

Н. В. Перцев, Б. Ю. Пичугин, «Индивидуум-ориентированная стохастическая модель распространения туберкулеза», Сиб. журн. индустр. матем., 12:2 (2009), 97—110.

Статья поступила: 24.09.2008

---

УДК 519.218.28

Индивидуум-ориентированная  
стохастическая модель распространения туберкулеза  
Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю.<sup>1</sup>

Рассмотрена индивидуум-ориентированная стохастическая модель распространения туберкулеза. Приведена теоретико-вероятностная формализация модели, опирающаяся на характеристики индивидуумов, принадлежащих различным когортам (неинфицированные, инфицированные и заболевшие индивидуумы). Представлены результаты вычислительного эксперимента по подбору параметров модели на основе приближения реальных данных. Исследовано изменение законов распределения численностей указанных когорт в зависимости от вариации параметров модели.

**1. Введение.** Туберкулез органов дыхания (ТБОД) является чрезвычайно опасным заболеванием и служит причиной большого количества смертей. Специфика заболеваемости ТБОД связана с тем, что больные после выздоровления остаются инфицированными, и существует высокий риск повторного развития заболевания. Практически ТБОД сопровождает инфицированного или заболевшего человека на протяжении всей его жизни. Одним из инструментов исследований принципов передачи и развития туберкулеза являются математические модели, описывающие распространение, развитие, лечение и предотвращение туберкулеза (см. обзор [1]). В работе [2] предложена и исследована модель распространения туберкулеза на территории России, записанная в виде системы нелинейных дифференциальных уравнений. Работы [3, 4] посвящены применению этой модели для анализа и обработки данных по конкретным регионам России. В работе [5] построен стохастический аналог дифференциальной модели. Для описания динамики численности населения (с учетом когорт неинфицированных, инфицированных, заболевших людей) и проведения расчетов использован аппарат ветвящихся случайных процессов и численные методы Монте-Карло.

Необходимо отметить, что использование модели [2] имеет некоторые ограничения. Следует учитывать, что численность когорты больных людей может составлять несколько десятков, сотен или тысяч человек, что, как правило, значительно меньше численностей когорт неинфицированных и инфицированных людей. Такое соотношение может создавать проблемы при интерпретации решений детерминированных моделей и требует привлечения целочисленных переменных. В основе модели [5] лежит предположение о том, что распределение продолжительности времени до наступления очередного события описывается экспоненциальным распределением, причем параметры этого распределения задаются из дифференциальной модели. Как известно, экспоненциальное

---

<sup>1</sup>Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 06-01-00127).

распределение не обладает «памятью» и позволяет строить модель, опираясь только на текущие численности указанных когорт населения, выраженные в целых неотрицательных числах. Вместе с тем, результаты работ [3, 4] говорят о существенном расхождении численностей рассматриваемых когорт населения для различных регионов европейской части России, несмотря на их близость по эпидемиологической ситуации. Такое расхождение может быть вызвано особенностями изучаемого заболевания на уровне конкретных регионов, слоев населения и отдельно взятого человека. Поэтому, для более детального описания распространения туберкулеза следует использовать такие важные величины, как возраст человека, продолжительность периода времени, прошедшего после инфицирования, длительность различных стадий заболевания и т.д. Законы распределения этих величин могут отличаться от экспоненциального и включать в себя наборы параметров, имеющих вполне конкретный содержательный смысл. Все это указывает на необходимость развития ранее предложенных моделей и построения индивидуум-ориентированных моделей, которые сочетают в себе элементы детерминированного и стохастического подходов, отражающих динамику численностей когорт в зависимости от характеристик конкретного человека. Один из вариантов стохастической индивидуум-ориентированной модели распространения туберкулеза представлен в [6].

Целью настоящей работы является построение индивидуум-ориентированной стохастической модели, описывающей динамику заболеваемости туберкулезом в рамках базовых предположений [2], и проведение вычислительных экспериментов по исследованию статистических характеристик численностей изучаемых когорт в зависимости от вариации параметров модели.

**2. Описание индивидуум-ориентированной модели.** Пусть  $X$  — это счетное множество всех индивидуумов, которые проживали, проживают или будут проживать в заданном регионе. Будем считать, что множество  $X$  упорядочено и имеет минимальный элемент (можно считать, что  $X$  эквивалентно множеству натуральных чисел). Следуя [2–4], полагаем, что в каждый момент времени  $t \geq 0$  множество  $X$  разбивается на 8 непересекающихся подмножеств (*когорт*)

$$X = U(t) \sqcup S(t) \sqcup L(t) \sqcup D(t) \sqcup B(t) \sqcup D_0(t) \sqcup B_0(t) \sqcup N(t),$$

где символ  $\sqcup$  — обозначает объединение непересекающихся множеств,  $U(t)$  — индивидуумы старше 16 лет, не проживающие в данном регионе в момент  $t$ , но проживавшие в нем до этого момента;

$S(t)$  — восприимчивые вакцинированные индивидуумы старше 16 лет, проживающие в данном регионе в момент  $t$ ;

$L(t)$  — индивидуумы старше 16 лет, несущие латентную инфекцию, но не развившие активных форм болезни, или клинически излеченные от активных форм ТБОД, проживающие в данном регионе в момент  $t$ ;

$D(t)$  — невыявленные больные ТБОД старше 16 лет, находящиеся в активной стадии болезни, но не выделяющие микобактерии туберкулеза, проживающие в данном регионе в момент  $t$ ;

$B(t)$  — невыявленные больные в активной стадии ТБОД старше 16 лет, выделяющие микобактерии туберкулеза, проживающие в данном регионе в момент

$t$ ;

$D_0(t)$  — больные в активной стадии ТБОД старше 16 лет, не выделяющие микобактерии, находящиеся на учете системы противотуберкулезных диспансеров, проживающие в данном регионе в момент  $t$ ;

$B_0(t)$  — больные в активной стадии ТБОД старше 16 лет, выделяющие микобактерии, находящиеся на учете системы противотуберкулезных диспансеров, проживающие в данном регионе в момент  $t$ ;

$N(t)$  — индивидуумы младше 16 лет и индивидуумы, которые не проживают в данном регионе в момент  $t$ , но иммигрируют в него в будущем (то есть после момента  $t$ ).

Примем, что для всех  $t \geq 0$  множества  $U(t)$ ,  $S(t)$ ,  $L(t)$ ,  $D(t)$ ,  $B(t)$ ,  $D_0(t)$ ,  $B_0(t)$  — конечны, а множество  $N(t)$  — бесконечно.

