

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

В. Н. Леоненко

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Учебно–методическое пособие

по выполнению лабораторных работ

РЕКОМЕНДОВАНО К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В УНИВЕРСИТЕТЕ ИТМО

по направлению подготовки 01.04.02 Прикладная математика и информатика в качестве учебно–методического пособия для реализации основных профессиональных образовательных программ высшего образования магистратуры

 **УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

**Санкт–Петербург
2018**

Леоненко В.Н. Математическая эпидемиология. Учебно–методическое пособие по выполнению лабораторных работ.

Учебно–методическое пособие. – СПб: Университет ИТМО, 2018. – 38 с.

Рецензент: Даниленко Дарья Михайловна, к.б.н., заведующий отделом этиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»

Настоящее учебно–методическое пособие составлено в соответствии с ОС Университета ИТМО 01.04.02 – Прикладная математика и информатика

Пособие содержит учебно–методические разработки, предназначенные для выполнения лабораторных работ по следующим темам: введение в математическую эпидемиологию; типы математических моделей динамики инфекций; использование моделей для уменьшения потерь от инфекционных заболеваний; современные проблемы математической эпидемиологии.

Учебно–методическое пособие «Методические рекомендации по выполнению лабораторных работ» предназначено для студентов, обучающихся по направлению 01.04.02 «Прикладная математика и информатика».



Университет ИТМО – ведущий вуз России в области информационных и фотонных технологий, один из немногих российских вузов, получивших в 2009 году статус национального исследовательского университета. С 2013 года Университет ИТМО – участник программы повышения конкурентоспособности российских университетов среди ведущих мировых научно–образовательных центров, известной как проект «5 в 100». Цель Университета ИТМО – становление исследовательского университета мирового уровня, предпринимательского по типу, ориентированного на интернационализацию всех направлений деятельности.

© Университет ИТМО, 2018

© В.Н. Леоненко, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Лабораторная работа № 1 Введение в математическую эпидемиологию	6
Лабораторная работа № 2 Детерминистские популяционные модели	10
Лабораторная работа № 3 Вероятностные популяционные модели	14
Лабораторная работа № 4 Имитационные модели с пространственной структурой	19
Лабораторная работа № 5 Индивидуум–ориентированные и мультиагентные методы моделирования	23
Лабораторная работа № 6 Многокомпонентные модели	26
Лабораторная работа № 7 Уменьшение потерь от инфекционных заболеваний	30
Лабораторная работа № 8 Современные проблемы математической эпидемиологии	32
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	35
ИНСТИТУТ ДИЗАЙНА И УРБАНИСТИКИ	37

ВВЕДЕНИЕ

Учебно–методическое пособие разработано в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по направлению подготовки 010400 «Прикладная математика и информатика», утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 28 августа 2015 г. № 911, Образовательным стандартом Университета ИТМО по направлению подготовки 01.04.02 «Прикладная математика и информатика».

В настоящем пособии представлены методические указания к выполнению лабораторных работ по дисциплине «Математическая эпидемиология».

По итогам выполнения всех работ студент должен получить теоретические знания об истории развития математической эпидемиологии как дисциплины, о способах использования моделей эпидемических процессов для снижения вреда от инфекционных и неинфекционных заболеваний, выборе подходящего математического аппарата для создания моделей, а также приобрести практические навыки разработки и анализа моделей в эпидемиологии.

По итогам выполнения лабораторной работы студенту необходимо подготовить письменный отчет, содержащий основные результаты работы. Отчет должен быть оформлен согласно требованиям ГОСТ и включать титульный лист и основную часть. Образец титульного листа представлен в Приложении 1.

Обязательным элементом сдачи отчета является устная защита лабораторной работы, в рамках которой студент отвечает на вопросы из контрольного списка.

Оборудование и программное обеспечение, необходимое для выполнения лабораторной работы:

Студент индивидуально выполняет типовой вариант работы на персональном компьютере с операционной системой Windows 7 или выше. Высокоуровневый язык программирования выбирается студентом.

Письменный отчет

Отчет по лабораторной работе представляется в печатном виде в формате, предусмотренном методическим пособием и шаблоном отчета по ЛР (приложение 1).

Критерии оценивания

Защита отчета проходит в форме доклада студента по выполненной работе и ответов на вопросы преподавателя.

Если оформление отчета и поведение студента во время защиты соответствуют указанным требованиям, студент получает максимальное количество баллов.

Отчет не может быть принят и подлежит доработке в случае:

- отсутствия необходимых разделов;
- отсутствия необходимого графического материала;
- некорректной обработки результатов расчёта и т.п.

Максимальное число баллов – 5, минимальное – 2.

Лабораторная работа № 1

Введение в математическую эпидемиологию

Цель работы

Целью данной лабораторной работы является получение студентом представления о развитии методов решения задач в области математической эпидемиологии.

Краткие теоретические сведения

Математические методы для изучения заболеваний были впервые применены в 1760 году Даниэлем Бернулли, который оценивал с их помощью эффективность различных способов прививки против оспы. В 1840 году Уильям Фарр успешно описал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за период с 1837 по 1839 год кривой нормального распределения. Этот метод был развит Джоном Браунли, опубликовавшим в 1906 году статью «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий» (Brownlee, 1906), в которой он сопоставлял ряды эпидемиологических данных на основе распределения Пирсона. Два других учёных того времени, Хамер и Росс, применив одними из первых математическое описание распространения заболеваний, смогли решить задачи по выяснению механизмов регулярного повторения эпидемии кори и установлению взаимосвязи между количеством комаров и возникновением малярии. Труды Хамера и Росса, наряду с более поздними работами Росса и Хадсона, Сопера, а также Кермака и Маккендрика (Kermack, McKendrick, 1927), послужили теоретической основой для дальнейших исследований в области математического моделирования эпидемий. В упомянутых работах для задач эпидемиологии был впервые применён так называемый «закон действующих масс», согласно которому количество вновь инфицированных в популяции прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных индивидов. Модель Кермака и Маккендрика дала начало широкому применению детерминированных SIR-моделей («Susceptible — Infected — Recovered»), в которых с помощью систем дифференциальных уравнений (непрерывное время) или разностных уравнений (дискретное время) описывается динамика групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов.

В начале двадцатых годов XX века исследователями-эпидемиологами было установлено, что для описания распространения эпидемий внутри небольших групп населения, например, семей (эта задача актуальна для таких заболеваний, как корь), вместо детерминированного описания целесообразнее

использовать вероятностное. В 1926 году Маккендрик сформулировал стохастический вариант SIR–модели с непрерывным временем для вывода уравнений, описывающих продолжительность эпидемии, применительно к гриппу и малярии, но его работа не сразу получила признание.

Большое влияние на развитие класса моделей с вероятностным описанием оказала работа Гринвуда 1931 года, посвящённая изучению вспышки эпидемии кори, а также модель Рида и Фроста, разработанная авторами примерно в 1928–1930 годах, но опубликованная лишь в 1952 году. В моделях Гринвуда и Рида–Фроста описание численностей инфицированных индивидов на каждом временном промежутке приводило к использованию цепи биномиальных распределений, отсюда возник термин «цепочно–биномиальные модели».

Долгое время неизвестным являлся факт, что ещё в 1889 году российским врачом–эпидемиологом Петром Дмитриевичем Енько была опубликована модель распространения инфекционного заболевания в дискретном времени, уравнения которой описывают средние значения численностей групп, получаемых в модели Рида–Фроста (Енько, 1889). Модель Енько стала известной благодаря обзору Клауса Дитца и Дитера Шенцле, посвящённому истории применения математических моделей в эпидемиологии. В дальнейших своих работах Дитц и Шенцле обсуждали способы обобщения модели Енько на основе использования различных законов распределений для числа контактов. Публикация Енько была переиздана в 1989 году на английском языке, а сам П. Д. Енько в настоящее время признан первым в истории специалистом по моделированию эпидемий в современном понимании этого слова.

