fractions I, S !
!-----!
fracill = real(count(imask(:),dp)/real(N,dp))

```

```

fracsus = real(count(smask(:)),dp)/real(N,dp)

!-----!
! get various average neighbours !
!-----!
!clear
avneighb = 0.0_dp
aviineig = 0.0_dp
avisneig = 0.0_dp
avssneig = 0.0_dp
avsineig = 0.0_dp
!sum-up
do i = 1, N
  avneighb = avneighb + nn(i)
  if (imask(i)) then
    aviineig = aviineig + count(imask(neigh(1:nn(i),i)))
    avisneig = avisneig + count(smask(neigh(1:nn(i),i)))
  else if (smask(i)) then
    avssneig = avssneig + count(smask(neigh(1:nn(i),i)))
    avsineig = avsineig + count(imask(neigh(1:nn(i),i)))
  endif
enddo
!normalize
avneighb = avneighb/real(N,dp)
if (fracill>0) aviineig = aviineig/(real(N,dp)*fracill)
if (fracill>0) avisneig = avisneig/(real(N,dp)*fracill)
if (fracsus>0) avssneig = avssneig/(real(N,dp)*fracsus)
if (fracsus>0) avsineig = avsineig/(real(N,dp)*fracsus)

!-----!
! average and maximum cluster size (I and S) !
!-----!
avicsize = 0.0_dp
avscsize = 0.0_dp
if (icmax>0) avicsize = real(sum(icsize(1:icmax)),dp)/real(icmax,dp)/real(N,dp)
if (scmax>0) avscsize = real(sum(scsize(1:scmax)),dp)/real(scmax,dp)/real(N,dp)

mxicsize = 0.0_dp
mxscsize = 0.0_dp
if (icmax>0) mxicsize = real(maxval(icsize(1:icmax)),dp)/real(N,dp)
if (scmax>0) mxscsize = real(maxval(scsize(1:scmax)),dp)/real(N,dp)

!-----!
! maximum cluster span (I and S) !
!-----!
mxicspan = 0.0_dp
do k = 1, icmax
  xymin(:) = 1000000*L
  xymax(:) = -1000000*L
  i = ichead(k)
  do
    if (i==0) exit

```



```

do m = 1, 2
  if (ru(m,i)<xymin(m)) xymin(m) = ru(m,i) !min
  if (ru(m,i)>xymax(m)) xymax(m) = ru(m,i) !max
enddo
i = iclist(i)
enddo
icxyspan(:,k) = (xymax(:)-xymin(:))/real(L,dp)
enddo
if (icmax>0) mxicspan = min(maxval(icxyspan(:,1:icmax)),1.0_dp)

mxscspan = 0.0_dp
do k = 1, scmax
  xymin(:) = 1000000*L
  xymax(:) = -1000000*L
  i = sched(k)
  do
    if (i==0) exit
    do m = 1, 2
      if (ru(m,i)<xymin(m)) xymin(m) = ru(m,i) !min
      if (ru(m,i)>xymax(m)) xymax(m) = ru(m,i) !max
    enddo
    i = sclist(i)
  enddo
  scxyspan(:,k) = (xymax(:)-xymin(:))/real(L,dp)
enddo
if (scmax>0) mxscspan = min(maxval(scxyspan(:,1:scmax)),1.0_dp)

!-----!
! write output data !
!-----!
if (mod(step,100)==0) write(*,*) " step=",step

if (outstp>0) then
  if (mod(step,outstp)==0) then
    write(str1,*) step
    write(str2,fmt='(f10.4)') avneighb
    write(str3,fmt='(f10.4)') aviineig
    write(str4,fmt='(f10.4)') avisneig
    write(str5,fmt='(f10.4)') avssneig
    write(str6,fmt='(f10.4)') avsineig
    write(str7,fmt='(f7.4)') fracill
    write(u1,fmt='(6(a," ")," ",a)')&
      trim(adjustl(str1)),trim(adjustl(str2)),trim(adjustl(str3)),trim(adjustl(str4)),&
      trim(adjustl(str5)),trim(adjustl(str6)),trim(adjustl(str7))

    write(str1,*) step
    write(str2,*) icmax
    write(str3,fmt='(f10.4)') avicsize
    write(str4,fmt='(f10.4)') mxicsize
    write(str5,fmt='(f10.4)') mxicspan
    write(str6,*) scmax
    write(str7,fmt='(f10.4)') avscsize
  end if
end if

```

```

write(str8,fmt='(f10.4)') mxscsize
write(str9,fmt='(f10.4)') mxscspan
write(u2,fmt=(5(a," "),5(" ",a)))&
  trim(adjustl(str1)),trim(adjustl(str2)),trim(adjustl(str3)),trim(adjustl(str4)),trim(adjustl(str5)),&
  trim(adjustl(str6)),trim(adjustl(str7)),trim(adjustl(str8)),trim(adjustl(str9))
endif
endif

```