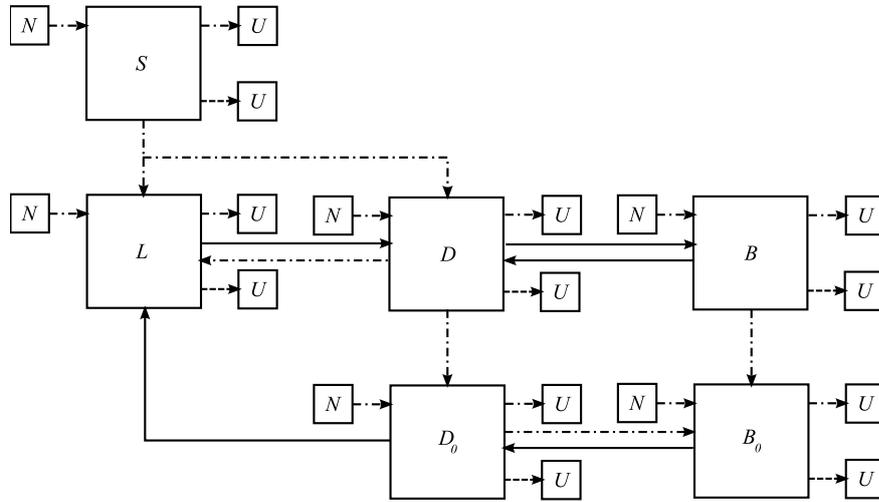


Рис. 1: Схема переходов индивидуумов (пояснения в тексте).

Обозначим через  $\mathcal{X}$  множество всех разбиений множества  $X$  на 8 непересекающихся подмножеств, одно из которых бесконечно, а остальные — конечны:

$$\mathcal{X} = \{(U, S, L, D, B, D_0, B_0, N) : X = U \sqcup S \sqcup L \sqcup D \sqcup B \sqcup D_0 \sqcup B_0 \sqcup N, \\ |U \sqcup S \sqcup L \sqcup D \sqcup B \sqcup D_0 \sqcup B_0| < \infty, |N| = \infty\},$$

где символ  $|\cdot|$  обозначает количество элементов в множестве. Множество  $\mathcal{X}$  — счётно, поэтому модель распространения ТБОД в рассматриваемом регионе можно строить как кусочно-постоянный случайный процесс  $Z(t)$ ,  $t \in [0; \infty)$ , принимающий свои значения в множестве  $\mathcal{X}$ .

Дадим конструктивное описание случайного процесса

$$Z(t) = (U(t), S(t), L(t), D(t), B(t), D_0(t), B_0(t), N(t)) \in \mathcal{X}, \quad t \in [0; \infty).$$

1. Полагаем, что в течение своей жизни индивидуумы могут переходить из одной когорты в другую под влиянием следующих процессов: контакты индивидуумов между собой, развитие заболевания, выявление и лечение заболевших индивидуумов, миграционный обмен, естественная смертность индивидуумов и

их гибель из-за болезни [2–4]. Схема переходов индивидуумов изображена на рис. 1. Переходы по сплошным стрелкам отражают индивидуальные особенности протекания ТБОД, переходы по пунктирным стрелкам — естественную (без учета влияния ТБОД) гибель индивидуумов, а переходы по штрих-пунктирным стрелкам — процессы иммиграции, заражения, выявления зараженных индивидуумов, спонтанного (непредвиденного) изменения течения ТБОД и гибели от ТБОД.

**2.** Обозначим через

$$s(t) = |S(t)|, \quad l(t) = |L(t)|, \quad d(t) = |D(t)|, \quad b(t) = |B(t)|, \\ d_0(t) = |D_0(t)|, \quad b_0(t) = |B_0(t)|, \quad t \geq 0,$$

— численности когорт в момент  $t$ ,

$$R(t) = S(t) \sqcup L(t) \sqcup D(t) \sqcup B(t) \sqcup D_0(t) \sqcup B_0(t), \quad r(t) = |R(t)|, \quad t \geq 0,$$

— множество и численность всех индивидуумов, проживающих в данном регионе в момент  $t$ ,

$$G(t) = D_0(t) \sqcup B_0(t), \quad g(t) = |G(t)|, \quad t \geq 0,$$

— множество и численность всех выявленных больных индивидуумов, проживающих в данном регионе в момент  $t$ ,

$$T = \{t_i\}_{i \in \mathbb{Z}_+}, \quad \mathbb{Z}_+ = \{0, 1, 2, \dots\}, \quad 0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots,$$

— последовательность моментов скачков случайного процесса  $Z(t)$ .

Будем говорить, что в момент  $t \in T$  индивидуум  $x \in X$  *переходит* из когорты  $I$  в когорту  $J$ , где  $I, J \in \{U, S, L, D, B, D_0, B_0, N\}$ , если  $x \in I(t-0) \cap J(t)$ .

**3.** Для каждого  $x \in X$  определим случайную величину  $\ell_x$ , равную продолжительности жизни индивидуума  $x$ , считая от возраста 16 лет, без учета влияния ТБОД. Примем, что все  $\ell_x$  одинаково распределены:

$$P(\ell_x > a) = F_\ell(a), \quad x \in X, \quad a \geq 0,$$

где  $F_\ell$  — заданная функция распределения. Величину  $\ell_x$  будем называть *естественной продолжительностью жизни индивидуума*. Если индивидуум  $x$  доживает до возраста  $16 + \ell_x$ , то в этот момент он переходит в когорту  $U$  по пунктирной стрелке (рис. 1).

Для каждой пары  $x \in X$ ,  $i \in \mathbb{Z}_+$  определим случайную величину  $\tau_{LD,x,i}$ : если индивидуум  $x$  в момент  $t_i \in T$  перешел в когорту  $L$ , то  $\tau_{LD,x,i}$  равна продолжительности пребывания индивидуума  $x$  в когорте  $L$ , считая от момента  $t_i$  и до момента, когда он осуществит переход в когорту  $D$  по сплошной стрелке (рис. 1). Аналогично определим случайные величины  $\tau_{DB,x,i}$ ,  $\tau_{BD,x,i}$ ,  $\tau_{D_0L,x,i}$ ,  $\tau_{B_0D_0,x,i}$ . Примем, что для всех  $x \in X$ ,  $i \in \mathbb{Z}_+$  и  $a \geq 0$

$$P(\tau_{LD,x,i} > a) = F_{LD}(a), \\ P(\tau_{DB,x,i} > a) = F_{DB}(a), \\ P(\tau_{BD,x,i} > a) = F_{BD}(a), \\ P(\tau_{D_0L,x,i} > a) = F_{D_0L}(a), \\ P(\tau_{B_0D_0,x,i} > a) = F_{B_0D_0}(a),$$

где  $F_{LD}, F_{DB}, F_{BD}, F_{D_0L}, F_{B_0D_0}$  — заданные функции распределения. Для всех  $x \in X, i \in \mathbb{Z}_+$  положим

$$\begin{aligned} \tau_{x,i} = & \mathbf{1}(x \in L(t_i)) \tau_{LD,x,i} + \mathbf{1}(x \in D(t_i)) \tau_{DB,x,i} + \mathbf{1}(x \in B(t_i)) \tau_{BD,x,i} \\ & + \mathbf{1}(x \in D_0(t_i)) \tau_{D_0L,x,i} + \mathbf{1}(x \in B_0(t_i)) \tau_{B_0D_0,x,i}, \end{aligned}$$

где символом  $\mathbf{1}(\cdot)$  обозначен индикатор события, записанного в скобках: если событие выполнено, то индикатор равен 1, а если не выполнено, то — 0. Величина  $\tau_{x,i}$  равна продолжительности пребывания индивидуума  $x$  в своей когорте до перехода по сплошной стрелке.