Исследования стохастической SIR–модели в непрерывном времени, опубликованные в 1949 году Бартлеттом, положили начало развитию стохастических моделей эпидемических процессов. Помимо более поздних работ Бартлетта (Bartlett, 1978), большой вклад в развитие приложений теории случайных процессов к моделированию эпидемий внесли работы Бейли (Бейли, 1970) и Уиттла.

В 1957 году Кендаллом была сформулирована одна из первых пространственных моделей распространения эпидемий на основе уравнений в частных производных (Kendall, 1957). В том же году Бартлетт описывает распространение эпидемии на узлах пространственной структуры размера 6×6 , пользуясь методами имитационного моделирования — нового направления, основанного на компьютерном моделировании изучаемых систем с применением численных методов Монте–Карло. В 1971 году Фоксом и Элвбэк с соавторами была опубликована первая индивидуум–ориентированная модель распространения заболевания (Elveback, 1971). Новое направление

имитационного моделирования не сразу получило признание в научном сообществе, вероятнее всего, из-за недостаточного количества данных для настройки индивидуум-ориентированных моделей и невысокой производительности ЭВМ того времени.

Начало и середина 80-х годов были ознаменованы появлением первых математических моделей оценки эффективности различных методов борьбы с раком, в том числе массовых обследований, направленных на обнаружение злокачественных образований. Эти модели разрабатывались как на основе детерминированного, так и на основе вероятностного подходов.

Быстрое развитие вычислительных технологий в 80-е — 90-е годы позволило использовать предсказательную силу стохастических дискретных моделей в полном объёме, что привело к вспышке интереса к индивидуум-ориентированному моделированию динамики заболеваний в неоднородных популяциях на рубеже XX и XXI веков.

Ход работы

Выбрать тему из приведённого списка.

- Планирование мер сдерживания распространения конкретного инфекционного заболевания с применением математического моделирования.
- Предсказательное или ретроспективное моделирование распространения заболевания в небольшом сообществе (домохозяйство, предприятие, школа).
- Реконструкция динамики исторической пандемии (например, пандемии гриппа 1918–1919 годов).
- Моделирование сезонного заболевания и анализ внешних факторов, влияющих на инфекционную динамику в разных сезонах.
- Своя тема (по согласованию с преподавателем).

По выбранной теме найти две публикации, первая из которых должна датироваться периодом до 1990 года, а вторая – периодом с 2000 года до сегодняшнего момента. Составить сравнительный обзор выбранных публикаций, проиллюстрировав разницу в постановке задач и применяемых подходах. Сделать выводы об эволюции проблематики и применяемого аппарата математической эпидемиологии за указанный временной период.

Вопросы:

1. Определение SIR-модели.

2. Вероятностные подходы в математической эпидемиологии и основания их применения.
3. Переход к пространственным и индивидуум–ориентированным моделям.

Литература

1. Bartlett M. S. An Introduction to Stochastic Processes, with special reference to methods and applications. Third edition. Cambridge University Press, 1978. 388 p.
2. Brownlee, John. "Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic." Proceedings of the Royal Society of Edinburgh 26.1 (1906): 484–521.
3. Elveback L., Ackerman E., Gatewood L., Fox J. Stochastic two–agent epidemic simulation models for a community of families // American Journal of Epidemiology. 1971. No. 93. P. 267–280.
4. Kendall D. G. Discussion of 'Measles periodicity and community size' by M. S. Bartlett // J. Roy. Stat. Soc., Ser. A. 1957. No. 120. P. 64–76.
5. Kermack W. O., McKendrick A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc. R. Soc. Lond. A 1927 115 700–721.
6. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970. 327 с.
7. Енько П. Д. О ходе эпидемий некоторых заразных болезней // Врач. 1889. №№ 46–48.

Лабораторная работа № 2

Детерминистские популяционные модели

Цель работы

Целью данной работы является изучение студентом способа построения эпидемиологических моделей на основе систем обыкновенных дифференциальных уравнений для моделирования инфекций с разными путями передачи и стадиями развития.

Краткие теоретические сведения

Типология моделей: детерминистские, популяционные, аналитические или численные, непространственные или пространственные (уравнения в частных производных), время непрерывное (дифференциальные уравнения) или дискретное (разностные уравнения).

Назначение: моделирование распространения заболеваний в однородных или слабо структурированных популяциях с большим количеством индивидов (порядка 10^5 – 10^6).

Целевые показатели: динамика численностей групп индивидов (например, восприимчивых, больных и выздоровевших), количество вновь инфицированных за промежутки времени, пороговые численности групп, обеспечивающие сохранение заболевания в популяции, динамика базового числа репродукции инфекции R_0 (количество индивидов, заражённых одним инфицированным в период его заразности).

Структура. В популяционных моделях население некоторого региона рассматривается как совокупность групп, как правило, отражающих различный статус индивидов по отношению к заболеванию (восприимчивые, инфицированные, больные в разных стадиях, индивиды в состоянии ремиссии). Внутри каждой группы индивиды считаются неразличимыми между собой. Численности групп меняются со временем в результате следующих процессов:

- переходы индивидов из одной группы в другую вследствие инфицирования, развития заболевания, выявления и лечения заболевших индивидов;
- пополнение групп за счёт иммиграции и рождения индивидов;
- убыль в результате естественной смертности индивидов, гибели из-за болезни и эмиграции в другие регионы.

Наиболее популярными среди популяционных моделей являются упомянутые в предыдущем разделе SIR–модели, в которых рассматривается три группы индивидов — восприимчивые к заболеванию (Susceptible),

инфицированные (Infected) и переболевшие либо удалённые (Recovered/Removed). Передача инфекции осуществляется от инфицированных индивидов к восприимчивым. Переболевшие индивиды приобретают иммунитет и не могут быть заражены вторично. Математически такие модели задаются системами дифференциальных (непрерывное время) или разностных (дискретное время) уравнений. Эти уравнения описывают закон изменения численностей групп индивидов с течением времени.

Существуют многочисленные типы моделей, производные от SIR, среди которых можно назвать следующие:

- SIRS («Susceptible — Infected — Recovered — Susceptible») – модель, описывающая динамику заболеваний с временным иммунитетом (выздоровевшие индивиды по прошествии времени опять становятся восприимчивыми);
- SEIR («Susceptible — Exposed — Infected — Recovered») – модель для заболеваний с инкубационным периодом;
- SIS («Susceptible — Exposed — Infected») – модель, не учитывающая приобретение иммунитета;
- MSIR (M — «maternally derived immunity») – модель включает в популяцию новорождённых детей, приобретающих иммунитет внутриутробно.

Достоинства и недостатки. Плюсом популяционных SIR–моделей является простота в построении и использовании, возможность аналитического исследования, лёгкость настройки на реальные данные. Ограничением подхода является значительное усложнение математического описания моделей при учёте таких факторов, как существенная неоднородность популяции, нетривиальная схема передачи инфекции и пр. В детерминированных популяционных моделях не может быть учтён фактор случайности в распространении заболеваний, особенно значимый в малых популяциях и при небольшом числе инфицированных, например, в начальной фазе распространения заболевания. Кроме того, в популяционных моделях невозможен учёт особенностей отдельных индивидов, что усложняет или делает невозможным их использование для решения ряда задач, относящихся к эпидемиологии.

В качестве примера SIR–модели в непрерывном времени можно привести классическую модель Кермака–Маккендрика.