```

!-----!
! write pdb file !
!-----!
if (pdbstp>0) then
  if (mod(step,pdbstp)==0) then
    write(name3,fmt='(i8.8,a,f3.1,a,f5.3,a)') step,"_",fi,"_",pc,"_pbc.pdb"
    call write_pdb(trim(adjustl(name3)),r)
    write(name3,fmt='(i8.8,a,f3.1,a,f5.3,a)') step,"_",fi,"_",pc,"_unf.pdb"
    call write_pdb(trim(adjustl(name3)),ru)
  endif
endif
endif

```

```

!terminate if no ill encountered
if (count(s(:)>0.99_dp)==0) exit

```

```

enddo !end do over steps
close(u1)
close(u2)
pc = pc + pcstp

```

```

enddo !end do over pc
fi = fi + fistp

```

```

enddo !end do over fi

```

contains

```

!-----
subroutine write_pdb (fname,r)
!-----
implicit none
character(len=*) :: fname
real(dp), dimension(:,:) :: r
integer(si) :: i, u2=50
real(dp) :: t

!write 2D pdb file with cluster indices coloured via temperature (scaled state)
open(u2,file=fname,status="unknown")
do i = 1, N
  t = 600. - (600.-300.)*s(i)
  write(u2,fmt=('"ATOM ",i5," ",a4," NONE ",i4," ",3f8.3,2f6.2)') i,'C ',i,3.5*r(:,i),0.,0.,t)
enddo
write(u2,fmt=('"ATOM ",i5," ",a4," NONE ",i4," ",3f8.3,2f6.2)') N+1,'H ',i,0.,0.,0.,0.,300.

```

```
write(u2,fmt=!("ATOM ",i5," ",a4," NONE ",i4," ",3f8.3,2f6.2)) N+1,'H
',i,3.5*real(L),3.5*real(L),0.,0.,600.
```

```
close(u2)
end subroutine write_pdb
```

```
!-----
subroutine rnd_unit_vec (vec)
!-----
!generate vector uniformly distributed on a sphere by rejection method
implicit none
real(dp),dimension(3) :: vec
real(dp) :: len

do
  vec(1) = 2.0_dp*(ran3(idum)-0.5_dp)
  vec(2) = 2.0_dp*(ran3(idum)-0.5_dp)
  vec(3) = 2.0_dp*(ran3(idum)-0.5_dp)
  len = sum(vec(:)*vec(:))
  if (len < 1.0_dp) exit
enddo
len = sqrt(len)
vec(:) = vec(:)/len
end subroutine rnd_unit_vec
```

```
!-----
subroutine rnd_unit_vec_2D (vec)
!-----
!generate vector uniformly distributed on a disc by rejection method
implicit none
real(dp),dimension(2) :: vec
real(dp) :: len

do
  vec(1) = 2.0_dp*(ran3(idum)-0.5_dp)
  vec(2) = 2.0_dp*(ran3(idum)-0.5_dp)
  len = sum(vec(:)*vec(:))
  if (len < 1.0_dp) exit
enddo
len = sqrt(len)
vec(:) = vec(:)/len
end subroutine rnd_unit_vec_2D
```

```
!-----
! function ran3(idum)
! (c) Numerical Receptions
!-----
integer(si) :: idum
integer(si) :: mbig,mseed,mz
real(dp) :: ran3,fac
parameter (mbig=1000000000,mseed=161803398,mz=0,fac=1.d0/mbig)
integer(si) :: i,iff,ii,inext,inextp,k
```

```

integer(si) :: mj,mk,ma(55)
save iff,inext,inextp,ma
data iff /0/

if (idum.lt.0.or.iff.eq.0) then
  iff = 1
  mj = mseed-iabs(idum)
  mj = mod(mj,mbig)
  ma(55) = mj
  mk = 1
  do i = 1, 54
    ii = mod(21*i,55)
    ma(ii) = mk
    mk = mj-mk
    if (mk.lt.mz) mk = mk+mbig
    mj = ma(ii)
  enddo
  do k = 1, 4
    do i = 1, 55
      ma(i) = ma(i)-ma(1+mod(i+30,55))
      if (ma(i).lt.mz) ma(i) = ma(i)+mbig
    enddo
  enddo
  inext = 0
  inextp = 31
  idum = 1
endif
inext = inext+1
if (inext.eq.56) inext = 1
inextp = inextp+1
if (inextp.eq.56) inextp=1
mj = ma(inext)-ma(inextp)
if (mj.lt.mz) mj = mj+mbig
ma (inext) = mj
ran3 = mj*fac
end function ran3

!-----
subroutine err (str)
!-----
character(len=*) :: str

write (*,*) trim(str)
call exit()
end subroutine err

!=====
end program SIS_stoch_PBC
!=====

```