Кроме того, определим случайные величины  $\varkappa_x^\ell, \varkappa_{x,i}^\tau, x \in X, i \in \mathbb{Z}_+$ , как равномерно распределенные на  $(0; 1)$ .

Считаем, что случайные величины

$$\{\ell_x, \tau_{LD,x,i}, \tau_{DB,x,i}, \tau_{BD,x,i}, \tau_{D_0L,x,i}, \tau_{B_0D_0,x,i}, \varkappa_x^\ell, \varkappa_{x,i}^\tau : x \in X, i \in \mathbb{Z}_+\},$$

независимы в совокупности.

4. Пусть  $s(0), l(0), d(0), b(0), d_0(0), b_0(0)$  — заданные начальные численности когорт. Положим

$$Z(0) = (\emptyset, S(0), L(0), D(0), B(0), D_0(0), B_0(0), N(0)) \in \mathcal{X},$$

$$S(0) < L(0) < D(0) < B(0) < D_0(0) < B_0(0) < N(0),$$

$$|S(0)| = s(0), \quad |L(0)| = l(0), \quad |D(0)| = d(0), \quad |B(0)| = b(0),$$

$$|D_0(0)| = d_0(0), \quad |B_0(0)| = b_0(0).$$

Неравенство  $I < J$ , где  $I, J \subset X$ , означает что  $x < y$  для всех  $x \in I, y \in J$ .

5. Пусть в момент  $t \in T, t \neq 0$ , индивидуум  $x$  переходит из когорты  $N$  в одну из когорт  $S, L, D, B, D_0, B_0$ . В зависимости от причин, вызвавших этот переход, индивидуум  $x$  может быть либо *иммигрантом*, либо *индивидуумом, который проживал в этом регионе и достиг возраста 16 лет*. Определим момент  $u_x$ , когда индивидуум  $x$  погибнет (перейдет в когорту  $U$  по пунктирной стрелке, см. рис. 1) при условии, что он не погибнет раньше от ТВОД, по формуле

$$u_x = t + \ell_x,$$

если индивидуум  $x$  достиг возраста 16 лет, или по формуле

$$u_x = t + \varkappa_x \ell_x,$$

если  $x$  — иммигрант. Для первоначальных индивидуумов  $x \in R(0)$  полагаем

$$u_x = \varkappa_x \ell_x.$$

В последних двух формулах предполагается, что возраст  $x$  равномерно распределен на  $(0; \ell_x)$ .

6. Обозначим через  $v_{x,i}, x \in X, i \in \mathbb{Z}_+$ , момент ближайшего к  $t_i \in T$  перехода индивидуума  $x$  из своей когорты в другую когорту по сплошной стрелке при

условии, что он ранее не перейдет по пунктирной или штрих-пунктирной стрелке (рис. 1). Пусть индивидуум  $x$  перешел в когорту  $I \in \{S, L, D, B, D_0, B_0\}$  в момент  $t_i$ . Тогда, если индивидуум  $x$  не иммигрант (он либо достиг возраста 16 лет, либо проживал в данном регионе до момента  $t_i$ ), то момент  $v_{x,i}$  вычисляется по формуле

$$v_{x,i} = t_i + \tau_{x,i},$$

а если  $x$  — иммигрант, то по формуле

$$v_{x,i} = t_i + \varkappa_{x,i}^T \tau_{x,i}.$$

Такое определение величин  $v_{x,i}$  вытекает из предположения, что время пребывания иммигранта  $x$  в когорте  $I$  до его появления в данном регионе равномерно распределено на  $(0; \tau_{x,t})$ . Для первоначальных индивидуумов  $x \in R(0)$  полагаем

$$v_{x,0} = \varkappa_{x,0}^T \tau_{x,0}.$$

Если же в момент  $t_{i+1} \in T$ ,  $i \in \mathbb{Z}_+$ , индивидуум  $x$  не менял когорту, то полагаем

$$v_{x,i+1} = v_{x,i}.$$

**7.** Определим переходы, которые на схеме переходов (рис. 1) обозначены штрих-пунктирными стрелками. Положим, что за малый промежуток времени  $[t; t+h)$ ,  $t \geq 0$ ,  $h \rightarrow 0+$ , могут происходить события следующих типов.

1. С вероятностью  $f_S p_S h + o(h)$ ,  $f_S > 0$ ,  $p_S \in [0; 1]$ , в когорту  $S$  из когорты  $N$  переходит индивидуум  $x = \min N(t' - 0)$ , достигший возраста 16 лет. Здесь и далее  $t' \in [t; t+h) \cap T$  — это момент перехода.
2. С вероятностью  $f_S (1 - p_S) h + o(h)$  в когорту  $S$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .
3. С вероятностью  $f_L p_L h + o(h)$  в когорту  $L$  из когорты  $N$  переходит индивидуум  $x = \min N(t' - 0)$ , достигший возраста 16 лет.
4. С вероятностью  $f_L (1 - p_L) h + o(h)$ ,  $f_L > 0$ ,  $p_L \in [0; 1]$ , в когорту  $L$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .
5. С вероятностью  $f_D h + o(h)$ ,  $f_D > 0$ , в когорту  $D$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .
6. С вероятностью  $f_B h + o(h)$ ,  $f_B > 0$ , в когорту  $B$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .
7. С вероятностью  $f_{D_0} h + o(h)$ ,  $f_{D_0} > 0$ , в когорту  $D_0$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .
8. С вероятностью  $f_{B_0} h + o(h)$ ,  $f_{B_0} > 0$ , в когорту  $B$  из когорты  $N$  переходит иммигрант  $x = \min N(t' - 0)$ .