Таблица 1.1. Переменные и параметры модели

Символ	Значение
$S(t)$	численность восприимчивых индивидов в момент времени t
$I(t)$	численность инфицированных индивидов в момент времени t
$R(t)$	численность переболевших индивидов в момент времени t
β	коэффициент интенсивности контактов индивидов с последующим инфицированием
ν	коэффициент интенсивности выздоровления инфицированных индивидов

Система уравнений модели выглядит следующим образом:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS,$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \nu I,$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I,$$

$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0.$$

Из системы уравнений видно, что численность популяции считается постоянной:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0.$$

Таким образом, в модели не учитываются демографические процессы, такие как рождаемость, смертность и миграция индивидов. Это упрощение корректно в силу того, что моделируемая эпидемия предполагается быстротекущей по сравнению со временем жизни индивидов. В модели Кермака–Маккендрика количество вновь инфицированных в популяции подчиняется «закону действующих масс»: оно прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных. Интенсивность инфицирования восприимчивых, называемая также силой инфекции, имеет следующий вид:

$$F = \beta I.$$

В ряде случаев при моделировании эпидемий более подходящим является предположение, что сила инфекции зависит не от абсолютного количества инфицированных в популяции, а от относительного, т.е.

$$F = \beta \frac{I}{N},$$

где $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ – общая численность популяции в момент времени t .

Ход работы

- Выбрать инфекционное заболевание и найти информацию о ходе его протекания (наличие инкубационного периода, приобретаемого иммунитета, характерные длительности стадий заболевания);
- Подобрать детерминированную модель соответствующего типа, подходящую под выбранное заболевание;
- Сформулировать модель применительно к заболеванию и построить оценки на её параметры;
- Реализовать численный алгоритм для нахождения решений модели на одном из языков программирования высокого уровня по выбору студента (C++, C#, R, Python).

Вопросы

1. Детерминированные модели динамики заболеваний.
2. Классификация SIR–моделей.
3. Закон действующих масс.

Литература

1. Kermack W. O., McKendrick, A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics // Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. A. 1927. No. 115. P. 700–721.
2. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. М.: Мир, 2004. 784 с.
3. Братусь А. С., Новожилов А. С., Платонов А. П. Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит, 2010. 400 с.

Лабораторная работа № 3

Вероятностные популяционные модели

Цель работы

Целью данной работы является получение студентом информации о структуре вероятностных популяционных моделей динамики заболеваний с дискретным и непрерывным временем, а также способах их применения для задач математической эпидемиологии.

Краткие теоретические сведения

Типология: стохастические, популяционные, аналитические или имитационные, непространственные или пространственные, время непрерывное или дискретное.

Назначение: моделирование распространения заболеваний в однородных или слабо структурированных популяциях с произвольным количеством индивидов, особенно полезны для моделирования эпидемий в популяциях малых численностей и/или начальных стадий эпидемий с малым числом инфицированных.

Целевые показатели: аналогично детерминированным популяционным моделям

Структура. Общая идея построения стохастических популяционных SIR-моделей и их обобщений аналогична их детерминированным аналогам: популяция рассматривается как совокупность групп, внутри каждой из которых индивиды считаются неразличимыми между собой. Различие проявляется в описании законов перехода индивидов между группами. В качестве математического аппарата применяются системы стохастических разностных уравнений, цепи Маркова, случайные процессы в дискретном и непрерывном времени (процессы Гальтона–Ватсона, процессы рождения и гибели и пр.).

Достоинства и недостатки. В отличие от детерминированных SIR-моделей, в стохастических имитационных моделях корректно учитывается фактор случайности. В то же время стохастические популяционные модели сложнее для аналитического исследования по сравнению с аналогичными детерминированными. Полноценное аналитическое исследование возможно лишь для некоторых простых типов моделей, в общем же случае для оценки динамики численностей групп обычно прибегают к имитационному моделированию с помощью методов Монте–Карло. Имитационные модели на базе SIR-моделей обладают высокой производительностью, в результате чего они до сих пор широко применяются в программных комплексах.

Варианты моделей

Модель распространения лихорадки Эбола

В работе (Lekone, 2006) приводится стохастическая SEIR–модель с дискретным временем следующего вида:

$$S(t+h) = S(t) - B(t),$$

$$E(t+h) - E(t) + B(t) - C(t),$$

$$I(t+h) = I(t) + C(t) - D(t),$$

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N,$$

где h – шаг по времени (в модели взят за один день), $B(t) \sim \text{Bin}(S(t), P(t))$ – количество восприимчивых индивидов, инфицированных за промежуток времени $(t; t+h]$, $C(t) \sim \text{Bin}(E(t), p_C)$ – количество индивидов, перешедших в активную фазу заболевания за промежуток времени $(t; t+h]$, $D(t) \sim \text{Bin}(I(t), p_R)$ – количество индивидов, удалённых из популяции (вследствие выздоровления или гибели). Вероятности, являющиеся параметрами распределений приведённых трёх случайных величин, имеют следующие формулы:

$$P(t) = 1 - \exp\left(-\frac{\beta(t)}{N} h I(t)\right), p_C = 1 - \exp(-gh), p_R = 1 - \exp(-\gamma h),$$

где параметры $\beta(t)$, $1/g$ и $1/\gamma$ – коэффициент интенсивности передачи инфекции, средняя продолжительность инкубационного периода и средняя продолжительность периода инфекционности соответственно. Описанная модель настраивалась на данные по эпидемии лихорадки Эбола в Демократической республике Конго в 1995 году.

Модель распространения ВИЧ с учётом социальной адаптации населения

Население некоторого региона делится на восемь групп индивидов, отличающихся степенью социальной адаптации, а также наличием или отсутствием заражения ВИЧ–инфекцией. Выделяются следующие группы индивидов:

A_1 — социально адаптированные, восприимчивые к ВИЧ;

A_2 — восприимчивые с высоким риском развития патологии;

A_3 — восприимчивые с установленным хроническим алкоголизмом;

A_4 — восприимчивые с установленной наркотической зависимостью;

A_5 — социально адаптированные, инфицированные ВИЧ;

A_6 — инфицированные с высоким риском развития патологии;

A_7 — инфицированные с установленным хроническим алкоголизмом;

A_8 — инфицированные с установленной наркотической зависимостью.

Единица времени принята равной одним суткам.

