

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334

Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний

Е.Ю. Янчевская, О.А. Меснянкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань

Резюме. Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины, где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии. Статья посвящена историческим аспектам изучения возможностей применения математического моделирования в медицине. Обзор демонстрирует основные этапы развития, достижения и перспективы данного направления.

Ключевые слова: математическое моделирование, прогнозирование, эпидемиология, инфекционные заболевания

Для корреспонденции: Янчевская Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, 6.

E-mail: apteca-111a@mail.ru

Yanchevskaya E.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>

Mesnyankina O.A. <http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>

Для цитирования: Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 328—334. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334.

For citation: Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A. (2019) Mathematical Modelling and Prediction in Infectious Disease Epidemiology. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 328—334. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334.

Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины,

где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии.

Принципы математических моделей в эпидемиологии заболеваний сильно отличаются от моделей, применяемых в естественных науках, так как нет определенных неизменяемых зависимостей, доказанных экспериментом. Концепция прогнозирования представлена в том виде, в каком она понимается разработчиками

моделей, и может основываться на некоторых классических примерах. Предварительным условием для предоставления достоверных предсказаний является то, что параметры, лежащие в ее основе, соответствуют реальности, но такое соответствие чаще бывает ограничено, так как все модели являются упрощениями реальности [1].

Основным принципом, лежащим в основе математического моделирования, является то, что мы называем «тезисом надежности»: модель, значения которой приблизительно соответствуют реальности, будет давать прогноз, который будет приблизительно достоверен. Важно изучить результаты различных моделей, чтобы выяснить, каким прогнозам можно доверять. Математическое моделирование в прогнозировании вопросов распространения заболевания может оказать глобальную помощь в принятии решений профилактики, лечения, финансирования. Следует подчеркнуть, что математическая модель — абстрактное воплощение нашего представления о системе или о процессе, представленная в виде математических символов, формул, уравнений, в то время как компьютерная модель — математическая модель, записанная на каком-либо языке программирования и реализованная в виде программы для электронной вычислительной машины (ЭВМ) [2].

Математика предоставляет нам язык для формулирования правил поведения в сжатой и недвусмысленной форме, что вынуждает и помогает нам четко сформулировать наши предположения. Когда математическая модель построена, математический анализ, часто в сочетании с компьютерным моделированием, помогает нам исследовать глобальное поведение модели, выявляя последствия сделанных нами предположений [3].

Метод математического моделирования является важным инструментом изучения закономерностей, лежащих в основе функционирования сложных систем произвольной природы, в том числе биомедицинских. Основной принцип математического моделирования сложных систем — принцип оптимальности [4]. Это означает, что

модель должна быть максимально простой, т.е. содержать минимальное число переменных (и, следовательно, уравнений), а также иметь сравнительно простые связи между переменными.

В то же время решение о том, какие из предсказаний простой модели являются надежными в том смысле, что их можно с уверенностью применять к реальности, может быть трудным вопросом. Важной процедурой, которую используют разработчики моделей для проверки надежности предсказаний, сделанных математической моделью, является сравнение различных моделей [5—7]. Таким образом, если очень простая модель делает прогноз, и если такой же или очень похожий прогноз делается с помощью несколько более сложной модели, которая включает в себя некоторые механизмы или детали, которых не было в первой модели, то можно предположить, что прогноз надежный.

Математическая модель распространения инфекционного заболевания в популяции описывает передачу патогена между хозяевами в зависимости от характера контактов среди больных и восприимчивых людей, латентного периода от заражения до заражения, продолжительности болезни, степень приобретенного иммунитета после заражения и т.д. После того как все эти факторы будут смоделированы, можно делать прогнозы о количестве инфицированных людей, пиковой заболеваемости, то есть предсказать всю эпидемию и модель предоставит ожидаемое количество случаев на каждый момент времени.