9. С вероятностью  $eh + o(h)$ ,  $e > 0$ , индивидуум  $x \in S(t) \sqcup L(t) \sqcup D(t) \sqcup B(t)$  эмигрирует из данного региона: переходит в когорту  $U$  (отметим, что различных событий такого типа всего  $s(t) + l(t) + d(t) + b(t)$  — по количеству индивидуумов в когортах  $S, L, D, B$ ).
10. С вероятностью  $e_{D_0} h + o(h)$ ,  $e_{D_0} > 0$ , индивидуум  $x \in D_0(t)$  эмигрирует из данного региона: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $d_0(t)$ ).
11. С вероятностью  $e_{B_0} h + o(h)$ ,  $e_{B_0} > 0$ , индивидуум  $x \in B_0(t)$  эмигрирует из данного региона: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $b_0(t)$ ).
12. С вероятностью  $\nu_D h + o(h)$ ,  $\nu_D > 0$ , индивидуум  $x \in D(t)$  погибает от ТБОД: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $d(t)$ ).
13. С вероятностью  $\nu_B h + o(h)$ ,  $\nu_B > 0$ , индивидуум  $x \in B(t)$  погибает от ТБОД: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $b(t)$ ).
14. С вероятностью  $\nu_{D_0} h + o(h)$ ,  $\nu_{D_0} > 0$ , индивидуум  $x \in D_0(t)$  погибает от ТБОД: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $d_0(t)$ ).
15. С вероятностью  $\nu_{B_0} h + o(h)$ ,  $\nu_{B_0} > 0$ , индивидуум  $x \in B_0(t)$  погибает от ТБОД: переходит в когорту  $U$  (различных событий такого типа всего  $b_0(t)$ ).
16. С вероятностью  $\beta(1 - p_D) h + o(h)$ ,  $\beta > 0$ ,  $p_D \in [0; 1]$ , сталкивается пара индивидуумов  $x \in S(t)$  и  $y \in B(t)$ , в результате индивидуум  $x$  заражается: переходит в когорту  $L$  (различных событий такого типа всего  $s(t)b(t)$ ).
17. С вероятностью  $\beta(1 - p_D) k h + o(h)$ ,  $k > 0$ , сталкивается пара индивидуумов  $x \in S(t)$  и  $y \in B_0(t)$ , в результате индивидуум  $x$  заражается: переходит в когорту  $L$  (различных событий такого типа всего  $s(t)b_0(t)$ ).
18. С вероятностью  $\beta p_D h + o(h)$  сталкивается пара индивидуумов  $x \in S(t)$  и  $y \in B(t)$ , в результате индивидуум  $x$  заражается и начинает болеть: переходит в когорту  $D$  (различных событий такого типа всего  $s(t)b(t)$ ).
19. С вероятностью  $\beta p_D k h + o(h)$  сталкивается пара индивидуумов  $x \in S(t)$  и  $y \in B_0(t)$ , в результате индивидуум  $x$  заражается и начинает болеть: переходит в когорту  $D$  (различных событий такого типа всего  $s(t)b_0(t)$ ).
20. С вероятностью  $\alpha h + o(h)$ ,  $\alpha > 0$ , сталкивается пара индивидуумов  $x \in L(t)$  и  $y \in B(t)$ , в результате происходит повторное заражение и индивидуум  $x$  начинает болеть: переходит в когорту  $D$  (различных событий такого типа всего  $l(t)b(t)$ ).

21. С вероятностью  $\alpha k h + o(h)$  сталкивается пара индивидуумов  $x \in L(t)$  и  $y \in B_0(t)$ , в результате происходит повторное заражение и индивидуум  $x$  начинает болеть: переходит в когорту  $D$  (различных событий такого типа всего  $l(t) b_0(t)$ ).
22. С вероятностью  $\varphi_D h + o(h)$ ,  $\varphi_D > 0$ , индивидуум  $x \in D(t)$  становится выявленным и попадает на учет системы противотуберкулезных диспансеров: переходит в  $D_0$  (различных событий такого типа всего  $d(t)$ ).
23. С вероятностью  $\varphi_B h + o(h)$ ,  $\varphi_B > 0$ , индивидуум  $x \in B(t)$  становится выявленным и попадает на учет системы противотуберкулезных диспансеров: переходит в  $B_0$  (различных событий такого типа всего  $b(t)$ ).
24. С вероятностью  $\beta_{DL} h + o(h)$ ,  $\beta_{DL} > 0$ , индивидуум  $x \in D(t)$  спонтанно перестает активно болеть и переходит  $L$  (различных событий такого типа всего  $d(t)$ ).
25. С вероятностью  $\beta_{D_0B_0} h + o(h)$ ,  $\beta_{D_0B_0} > 0$ , индивидуум  $x \in D_0(t)$  спонтанно начинает выделять бактерии туберкулеза: переходит в когорту  $B_0$  (различных событий такого типа всего  $d_0(t)$ ).
26. С вероятностью  $o(h)$  происходят два или более из перечисленных выше событий.

Константы  $f_S, f_L, f_D, f_B, f_{D_0}, f_{B_0}, e, e_{D_0}, e_{B_0}, \nu_D, \nu_B, \nu_{D_0}, \nu_{B_0}, \beta, k, \alpha, \varphi_D, \varphi_B, \beta_{DL}, \beta_{D_0B_0}$  и вероятности  $p_S, p_L, p_D$  являются параметрами модели. Параметры  $k, p_S, p_L, p_D$  — безразмерны, а все остальные параметры имеют размерность «1/год».

В выражениях вида  $\pi h + o(h)$  множитель  $\pi$  называется *интенсивностью*. Из приведенного выше описания потоков вытекает, что вероятность возникновения ровно одного из событий типов 1–25 за время  $[t; t + h)$ ,  $t \geq 0, h \rightarrow 0+$ , равна  $Q(t) h + o(h)$ , где  $Q(t)$  — это суммарная интенсивность всех событий:

$$\begin{aligned}
Q(t) = & f_S + f_L + f_D + f_B + f_{D_0} + f_{B_0} + \\
& + e (s(t) + l(t) + d(t) + b(t)) + e_{D_0} d_0(t) + e_{B_0} b_0(t) + \\
& + \nu_D d(t) + \nu_B b(t) + \nu_{D_0} d_0(t) + \nu_{B_0} b_0(t) + \\
& + (\beta s(t) + \alpha l(t)) (b(t) + k b_0(t)) + \\
& + \varphi_D d(t) + \varphi_B b(t) + \beta_{DL} d(t) + \beta_{D_0B_0} d_0(t).
\end{aligned}$$

Заметим, что интенсивность  $Q(t)$  всегда положительна.