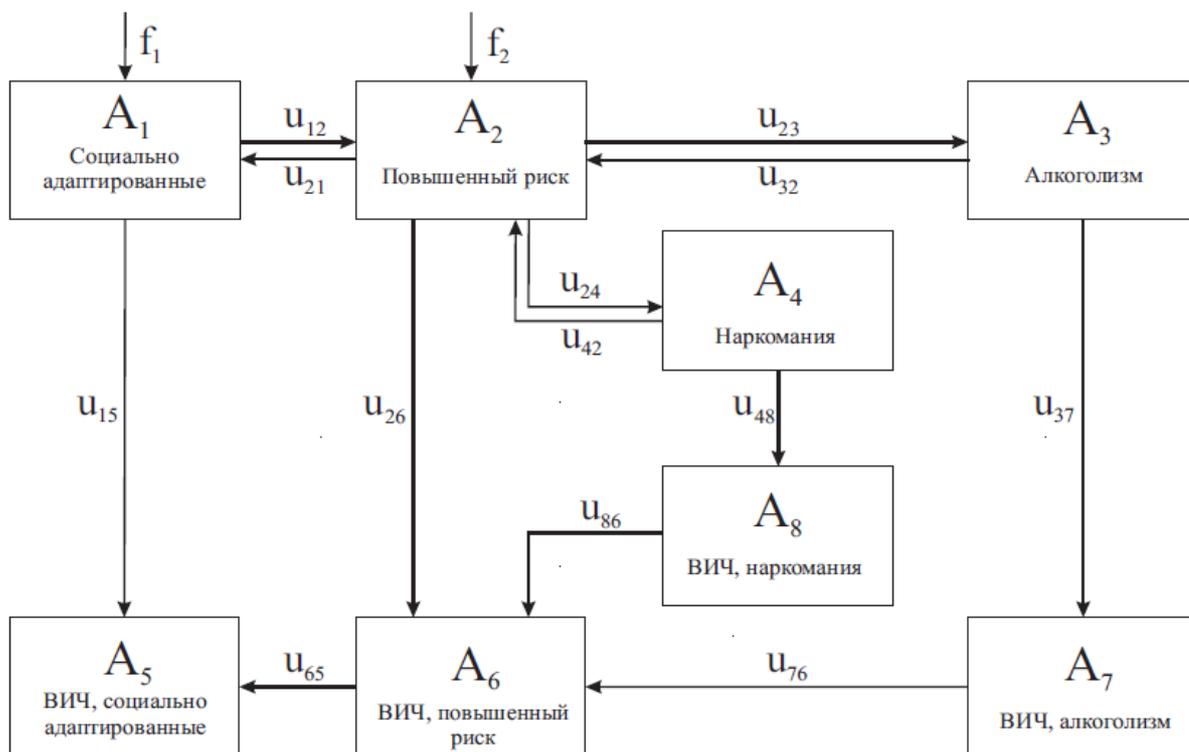


Рисунок 3.1 – Схема стохастической модели ВИЧ

Система стохастических разностных уравнений имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 x_1(t) &= \hat{x}_1(t) - u_{12}(t) - u_{15}(t) + u_{21}(t) + f_1(t), \\
 x_2(t) &= \hat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t) - u_{26}(t) + u_{12}(t) + u_{32}(t) + u_{42}(t) + f_2(t), \\
 x_3(t) &= \hat{x}_3(t) - u_{32}(t) - u_{37}(t) + u_{23}(t), \\
 x_4(t) &= \hat{x}_4(t) - u_{42}(t) - u_{48}(t) + u_{24}(t), \\
 x_5(t) &= \hat{x}_5(t) + u_{15}(t) + u_{65}(t), \\
 x_6(t) &= \hat{x}_6(t) - u_{65}(t) + u_{26}(t) + u_{76}(t) + u_{86}(t), \\
 x_7(t) &= \hat{x}_7(t) - u_{76}(t) + u_{37}(t), \\
 x_8(t) &= \hat{x}_8(t) - u_{86}(t) + u_{48}(t), \\
 x_i(0) &= x_i^{(0)}, \quad i = 1, 2, \dots, 8; \quad t = 1, 2, \dots, T.
 \end{aligned}$$

где $x_i(t)$ – численность индивидов группы A_i в момент времени $t = 0, 1, 2, \dots$

Слагаемые $f_i(t) \geq 0, i = 1, 2$, отражают приток населения в соответствующие группы за промежуток времени $(t-1; t]$ и представляют собой некоторые случайные процессы с заданными вероятностными характеристиками. Случайные величины $\hat{x}_j(t)$ означают количество индивидов группы A_j , доживших от момента времени $t-1$ до момента времени t ; случайные величины $u_{jk}(t)$ описывают количество индивидов, переходящих из группы A_j в группу A_k в течение промежутка времени $(t-1; t]$. Законы распределения этих величин

задаются следующим образом. Указанные случайные величины имеют биномиальные и мультиномиальные законы распределения с вероятностями, являющимися константами или функциями от параметров модели. Количество вновь инфицированных из групп A_1, \dots, A_4 на каждом отдельном промежутке времени (величины $u_{15}(t)$, $u_{26}(t)$, $u_{37}(t)$ и $u_{48}(t)$) задаются сходным образом через биномиальное распределение.

Для примера приведём выражение для количества вновь заражённых социально адаптированных индивидов: $u_{15}(t) \sim \text{Bin}(\hat{x}_1(t) - u_{12}(t), \mu_{15}(t))$, где

$\mu_{15}(t) = 1 - \prod_{j=5}^8 (1 - r_{1j})^{\hat{x}_j(t)}$ означает вероятность инфицирования индивида группы A_1 за счёт контактов с индивидами групп A_5, A_6, A_7, A_8 . Константа r_{1j} задаёт вероятность контакта одного индивида группы A_1 с одним индивидом группы A_j за промежутков времени $(t-1; t]$, $0 \leq r_{1j} < 1, j = 5, \dots, 8$.

Вектор начальных численностей $(x_1^{(0)}, \dots, x_8^{(0)})$ имеет неотрицательные компоненты и описывается некоторым заданным законом распределения.

Из указанной системы уравнений, задающей модель, была получена детерминированная система верхних оценок на математические ожидания численностей групп в популяции. С помощью этой вспомогательной системы было сформулировано достаточное условие затухания инфекции в популяции, выполнение условия было проиллюстрировано с помощью численных экспериментов на основе методов Монте–Карло (Pertsev, Leonenko, 2012).

Ход работы

- Взяв за основу детерминистскую модель распространения заболевания, реализованную на предыдущей лабораторной работе, придумать вероятностную постановку модели для случая с дискретным и непрерывным временем.
- На основе сформулированных моделей реализовать численные алгоритмы имитационного моделирования на одном из языков программирования высокого уровня для дискретного и непрерывного варианта.
- Запустить 100 реализаций каждой модели с разными начальными значениями датчика псевдослучайных чисел, согласовав значения параметров моделей с детерминистской моделью из предыдущей лабораторной работы.
- Найти оценки доверительных интервалов для математических ожиданий численностей групп населения.

- Сравнить полученные оценки с решением исходной детерминистской модели. Сделать выводы о том, какая из трёх моделей является наиболее подходящей для данной задачи.

Вопросы

1. Вероятностные модели и способы их задания.
2. Достоинства и недостатки вероятностных моделей.
3. Примеры вероятностных моделей.

Литература

1. Lekone P. E., Finkenstädt B. F. Statistical Inference in a Stochastic Epidemic SEIR Model with Control Intervention: Ebola as a Case Study // *Biometrics*. 2006. Vol. 62. P. 1170–1177.
2. Pertsev N. V., Leonenko V. N. Discrete stochastic model of HIV infection spread within a heterogeneous population // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, 27:5 (2012), 459–477.
3. Keeling, M.J. and Rohani, P. (2007) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press

Лабораторная работа № 4

Имитационные модели с пространственной структурой

Цель работы

Целью данной работы является получение студентом навыков построения имитационных моделей, учитывающих пространственную неоднородность популяции, и использование их для решения задач эпидемиологии.

Краткие теоретические сведения

Типология: детерминированные (в редких случаях) или стохастические, популяционные или индивидуум–ориентированные, имитационные, пространственные; время, как правило, дискретное.

Назначение: моделирование распространения заболеваний в существенно неоднородных популяциях, воспроизведение и прогнозирование эпидемических процессов при наличии пространственных данных по популяциям, выявление эффектов популяционной структуры на протекание эпидемии, выявление "ядерных групп" — лиц, имеющих наибольшее влияние на распространение эпидемии (для сетевых моделей)

Целевые показатели: показатели, аналогичные популяционным моделям; пространственное распределение инфицированных индивидов по времени.

Структура моделей. В ряде задач математической эпидемиологии возникает необходимость учёта географической и социальной неоднородности популяции, которая не может быть описана популяционными моделями. В этом случае применяются имитационные модели, включающие в себя пространственные структуры. В зависимости от типа доступных пространственных данных и решаемого класса задач, могут быть использованы метапопуляционные модели, клеточные автоматы, сетевые модели либо модели с привлечением географических информационных систем. В первых трёх случаях в модели может рассматриваться не пространственная близость индивидов популяции, а их близость в социальном отношении (социальные связи).

Метапопуляционные модели

Популярным методом, позволяющим моделировать пространственное распространение заболеваний между различными регионами, при этом не слишком далеко уходя от структуры классической SIR–модели, является метапопуляционный подход. Идея заключается в том, что вместо одной популяции рассматривается совокупность популяций, между которыми возможна миграция индивидов. Внутри каждой популяции распространение инфекции описывается SIR–моделью. Как правило, структура всех

рассматриваемых популяций и соответствующих им SIR–моделей совпадает, в то время как значения конкретных параметров, задающих демографические и эпидемиологические процессы в популяциях, могут отличаться.

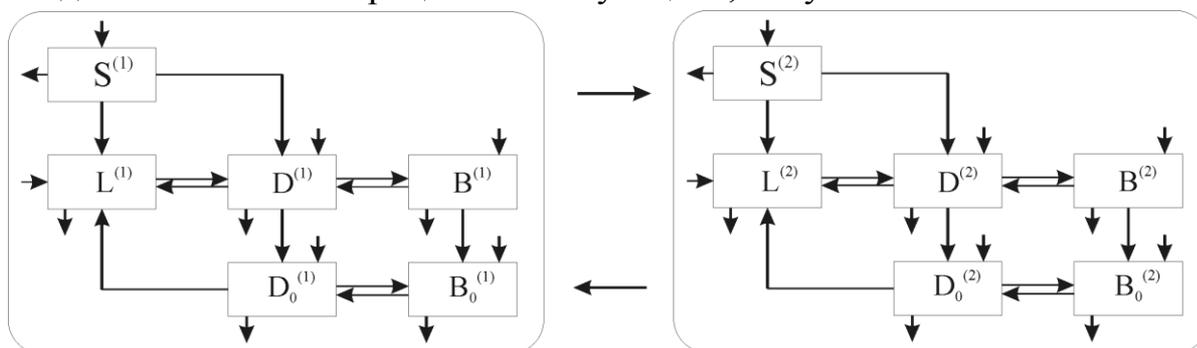


Рисунок 4.1 – Схема обобщения модели распространения туберкулёза (Pertsev, Leonenko, 2009) на основе метапопуляционного подхода

Клеточные автоматы

Первые имитационные модели в качестве пространственной структуры использовали клеточные автоматы. В простейшем случае клеточный автомат — это прямоугольная двумерная решётка, каждый узел которой в фиксированный момент времени находится в одном из конечного числа состояний (к примеру, для SIR–модели узел представляет собой индивида в состоянии «восприимчивый», «инфицированный» или «переболевший»). Как правило, индивиды полностью отождествляются с узлом, который они занимают. В случае, если индивиды перемещаются по сетке, полученную модель правильнее относить к более общему классу — классу сетевых моделей, о котором речь пойдёт далее.

В клеточном автомате принимается некоторая схема соседства, согласно которой определяются узлы, смежные с данным — его «соседи» — четыре соседа, восемь соседей или, при более сложных схемах соседства, произвольное число. Иногда для имитации «дальних» контактов (к примеру, случайных встреч незнакомых людей в общественных местах) считается, что в каждый фиксированный момент времени помимо узлов, смежных с данным в пространственной решётке, соседями рассматриваемого узла являются несколько произвольно выбранных во всей решётке узлов.

Время в клеточных автоматах дискретное, на каждом шаге все состояния узлов решётки меняются в соответствии с выбранным правилом перехода, являющимся функцией от состояний соседей фиксированного узла. Если правило перехода детерминированное (например, если больше половины соседей индивида инфицированы, то он тоже становится инфицированным), то клеточный автомат называется детерминированным. Если же это правило имеет вероятностный характер (например, индивид, имеющий хотя бы одного

инфицированного соседа, становится инфицированным с вероятностью p), то автомат называется вероятностным (стохастическим).

Поскольку подход с использованием клеточных автоматов является достаточно общим, соответствующие имитационные модели могут применяться для решения большого круга задач математической эпидемиологии.

Сетевые модели

Более гибким способом моделирования пространственной неоднородности является использование сетей. Аналогично клеточным автоматам, в классических сетевых моделях распространения инфекций индивиды обозначаются узлами, при этом каждый индивид может иметь произвольное количество связей с другими индивидами (социальных либо пространственных). Эти связи обозначаются дугами. Различают статические сети, в которых количество узлов и связи между ними неизменны, и динамические, в которых они могут меняться с некоторым шагом по времени. Если узлы сети, помимо состояния, связанного с заболеваемостью («восприимчивый», «инфицированный» или «переболевший»), имеют набор параметров, то сетевая модель становится индивидуум–ориентированной.

Достоинства и недостатки. Одним из главных плюсов простых имитационных пространственных моделей является возможность их использования для построения простых моделей пространственно неоднородных популяций, не требующих большого количества входных данных. Минусом является недостаточная реалистичность моделирования пространственных отношений из-за применения регулярной пространственной структуры.

Достоинством сетевых моделей является их гибкость, позволяющая наиболее полно отражать все аспекты распространения заболеваний, связанные с пространственной неоднородностью популяции. В частности, в отличие от клеточных автоматов, они позволяют моделировать такие важные явления, как кластеризацию популяции (наличие групп с высокой связностью узлов друг с другом), «суперраспространителей» (индивидов, имеющих наибольшее количество связей, заражение которых влечёт быстрое распространение инфекции) и пр. В связи с этим с помощью сетевых моделей возможно изучение некоторых нетривиальных режимов распространения эпидемий, не воспроизводимых популяционными моделями и клеточными автоматами. Минусом является повышение сложности модели, что требует дополнительных данных для проведения вычислительных экспериментов.

Ход работы

- Взяв вероятностную модель с дискретным или непрерывным временем из прошлой лабораторной работы, рассмотреть неучтённые факторы пространственной неоднородности, которые могут изменять динамику заболевания.
- Предложить постановку пространственно неоднородной модели на базе уже реализованной вероятностной с использованием метапопуляций, клеточных автоматов или сетей. Аргументировать свой выбор математического аппарата.
- Реализовать имитационный алгоритм для сформулированной пространственной модели на одном из языков программирования высокого уровня.
- Продемонстрировать результаты вычислений при помощи пространственной модели по сравнению с исходной неоднородной и объяснить их.

Вопросы

1. Необходимость учёта пространственной неоднородности.
2. Метапопуляционные модели.
3. Клеточные автоматы и сетевые модели.

Литература

1. Pertsev N.V., Leonenko V.N. Stochastic individual-based model of spread of tuberculosis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2009, V.24. № 4. P. 341–360.
2. Bansal S., Grenfell B., Meyers L. A. When individual behaviour matters: homogeneous and network models in epidemiology // J. R. Soc. Interface. 2007. Vol. 4, No. 16. P. 879–891.
3. Conner M. M., Gross J. E., Cross P. C., Ebinger M. R., Gillies R. R., Samuel M. D., Miller M. W. Scale-dependent approaches to modeling spatial epidemiology of chronic wasting disease. Special Report. Utah Division of Wildlife Resources, 2007. [Электронный ресурс].

Лабораторная работа № 5

Индивидуум–ориентированные и мультиагентные методы моделирования

Цель работы

Целью данной работы является получение студентом информации о целесообразности применения индивидуум–ориентированных моделей для решения задач математической эпидемиологии, а также навыков их построения.

Краткие теоретические сведения

Типология: стохастические, индивидуум–ориентированные, имитационные, непространственные или пространственные; как правило, в дискретном времени.