**8.** Дадим индуктивное определение последовательности  $T$  и процесса  $Z(t)$ . Рассмотрим некоторый момент  $t_i \in T, i \in \mathbb{Z}_+$ . Предположим, что процесс  $Z(t)$  определен до момента  $t_i$  включительно и, что для всех  $x \in R(t_i)$  определены  $u_x$  и  $v_{x,i}$ . Положим

$$t'_i = \min_{x \in R(t_i)} \{u_x, v_{x,i}\}, \quad t''_i = t_i + \eta_i, \quad t_{i+1} = t_i + \min\{t'_i, t''_i\},$$

где  $t'_i = +\infty$ , если  $R(t_i) = \emptyset$ , а случайная величина  $\eta_i$  распределена по экспоненциальному закону с параметром  $Q(t_i)$ :

$$P(\eta_i > a \mid Z(t_i)) = e^{-Q(t_i)a}, \quad a \geq 0.$$

Для всех  $t \in [t_i; t_{i+1})$  положим  $Z(t) = Z(t_i)$ . Разбиение  $Z(t_{i+1})$  получается из разбиения  $Z(t_i)$  в результате осуществления всех переходов, которые происходят в момент  $t_{i+1}$ , а именно:

- все индивидуумы  $x \in R(t_i)$  такие, что  $u_x = t_{i+1}$  переходят в когорту  $U$ ,
- все индивидуумы  $x \in R(t_i)$  такие, что  $v_{x,i} = t_{i+1}$  и  $u_x > t_{i+1}$ , меняют свою когорту по сплошной стрелке согласно схеме переходов (рис. 1),
- если  $t_{i+1} = t''_i < t'_i$ , то в момент  $t_{i+1}$  происходит одно из событий типов 1–25; вероятность возникновения события заданного типа равна отношению интенсивности событий данного типа к суммарной интенсивности всех событий; например, вероятность того, что в момент  $t_{i+1}$  в когорту  $S$  из когорты  $N$  перейдет индивид  $x = \min N(t_i)$ , достигший возраста 16 лет (то есть произойдет событие типа 1), равна  $f_S p_S / Q(t_i)$ .

Случай  $t_{i+1} = t'_i = t''_i$  не рассматривается, так как он почти наверное невозможен.

**3. Вычислительные эксперименты. 1.** Вычисления проводились при помощи программы Populations Modeller, разработанной авторами в 2004 году [7–9]. Программа Populations Modeller предназначена для проведения расчетов и оценки статистических параметров имитационных моделей сообществ индивидуумов. Программа позволяет работать с моделями сообществ, удовлетворяющих следующим предположениям:

- все сообщество поделено на несколько популяций;
- индивидуумы могут производить потомство, взаимодействовать друг с другом и подвергаться воздействию внешних факторов;
- каждый индивидуум охарактеризован набором параметров, скачкообразно изменяющихся с возрастом;
- параметры индивидуума могут быть унаследованы от родителей;
- репродуктивные свойства индивидуума, а также интенсивность, с которой он вступает в те или иные взаимодействия, зависят от его параметров;
- распределения промежутков времени между событиями можно задавать практически произвольно (выбор ограничен распределениями, которые допускают реализацию на ЭВМ).

Программа Populations Modeller оптимизирована для работы с большими сообществами. При моделировании численность сообщества может достигать нескольких миллионов индивидуумов, что сопоставимо с населением крупного города или региона.

Программа Populations Modeller на вход получает текстовый файл с описанием модели, а на выходе формирует набор файлов с данными моделирования в формате `csv`. Далее эти данные можно обрабатывать любым табличным процессором (например, Microsoft Excel или OpenOffice Calc) или специализированными статистическими пакетами (например, *STATISTICA*). Для описания модели сообщества в программе используется специальный язык моделирования, схожий по синтаксису с языками C++ и Java.

**2.** Цель вычислительных экспериментов состояла в изучении динамики математических ожиданий  $Er(t)$  и  $Eg(t)$  (величины  $r(t)$  и  $g(t)$  определены выше) на промежутке времени  $t \in [0, 200]$  лет и исследовании законов распределения величин  $r(200)$ ,  $g(200)$  в зависимости от вариации распределений  $F_\ell$ ,  $F_{LD}$ ,  $F_{DB}$ ,  $F_{BD}$ ,  $F_{D_0L}$ ,  $F_{B_0D_0}$  и параметров модели. Вариация этих распределений и параметров может отражать различия между регионами с точки зрения особенностей распространения, протекания и лечения туберкулеза. Для построения оценок в каждом эксперименте моделировалось по 100 реализаций процесса  $Z(t)$ . Начальная численность когорт во всех экспериментах полагалась равной

$$s(0) = 272640, l(0) = 439027, d(0) = 926, b(0) = 120, d_0(0) = 887, b_0(0) = 1032.$$

Эти значения соответствуют стационарному решению исходной дифференциальной модели, которое было получено на основе обработки реальных данных [1, 2].

**3.** В первом эксперименте распределения  $F_\ell$ ,  $F_{LD}$ ,  $F_{DB}$ ,  $F_{BD}$ ,  $F_{D_0L}$ ,  $F_{B_0D_0}$  выбраны экспоненциальными

$$F_\ell(a) = \exp(-\mu a), \quad F_{LD}(a) = \exp(-\beta_{LD} a), \quad F_{DB}(a) = \exp(-\beta_{DB} a),$$

$$F_{BD}(a) = \exp(-\beta_{BD} a), \quad F_{D_0L}(a) = \exp(-\beta_{D_0L} a), \quad F_{B_0D_0}(a) = \exp(-\beta_{B_0D_0} a),$$

где  $\mu$ ,  $\beta_{LD}$ ,  $\beta_{DB}$ ,  $\beta_{BD}$ ,  $\beta_{D_0L}$ ,  $\beta_{B_0D_0}$  — положительные константы, имеющие размерность «1/год»,  $a \geq 0$ . Такой выбор функций распределения приводит к стохастическому аналогу дифференциальной модели в форме марковского случайного процесса с непрерывным временем и счетным множеством состояний. Можно показать, что в этом случае математические ожидания численностей когорт описываются системой уравнений дифференциальной модели с точностью до слагаемых, отражающих корреляционные связи между парами переменных  $(s(t), b(t))$ ,  $(s(t), b_0(t))$ ,  $(l(t), b(t))$ ,  $(l(t), b_0(t))$ .