Назначение: целесообразно применение в случаях, когда

- характеристики отдельных индивидов, влияющие на протекание эпидемии в популяции, в значительной степени неоднородны;
- взаимодействия между индивидами имеют неоднородный характер и приводят к значительному отклонению агрегированных показателей от предсказываемых значений;
- усреднённые значения некорректно описывают общую картину, исключительные или редкие события оказывают большое влияние на динамику системы (например, редкая инфекция приводит к эпидемии)

Построенные модели позволяют производить детальное прогнозирование распространения заболевания в высокоструктурированной популяции.

Целевые показатели: зависят от структуры модели. В общем случае отображают динамику изменения структуры популяции и численностей групп неинфицированных и инфицированных индивидов по времени. Существуют широкие возможности для получения выходных данных любого требуемого формата.

Структура. В рамках индивидуум–ориентированного подхода каждый индивид наделяется набором параметров, описывающих его внутренние особенности, пространственное расположение, социальный статус и показатели, связанные с протеканием заболевания. Часто индивидуум–ориентированные модели строятся на основе пространственных структур, но в общем случае они могут и отсутствовать.

Среди индивидуум–ориентированных моделей выделяется подкласс, включающий в себя так называемые мультиагентные модели. Принадлежность индивидуум–ориентированной модели к классу мультиагентных, как правило, определяется тем, что индивиды в них моделируются как независимые

сущности с определённым шаблоном поведения. В результате действий отдельных агентов, направленных на достижение индивидуальных целей, у системы наблюдаются некоторые свойства, не присущие её отдельным элементам.

Следует отметить, что в ряде работ модели называются «индивидуум–ориентированными» или даже «мультиагентными» в случае, если в моделях происходит обращение к индивидам как к отдельным сущностям (в отличие от классических популяционных моделей, которые манипулируют численностями групп индивидов), при этом сами индивиды могут быть не отличимыми друг от друга.

Достоинства и недостатки. Бесспорным достоинством индивидуум–ориентированного подхода является возможность сколь угодно детального описания свойств индивидов, влияющих на распространение болезни в популяции. Благодаря этому индивидуум–ориентированные модели позволяют задавать процессы в неоднородных популяциях с наиболее высокой степенью достоверности. Вместе с тем, многопараметрическое описание индивидов приводит к необходимости в детальных данных для калибровки моделей и значительных вычислительных ресурсах для проведения экспериментов. Кроме того, переусложнённые модели неудобны в обращении и результаты их работы сложно интерпретировать. По этим причинам важно найти удачный компромисс между реалистичностью разрабатываемых моделей и их наглядностью.

Ход работы

- Взяв одну из моделей из прошлых лабораторных работ, рассмотреть факторы неоднородности на уровне индивидов, учёт которых может потенциально увеличить эффективность применения модели. Аргументировать свою точку зрения.
- Предложить постановку индивидуум–ориентированной (мультиагентной) модели.
- Реализовать имитационный алгоритм для сформулированной модели.
- Произвести калибровку модели на данные. При необходимости найти дополнительные массивы входных данных для калибровки новых параметров.
- Оценить трудоёмкость калибровки индивидуум–ориентированной модели по сравнению с исходной.
- Сделать выводы о целесообразности использования индивидуум–ориентированного (мультиагентного) подхода для решения данной задачи.

Вопросы

1. Индивидуум–ориентированные модели.
2. Мультиагентные модели и их отличие от индивидуум–ориентированных.
3. Целесообразность применения мультиагентных моделей для решения конкретных классов задач.

Литература

1. Bonabeau, E. Agent–based modeling: methods and techniques for simulating human systems // Proceedings from the National Academy of Sciences. 2002. Vol. 99. P. 7280–7287.
2. Sahneh, F.D. , Scoglio, C., Van Mieghem, P. Generalized epidemic mean–field model for spreading processes over multilayer complex networks // IEEE/ACM Transactions on Networking, Vol. 21, Issue 5, 2013, P. 1609–1620.
3. Watts D. J., Muhamad R., Medina D. C., Dodds P. S. Multiscale, resurgent epidemics in a hierarchical metapopulation model // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005. Vol. 102, No. 32. P. 11157–11162.
4. GLEAMviz [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gleamviz.org/model/>

Лабораторная работа № 6

Многокомпонентные модели

Цель работы

Целью данной работы является получение студентом практических навыков комбинирования нескольких модельных подходов и обоснования выбора компонент в рамках решения конкретной задачи математической эпидемиологии.

Краткие теоретические сведения

Типология: всевозможные вариации вышеуказанных подходов

Назначение: аналогично индивидуум–ориентированным моделям

Целевые показатели: зависят от структуры модели

Структура моделей. Перспективным направлением на сегодняшний день является использование для решения задач эпидемиологии многокомпонентных систем имитационного моделирования. В этих системах распространение заболеваний задаётся комплексом взаимодействующих между собой моделей, реализованных на основе разных модельных подходов и отвечающих за разные процессы, происходящие в рассматриваемой системе (например, передвижение индивидов и контакты между ними, протекание заболевания у конкретного индивида, работа системы здравоохранения по выявлению и лечению индивидов). В случае необходимости модельное описание любого из процессов может быть заменено другим без необходимости перестроения всей системы.

Универсальность многокомпонентной системы может быть расширена многими способами. Например, во многокомпонентной индивидуум–ориентированной модели BioWar, предназначенной для имитации распространения эпидемии в городских условиях в результате биологической атаки (Carley et al., 2004), существует возможность моделирования динамики большого количества различных заболеваний (в том числе их одновременное распространение в популяции). В программном продукте FLAME, Flexible Agent–based Modelling Environment (Coakley et al., 2007), реализована поддержка метаязыка для описания моделируемых систем, что позволяет изменять модельное описание рассматриваемой популяции и распространяющейся в ней болезни в широких пределах.

Достоинства и недостатки. Детальные многокомпонентные модели, предназначенные для учёта большого количества взаимодействующих факторов, могут демонстрировать высокую степень реалистичности при сохранении гибкости настройки в зависимости от поставленных задач (эта

гибкость достигается за счёт многокомпонентности). Обратной стороной является понижение быстродействия, связанное, в том числе, с необходимостью обмена информацией между компонентами. Так, например, упомянутая выше многокомпонентная модель BioWar коллектива авторов из университета Карнеги Меллон требует для настройки своих подмоделей 40 входных файлов с параметрами и затрачивает четыре с половиной часа на проведение вычислительного эксперимента с популяцией из 275.000 индивидов.

Варианты моделей

В работе (Леоненко, Перцев, 2011) предлагается многокомпонентная индивидуум–ориентированная модель выявления индивидов, предрасположенных к колоректальному раку, в которой совмещается популяционное описание динамики численностей индивидов с дискретно–событийной моделью протекания заболевания у больных индивидов и индивидов в состоянии ремиссии. Модели подобного типа могут строиться на основе стохастических популяционных моделей в случае, когда неоднородность индивидов относительно протекания заболевания оказывает эффект на динамику эпидемии в популяции. Основные предположения модели заключаются в следующем.

- Рассматривается стохастическая популяционная модель, в которой популяция определяется совокупностью n групп: $C = \{A_1, \dots, A_n\}$.
- Выделяется множество групп больных индивидов и/или индивидов в состоянии ремиссии, $F = \{A_{m+1}, \dots, A_n\}, m \leq n$. Внутри этих групп индивиды $x \in H, H \in F$ отличаются друг от друга значениями непрерывного параметра $\Delta_x(t)$.
- Указанный параметр отражает меру воздействия на индивида некоторого изучаемого вредоносного фактора, связанного с протеканием заболевания или предваряющего его (в приложении к колоректальному раку это полипы на внутренней стенке толстой кишки, которые могут переродиться в злокачественное образование), он выражается в условных безразмерных единицах или конкретных физических величинах (например, размер злокачественного образования или степень поражения внутренних органов).
- Значение параметра оказывает влияние на вероятности событий, происходящих с индивидом (например, вероятность его гибели или выявления заболевания при медицинском осмотре).
- Изменение параметра $\Delta_x(t)$ по времени у каждого индивида происходит согласно некоторому заданному детерминированному или случайному

закону и задаётся в рамках дискретно–событийной модели развития и выявления заболевания.

- Состояниями индивида в дискретно–событийной модели является его принадлежность той или иной группе из совокупности F , событиями — переход между группами или гибель. Условием выхода из модели является гибель или переход в одну из групп совокупности C/F .
- Динамика численностей групп совокупности C/F по–прежнему описывается стохастической популяционной моделью.

Описанный подход позволяет отражать особенности протекания заболевания у каждого индивида с нужной степенью детализации, при этом быстродействие моделирующих программ является достаточным для проведения вычислительных экспериментов на персональных ЭВМ. Модель, построенная на основе подхода, использовалась для сравнения эффективности двух методов колоноскопии индивидов: фиброколоноскопия (ФКС) и виртуальная колоноскопия (ВКС) для предотвращения заболеваемости населения колоректальным раком. В работе было показано преимущество массового обследования с использованием ВКС в средне– и долгосрочном периоде.

Многокомпонентная модель, построенная по аналогичному принципу, также применялась авторами для моделирования распространения туберкулёза (Pertsev, Leonenko, 2009).

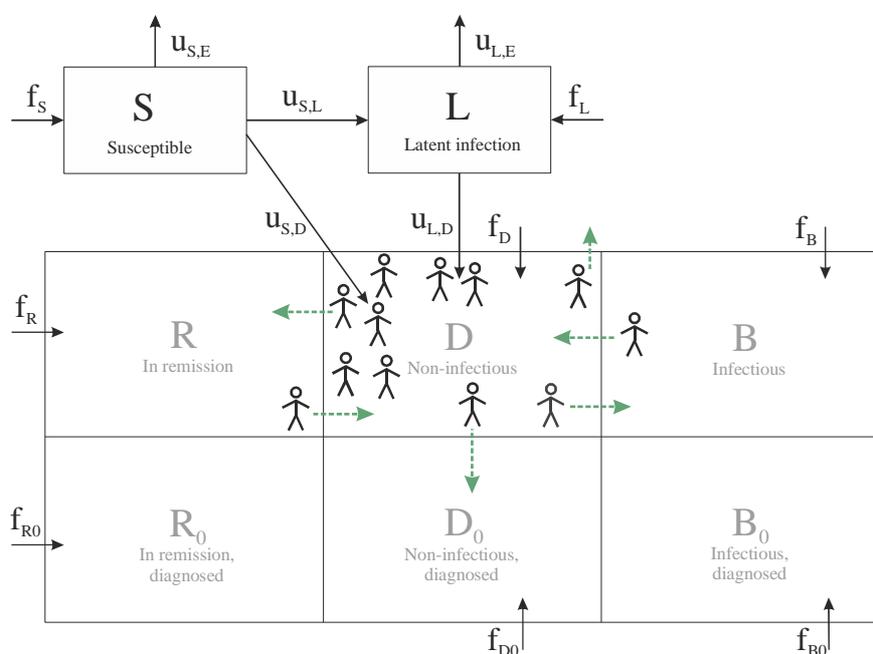


Рисунок 6.1 – Структура многокомпонентной модели на примере модели распространения туберкулёза (Pertsev, Leonenko, 2009)

Ход работы

- Проанализировать индивидуум–ориентированную модель, созданную в рамках предыдущей лабораторной работы, и представить вариант её декомпозиции на несколько компонент.
- Определить, какие из модельных компонент могут быть упрощены путём отказа от индивидуальных параметров.
- Произвести упрощение выбранных компонент и реализовать численно соответствующую многокомпонентную модель.
- Сравнить полученную модель с исходной по следующим параметрам:
 - количество параметров для калибровки;
 - быстродействие;
 - номенклатура выходных данных и степень их детализации.

Вопросы

1. Многокомпонентные модели и их типы.
2. Примеры многокомпонентных моделей.

Литература

1. Carley K. M., Altman N., Kaminsky B., Nave D., Yahja A. BioWar: A City–Scale Multi–Agent Network Model of Weaponized Biological Attacks (2004). CASOS Technical Report [Электронный ресурс]. URL: http://www.casos.cs.cmu.edu/publications/papers/carley_2004_biowarcityscale.pdf
2. Coakley S. Formal Software Architecture for Agent–Based Modelling in Biology // Ph. D. thesis. Department of Computer Science, University of Sheffield, UK, 2007.
3. Леоненко В. Н., Перцев Н. В. Анализ эффективности программ выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному раку, на основе имитационного моделирования // Электронное научное периодическое издание «Управление большими системами». Сборник трудов ИПУ РАН. 2011. № 35. С. 207–236.
4. Pertsev N.V., Leonenko V.N. Stochastic individual–based model of spread of tuberculosis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2009, V.24. № 4. P. 341–360.

Лабораторная работа № 7

Уменьшение потерь от инфекционных заболеваний

Цель работы

Целью данной работы является получение информации о типах выходных данных моделей, используемых для оценки эффективности мер сдерживания и контроля инфекционных заболеваний, а также о внедрении процедур управления в математические модели, отражающих различные способы контроля.

Краткие теоретические сведения

Математические модели динамики инфекций, откалиброванные на данные, могут быть затем использованы для решения ряда задач. Среди них:

- Задачи исследования эпидемиологических процессов. Динамика выходных данных математической модели, построенной на основе ряда принятых гипотез, сравнивается с реальными данными, и в результате делается вывод о корректности и некорректности гипотез. Результаты могут быть использованы эпидемиологами для изучения свойств распространения и протекания инфекций (например, проверка гипотез о характере противогриппозного иммунитета (Иванников, 1983)).
- Задачи прогнозирования динамики заболеваний. Оценка будущего количества заболевших, времени достижения максимального количества заболевших и их числа. Результаты могут быть использованы органами здравоохранения для планирования мер снижения ущерба от будущей вспышки заболевания (расчёт необходимого количества вакцин, числа койко–мест в больницах и пр.)
- Задачи сравнения эффективности контрольных мер. В математическую модель добавляются управляющие переменные, призванные отражать роль различных мер сдерживания заболеваний – например, внедрение карантинных мер, улучшение способов выявления больных, их лечения. Оценка эффективности мер может оцениваться как с использованием непосредственных выходных данных модели (количество заболевших), так и с помощью производных величин (например, ПППЖ – показатель потерянных лет потенциальной жизни от инфекционного заболевания, затраты на одного вылеченного больного и пр.)

Решение указанных типов задач служит цели уменьшения всевозможных потерь (экономических, социальных) от инфекционных заболеваний.

Ход работы

- Выбрав одну из реализованных ранее моделей, сформулировать способ её использования, призванный снизить ущерб от рассматриваемого заболевания.
- Указать предполагаемую управляющую переменную (переменные) в рамках модели.
- Произвести расчеты с тремя наборами значений управляющих переменных (исходный, контрольная мера 1, контрольная мера 2). Сравнить результаты.
- Проинтерпретировать результаты экспериментов с точки зрения поставленной задачи снижения ущерба.

Вопросы

1. Задачи исследования эпидемиологических процессов.
2. Задачи прогнозирования динамики заболеваний.
3. Задачи сравнения эффективности контрольных мер.
4. Управляющие переменные и выходные данные модели.

Литература

1. Иванников Ю. Г., Исмагулов А. Т. Эпидемиология гриппа. Алма-Ата: Казахстан, 1983.
2. Ferguson, N.M., Cummings, D.A., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S. and Burke, D.S., 2005. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437(7056), p.209.
3. Yang, W., Olson, D.R. and Shaman, J., 2016. Forecasting influenza outbreaks in boroughs and neighborhoods of New York City. *PLoS computational biology*, 12(11), p.e1005201.