Во втором, третьем и четвертом экспериментах использованы законы распределения, отличные от экспоненциального:

$$F_\ell(a) = \exp\left(-\int_{16}^{16+a} (A + P \exp(Q u)) du\right),$$

$$F_{LD}(a) = \exp\left(-\int_0^a \frac{\gamma_1 du}{1 + \gamma_2 u}\right),$$

$$F_{DB}(a) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{DB}} \int_{\ln(a/m_{DB})}^{\infty} e^{-u^2/(2\sigma_{DB}^2)} du,$$

$$F_{BD}(a) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{BD}} \int_{\ln(a/m_{BD})}^{\infty} e^{-u^2/(2\sigma_{BD}^2)} du,$$

$$F_{D_0L}(a) = \max(0, 1 - 0.5\beta_{D_0L}a), \quad F_{B_0D_0}(a) = \max(0, 1 - 0.5\beta_{B_0D_0}a),$$

где  $A, P, Q, \gamma_1, \gamma_2, m_{BD}, \sigma_{BD}, m_{DB}, \sigma_{DB}, \beta_{D_0L}, \beta_{B_0D_0}$  — положительные параметры, из которых  $\sigma_{BD}, \sigma_{DB}$  являются безразмерными,  $m_{BD}, m_{DB}$  имеют размерность «год», размерность остальных параметров «1/год»,  $a \geq 0$ . Функция  $F_\ell$  соответствует распределению Мейкхема–Гомперца, которое широко используется для описания процессов старения индивидуумов [10]. Функция  $F_{LD}$  определяется через интенсивность  $\mu_{LD}(a) = \gamma_1/(1 + \gamma_2 a)$  перехода индивидуумов из  $L$  в  $D$  в зависимости от времени  $a \geq 0$  их пребывания в  $L$ , то есть индивидуум, который пробыл время  $a$  в когорте  $L$ , переходит в когорту  $D$  за малый промежуток времени  $[a; a + h)$ ,  $h \rightarrow 0+$ , с вероятностью  $\mu_{LD}(a)h + o(h)$ . Вероятность этого перехода монотонно убывает с увеличением  $a$ . Функции  $F_{DB}$  и  $F_{BD}$  задают логнормальные распределения величин, описывающих время до перехода индивидуумов из  $D$  в  $B$  и обратно. Функции  $F_{D_0L}, F_{B_0D_0}$  задают равномерные распределения величин, которые интерпретируются как продолжительности лечения выявленных больных без бактериовыделения и с бактериовыделением. Параметры всех приведенных функций выбирались так, чтобы математические ожидания соответствующих случайных величин совпадали с математическими ожиданиями  $1/\mu, 1/\beta_{LD}, 1/\beta_{DB}, 1/\beta_{BD}, 1/\beta_{D_0L}, 1/\beta_{B_0D_0}$  в случае экспоненциальных распределений, а именно:  $\gamma_2 = \omega\beta_{LD}$ ,  $\gamma_1 = \beta_{LD} + \gamma_2$ ,  $\omega > 0$ ,  $m_{DB} = \exp(-\sigma_{DB}^2/2)/\beta_{DB}$ ,  $m_{BD} = \exp(-\sigma_{BD}^2/2)/\beta_{BD}$ ; параметры  $A, P, Q$  подбирались численно.

4. Эксперименты 1 и 2 были посвящены подбору параметров модели при которых  $Er(t), Eg(t)$  с течением времени выходят на стационарные уровни, близкие к  $r(0) = 714632, g(0) = 1919$ . Для первого эксперимента использованы параметры дифференциальной модели [1, 2], значения которых таковы.

- Параметры, задающие смертность индивидуумов:

$$\mu = 0.0174, \quad \nu_D = 0.0359, \quad \nu_B = 0.4826, \quad \nu_{D_0} = 0.0359, \quad \nu_{B_0} = 0.1156.$$

- Параметры, отражающие отток индивидуумов в другие регионы:

$$e = 0.002, \quad e_{D_0} = 0.0572, \quad e_{B_0} = 0.0508.$$

- Параметры, определяющие переходы индивидуумов между когортами:

$$\beta = 0.000045, \quad \alpha = 0.00000225, \quad k = 0.1, \quad p_D = 0.05,$$

$$\beta_{LD} = 0.00143, \quad \beta_{DL} = 0.422, \quad \beta_{D_0L} = 0.443, \quad \beta_{BD} = 0.5, \quad \beta_{DB} = 0.525,$$

$$\beta_{B_0D_0} = 0.311, \quad \beta_{D_0B_0} = 0.0572, \quad \varphi_D = 0.156, \quad \varphi_B = 3.21.$$

- Параметры пуассоновских потоков, описывающих пополнение когорт за счет молодежи и индивидуумов из других регионов:

$$f_S = 8029.2, \quad p_S = 0.92, \quad f_L = 5977.8, \quad p_L = 0.53,$$

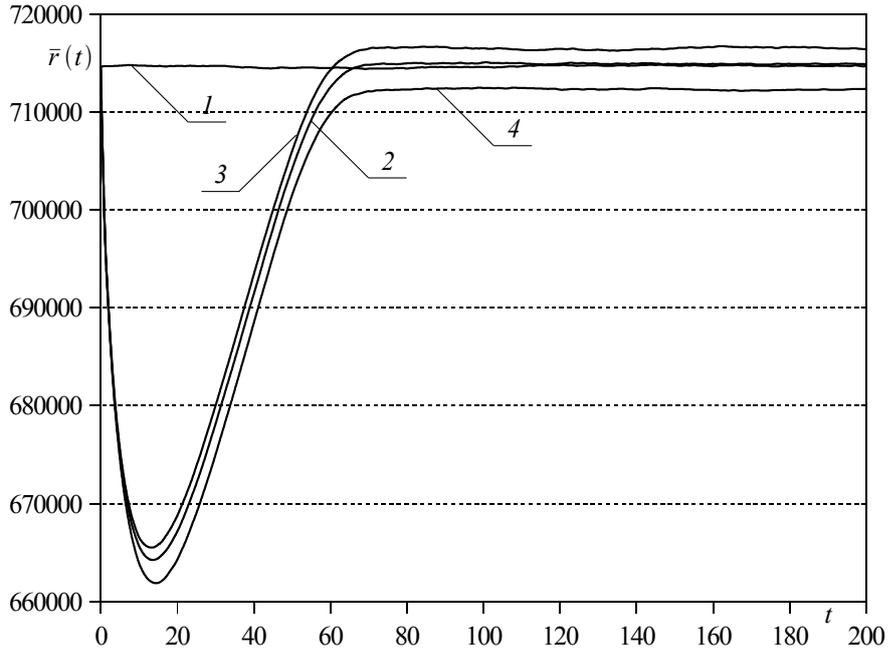


Рис. 2: Графики оценок  $\bar{r}(t)$ ; цифрами 1, 2, 3, 4 показаны номера экспериментов.

$$f_D = 26.3, \quad f_B = 23.3, \quad f_{D_0} = 79, \quad f_{B_0} = 70.$$

Результаты второго эксперимента показали, что непосредственное использование приведенных выше параметров не позволяет решить поставленную задачу. Замена функций распределения  $F_l, F_{LD}, F_{DB}, F_{BD}, F_{D_0L}, F_{B_0D_0}$  привела к необходимости подбора новых значений большинства из параметров. Полученные значения представлены в виде следующего набора (вообще говоря, не единственного).

- Параметры, задающие смертность индивидуумов:

$$A = 0.007, \quad P = 0.00008, \quad Q = 0.1,$$

$$\nu_D = 0.0226, \quad \nu_B = 0.5326, \quad \nu_{D_0} = 0.0026, \quad \nu_{B_0} = 0.1056.$$

- Параметры, отражающие отток индивидуумов в другие регионы:

$$e = 0.002, \quad e_{D_0} = 0.0502, \quad e_{B_0} = 0.0428.$$

- Параметры, определяющие переходы индивидуумов между когортами:

$$\omega = 0.5, \quad \sigma_{DB}^2 = \sigma_{BD}^2 = \ln 2, \quad \beta = 0.000045, \quad \alpha = 0.00000225, \quad k = 0.1, \quad p_D = 0.11,$$

$$\beta_{LD} = 0.00024, \quad \beta_{DL} = 0.4, \quad \beta_{D_0L} = 0.515, \quad \beta_{BD} = 0.75, \quad \beta_{DB} = 0.525,$$

$$\beta_{B_0D_0} = 0.361, \quad \beta_{D_0B_0} = 0.0572, \quad \varphi_D = 0.156, \quad \varphi_B = 3.21.$$

- Параметры пуассоновских потоков, описывающих пополнение когорт за счет молодежи и индивидуумов из других регионов:

$$f_S = 8980.2, \quad p_S = 0.91, \quad f_L = 12050.8, \quad p_L = 0.55,$$

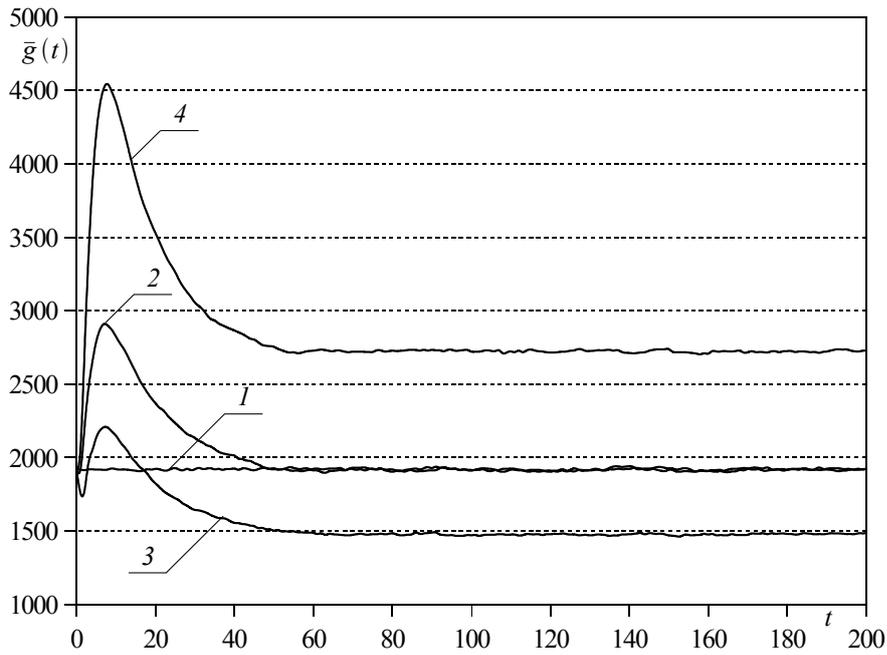


Рис. 3: Графики оценок  $\bar{g}(t)$ ; цифрами 1, 2, 3, 4 показаны номера экспериментов.

$$f_D = 140.3, \quad f_B = 50.3, \quad f_{D_0} = 135, \quad f_{B_0} = 76.$$

Из рис. 2 и рис. 3, видно, что в первом эксперименте на всем отрезке моделирования статистические оценки  $\bar{r}(t)$ ,  $\bar{g}(t)$  математических ожиданий  $E_r(t)$ ,  $E_g(t)$  имеют значения, практически совпадающие с начальными численностями. Во втором эксперименте наблюдается ярко выраженный переходной процесс с выходом на стационарные уровни, близкие к начальным численностям. Такая динамика обусловлена перераспределением индивидуумов по возрасту и времени пребывания в когортах. Результаты табл. 1 (эксперименты 1, 2) показывают, что с течением времени  $E_r(t)$ ,  $E_g(t)$  выходят на стационарные значения, близкие к  $r(0)$ ,  $g(0)$ .

Эксперименты 3 и 4 содержат результаты моделирования, полученные при изменении параметров, используемых для эксперимента 2. В эксперименте 3 выбрано значение  $\sigma_{DB} = 0.1$ , в эксперименте 4 —  $\omega = 2.5$  (при неизменных значениях остальных параметров). Такие значения этих параметров не затрагивают математических ожиданий соответствующих случайных величин, но влекут изменение их дисперсий и других вероятностных характеристик. Эксперимент 3 характеризуется тем, что время до перехода индивидуумов из  $D$  в  $B$  становится почти детерминированным и, в основном, более коротким. Индивидуумы чаще поступают в когорту  $B$ , что приводит к увеличению числа умерших от болезни индивидуумов и, как следствие, к снижению общего количества выявленных больных индивидуумов. Эксперимент 4 учитывает тот факт, что развитие заболевания (переход индивидуума из  $L$  в  $D$ ) зависит от продолжительности времени после инфицирования индивидуума, причем особенно опасны первые пять лет. Выбор относительно большого значения параметра  $\omega$  (соответственно  $\gamma_2$ ) позволяет увеличить вероятность перехода из  $L$  в  $D$  за достаточно короткое

время пребывания в когорте  $L$ . Это приводит к возрастанию численности когорты  $D$  и, естественно, к увеличению общего количества выявленных больных индивидуумов.