Лабораторная работа № 8

Современные проблемы математической эпидемиологии

Цель работы

Целью данной работы является обобщение полученных в процессе прохождения курса знаний путём обсуждения современных проблем математической эпидемиологии.

Краткие теоретические сведения

Современными исследователями выделяется ряд актуальных проблем математической эпидемиологии. В список входят как задачи эпидемиологии, для решения которых представляется эффективным использовать математическое моделирование, так и собственно проблемы применения математических методов. Рассмотрим несколько примеров.

Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний

Рак обычно классифицируют как неинфекционное заболевание, но существуют многочисленные исключения, например, трансмиссивная венерическая опухоль собак, лицевая опухоль тасманийского дьявола, гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени). Кроме того, некоторые инфекционные заболевания значительно повышают риск развития неинфекционных заболеваний. Например, один из ретровирусов способен вызвать рак легких у овец и коз. Была установлена взаимосвязь вируса папилломы человека (ВПЧ) и рака шейки матки, что было использовано при разработке детерминистской модели передачи ВПЧ.

Взаимосвязь между передающимся агентом и неинфекционным заболеванием может быть более тонкой, чем кажется. Например, доказана связь между приёмом антибиотиков и раком молочной железы, а у людей, подверженных в детстве инфекционным заболеваниям, могут впоследствии развиться воспалительные заболевания кишечника и астма. Появляется всё больше исследований, доказывающих роль бактериальной микрофлоры в образовании раковых клеток. Для того чтобы лучше понять, какое влияние оказывают инфекционные заболевания на появление других болезней, необходимо разработать новый класс моделей, описывающих подобное взаимодействие.

Моделирование суперинфекции

Суперинфекция возникает, когда инфицированный индивид заражается вторично возбудителем инфекции – тем же самым или другим. Большинство моделей не включают в себя возможность суперинфекции, потому что её введение увеличивает сложность модели. При отсутствии вторичного

заражения развитие инфекции может рассматриваться как независимый процесс, происходящий внутри носителя. Тогда все события, связанные с протеканием инфекции внутри носителя, зависят исключительно от времени, прошедшего после инфицирования. Этот подход приводит к определению базового числа репродукции R_0 . Если избавиться от предположения об отсутствии суперинфекции, то вся модельная концепция перестаёт быть справедливой. Тем не менее, нельзя игнорировать тот факт, что суперинфекция существует и является важным аспектом распространения таких заболеваний, как ВИЧ и туберкулёз.

Предпринятые на настоящий момент попытки моделирования заболеваний с учётом суперинфекции практически всегда опираются на марковский процесс заражения и выздоровления с постоянными интенсивностями, что приводит к нереалистичным экспоненциальным распределениям пребывания индивида в каждом из состояний. Чтобы избежать этой проблемы, разрабатываются отдельные частные модели для конкретного заболевания и механизма суперинфекции. Отсюда возникает проблема обобщения существующих методов математического моделирования на случай суперинфекции и формулировки соответствующего нового определения для базового числа репродукции.

Разработка детерминистских приближений для стохастических моделей

Значимость стохастических эффектов может быть оценена численно с использованием детерминистских уравнений, содержащих моменты соответствующих случайных величин. Нелинейность процессов распространения инфекций приводит к возникновению слагаемых, содержащих несколько моментов разного порядка. Например, нелинейное слагаемое, отвечающее за передачу инфекции в SIR–модели, приводит к уравнениям, которые включают моменты второго порядка:

$$E(SI) = E(S) \cdot E(I) + cov(S, I).$$

В приближении первого порядка, также называемого "mean field model" (модель среднего поля), предполагается, что все ковариации равны нулю. Однако решение соответствующей детерминистской модели не может служить хорошим приближением решения исходной модели в случае, если размер рассматриваемой популяции велик, но конечен. Для получения детерминистских приближений более высоких порядков используются альтернативные методы, такие как multivariate normal closure approximation (MVN), multivariate negative binomial approximation, network moment–closure approximation и другие. Важной задачей является изучение границ применимости этих методов для разных классов задач, а также разработка новых способов получения детерминистских аппроксимаций.

Ход работы

- Найти в открытых научных источниках и рассмотреть одну из проблем математической эпидемиологии.
- Подготовить отчёт и представить его на групповое обсуждение.
- Ответить на вопросы преподавателя и студентов.

Вопросы

1. Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний.
2. Моделирование суперинфекции.
3. Детерминистские приближения стохастических моделей.

Литература

1. Brauer F. Mathematical epidemiology is not an oxymoron. BMC Public Health. 2009 Nov; 9(1):S2.
2. Brauer, Fred, Carlos Castillo–Chavez. Mathematical models in population biology and epidemiology. Vol. 40. New York: Springer, 2012.
3. Roberts M, Andreasen V, Lloyd A, Pellis L. Nine challenges for deterministic epidemic models. Epidemics. 2015 Mar 1; 10:49–53.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
САНКТ–ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, МЕХАНИКИ И ОПТИКИ

Отчет

о выполнении лабораторной работы № X
«Тема работы»

Работу выполнил:
ст. группы <Номер группы> Фамилия И.О.

Работу принял:
Леоненко В.Н.

Санкт–Петербург
201_

Цель работы

Какая цель преследуется при выполнении лабораторной работы (2–3 строки).

Постановка задачи

Задача, которая решается при выполнении этой лабораторной работы (1 абзац на 0.2 – 0.3 стр.).

Краткая теоретическая часть

Краткие сведения о теме дисциплины, по которой выполняется лабораторная работа. Сведения об используемых методах, методиках, алгоритмах: свойства, достоинства, недостатки (не более 1 стр.).

Результаты

Представление результатов (промежуточные и итоговые изображения). Краткое обсуждение результатов (что означают конкретные значения) – 1–3 стр.

Заключение

Что сделано. Какие навыки и умения приобретены. Прогноз возможностей применения навыков и умений, а также полученных результатов (5–10 строк).

Миссия Университета– генерация передовых знаний, внедрение инновационных разработок и подготовка элитных кадров, способных действовать в условиях быстро меняющегося мира и обеспечивать опережающее развитие науки, технологий и других областей для содействия решению актуальных задач.

ИНСТИТУТ ДИЗАЙНА И УРБАНИСТИКИ

<http://idu.ifmo.ru/>

Институт дизайна и урбанистики (ИДУ) — это образовательный и проектно-исследовательский хаб Университета ИТМО, деятельность которого направлена на формирование устойчивых компетенций в сфере технологий производства городской среды обитания, анализа, управления, планирования инфраструктуры современных городов с использованием современных информационных технологий. Для решения этой задачи в рамках структуры Института дизайна и урбанистики объединились лидирующие научно-технологические возможности Университета ИТМО, направленные на формирование образовательных программ и подготовку специалистов, формирующих рынок труда будущего и обладающих компетенциями, необходимыми для преодоления технологических барьеров, новых подходов к городским трансформациям и бизнес-решениям в динамичных условиях городов.

Институт дизайна и урбанистики имеет устойчивую связь с ведущими организациями, занимающимися вопросами городского развития, с органами государственной власти Санкт-Петербурга, международными образовательными и научными организациями, центрами и лабораториями, технологическими компаниями. Институт дизайна и урбанистики является центром компетенций Университета ИТМО по реализации городского проекта «Умный Санкт-Петербург».

Леоненко Василий Николаевич

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Учебно–методическое пособие

В авторской редакции

Редакционно–издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати

Заказ №

Тираж

Отпечатано на ризографе

Редакционно-издательский отдел
Университета ИТМО
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49