Таблица 1

Доверительные интервалы для  $Er(t)$ ,  $Eg(t)$  на уровне доверия 0.95

$t$	$Er(t)$	$Eg(t)$	$t$	$Er(t)$	$Eg(t)$
Эксперимент 1			Эксперимент 3		
0	714632.0 ± 0.0	1919.0 ± 0.0	0	714632.0 ± 0.0	1919.0 ± 0.0
50	714568.5 ± 153.8	1921.7 ± 10.6	50	705976.1 ± 149.7	1499.7 ± 8.9
100	714627.1 ± 170.8	1913.9 ± 10.2	100	716429.6 ± 179.6	1469.3 ± 7.8
150	714643.9 ± 186.9	1922.4 ± 11.2	150	716595.4 ± 172.3	1470.2 ± 7.5
200	714684.8 ± 166.1	1929.7 ± 9.7	200	716505.2 ± 174.2	1477.2 ± 7.7
Эксперимент 2			Эксперимент 4		
0	714632.0 ± 0.0	1919.0 ± 0.0	0	714632.0 ± 0.0	1919.0 ± 0.0
50	704264.4 ± 172.2	1935.6 ± 10.5	50	701505.9 ± 160.7	2753.8 ± 11.5
100	714935.7 ± 181.1	1914.6 ± 11.3	100	712412.4 ± 147.9	2718.9 ± 13.1
150	714888.5 ± 160.0	1922.1 ± 11.5	150	712280.8 ± 163.4	2730.3 ± 13.6
200	714887.1 ± 150.8	1922.6 ± 10.6	200	712384.2 ± 170.8	2727.6 ± 12.1

Сопоставляя результаты вычислений для больших  $t$  (рис. 2, рис. 3 и табл. 1), замечаем, что общая численность населения региона в среднем изменяется в зависимости от номера эксперимента (2, 3, 4), но такое изменение является незначительным. Вместе с тем, хорошо видно, что средние численности выявленных больных различаются очень существенно. Обработка выборочных данных при  $t = 200$  с помощью критерия  $\chi^2$  показывает, что в каждом из экспериментов 1–4 распределения величин  $g(200)$  могут быть описаны нормальным законом, параметры которого зависят от номера эксперимента (уровень значимости 0.05). Гистограммы, приведенные на рис. 4, говорят о различиях этих законов распределения для экспериментов 2, 3, 4, что вызвано, в основном, не совпадением математических ожиданий  $Eg(200)$ .

**5.** Проведенные эксперименты показывают, что вариация даже одного параметра модели, описывающего длительность пребывания индивидуума в той или иной стадии заболевания, может приводить к значительному перераспределению численностей когорт. Этот результат указывает на возможное объяснение различий отдельных регионов с точки зрения анализа и интерпретации реальных данных по заболеваемости туберкулезом.

В заключение отметим, что описанная модель допускает дальнейшее развитие, направленное на учет характеристик отдельных индивидуумов. К ним относятся, например, контакты индивидуумов, определяемые их возрастом или кругом общения [12], особенности выявления больных индивидуумов, связанные с их поведением, длительностью и тяжестью различных стадий заболевания [3, 4].

Авторы благодарят Г.И. Марчука и А.А. Романюху (Институт вычислительной математики РАН) за постановку задачи и обсуждение отдельных результатов исследования.

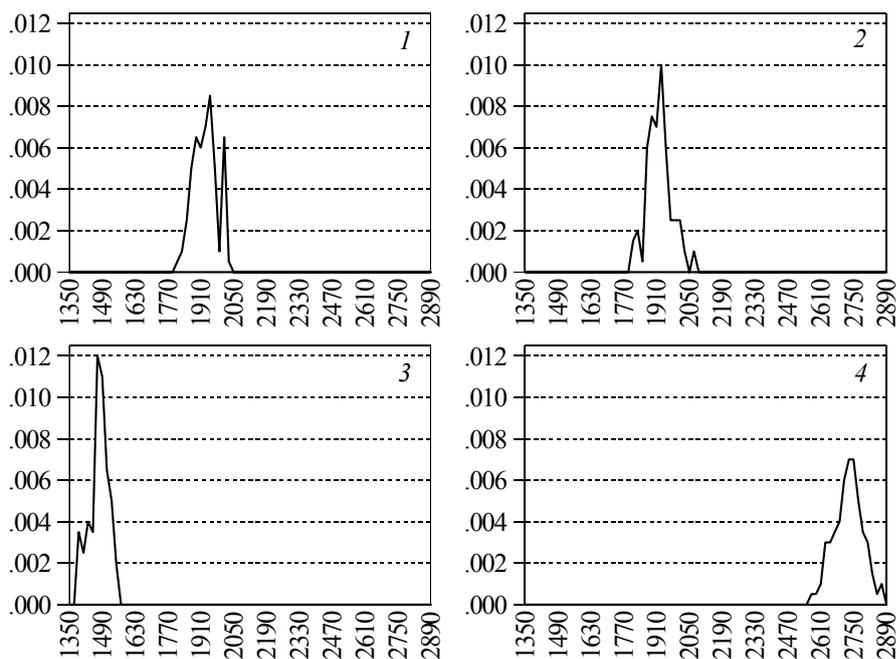


Рис. 4: Гистограммы распределений величины  $g(200)$  по экспериментам; цифрами 1, 2, 3, 4 показаны номера экспериментов.

#### Литература

1. Авилов К.К., Романюха А.А. Математические модели распространения и контроля туберкулеза (обзор) // Математическая биология и биоинформатика. 2007, т.2. N.2, с.188–318.
2. Perelman M.I., Marchuk G.I., Borisov S.E., et. al. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2004, vol.19, N.4, pp.305–314.
3. Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных // Автоматика и телемеханика. 2007, N.9, с.145–160.
4. Melnichenko A.O., Romanyukha A.A. A model of tuberculosis epidemiology: estimation of parameters and analysis of factors influencing the dynamics of an epidemic process // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2008, Vol.23, N.1, pp.1–13.
5. Касаткина В.С., Перцев Н.В. Сопоставление решений стохастической и детерминированной моделей распространения туберкулеза // Сборник статей 2-ой международной научно-технической конференции «Аналитические и численные методы моделирования естественнонаучных и социальных проблем». Пенза, 2007, с. 171–174.
6. Перцев Н.В., Романюха А.А., Касаткина В.С. Нелинейная стохастическая модель распространения туберкулеза // Системы управления и информационные технологии. 2008, N.1.2(31), с.246–250.
7. Пичугин Б.Ю. Стохастическая модель сообщества взаимодействующих особей, охарактеризованных набором параметров // Труды международной кон-

ференции по вычислительной математике МКВМ-2004. Ч.1. — Новосибирск: Изд. ИВМиМГ СО РАН, 2004. с.303–309.

8. Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю. Применение метода Монте-Карло для моделирования динамики сообществ взаимодействующих индивидуумов // Вестник Воронежского государственного технического университета, т.2, N.5, 2006, с.70–77. Серия «Вычислительные и информационно-телекоммуникационные системы».

9. <http://iitam.omsk.net.ru/~pichugin/>.

10. Марчук Г.И., Анисимов В.Н., Романюха А.А., Яшин А.И. Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007, 536 с.

11. Михайлов Г.А., Войтишек А.В. Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Издательский центр «Академия», 2006, 368 с.

12. Wallinga J., Edmunds W.J., Kretzschmar M. Perspective: human contact patterns and the spread of airborne infectious diseases // Trends in Microbiology. 1999, Vol.7, N.9, pp.372–377.

*Омский филиал Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН  
E-mail: homlab@ya.ru*