В 1760 году D. Bernoulli (1700—1782) впервые применил математический анализ для изучения инфекционных заболеваний и оценивал с его помощью эффективность различных способов прививки против оспы. Его анализ был впервые представлен в Королевской академии наук в Париже в 1760 году и опубликован в 1766 году [8].

В 1840 году W. Farr с помощью кривой нормального распределения описал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за период с 1837 по 1839 годы. В 1906 году John Brownlee продолжил работу над этим методом, сопоставив ряды эпидемиологических данных на основе

распределения Пирсона, что описал в своей статье «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий» [9].

Наиболее известная и парадигматическая модель в математической эпидемиологии — это простая модель SIR, описанная W.O. Kermack и A.G. McKendrick в 1927 году. В ней с помощью систем дифференциальных уравнений (непрерывное время) или разностных уравнений (дискретное время) описывается динамика групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов [10]. В этой модели популяция делится на восприимчивых, инфекционных и выздоровевших особей, причем функции $S(t)$, $I(t)$ и $R(t)$ обозначают их соответствующие доли в популяциях в момент времени t (измеренный, например, в днях). В упомянутых работах для задач эпидемиологии был впервые применен так называемый «закон действующих масс», согласно которому количество вновь инфицированных в популяции прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных индивидов. При таком математическом моделировании можно сделать выводы об эпидемическом пороге, размере эпидемии, когда она произойдет. Эпидемический порог подразумевает, что если привакцинировать часть населения до прибытия патогена, чтобы снизить начальную долю восприимчивых, то можно предотвратить эпидемию. Этот результат лежит в основе концепции общего иммунитета, согласно которой профилактика эпидемии может быть достигнута, если вакцинируется достаточно большая часть населения. Если уровень охвата вакцинацией недостаточно высок, то можно только уменьшить масштабы эпидемии, но не предотвратить ее.

Есть много моментов, неявных в моделях SIR, которые не являются реалистичными, например, хорошо смешанная популяция предполагает, что каждый человек с равной вероятностью вступит в контакт с любым другим человеком в популяции. Это игнорирует тот факт, что контакты между людьми, которые географически и социально ближе, гораздо более вероятны. Эта модель не учитывает тот факт, что отдельные

лица могут отличаться друг от друга способами, которые имеют отношение к передаче инфекции. Есть люди, которые более восприимчивы к инфекции или более заразны, чем другие; и есть люди, которые контактируют с большим количеством людей, чем другие. Экспоненциально распределенная продолжительность заражения — это относится к тому факту, что в модели предполагается, что человек заражается сразу после контакта и что вероятность выздоровления за единицу времени не зависит от времени, прошедшего с момента заражения. Оба предположения нереалистичны [11]. Кроме того, большая популяция — сама форма модели, сформулированная в терминах непрерывных величин (доли населения), неявно предполагает, что популяция большая (строго говоря, бесконечная). В небольшой популяции (например, в деревне или в школе) стохастические эффекты гораздо важнее, и моделирование с использованием приближений среднего поля (т.е. с помощью дифференциальных уравнений) становится проблематичным [12].

Основной подход, с помощью которого разработчики моделей могут решить этот вопрос, заключается в построении более сложных моделей, которые заменяют некоторые нереалистичные предположения более представительными. Те прогнозы, которые остаются неизменными или незначительно измененными даже для более реалистичной модели, считаются надежными, и можно быть уверенными в том, что они могут быть применены к реальному миру. Большая часть литературы по математическому моделированию передачи инфекционных заболеваний состоит именно из ослабления вышеупомянутых предположений и некоторых других, путем построения соответствующих моделей и изучения того, как поведение моделей изменяется по мере изменения предположений модели [12—14].

Возвращаясь к прогнозам, сделанным с помощью простой модели SIR выше, мы можем отметить, что пороговое свойство, прогнозируемое этой моделью, выполняется почти для всех эпидемиологических моделей. Для каждой конкретной модели такой анализ дает нам информа-

цию о том, как можно устранить патоген в контексте конкретной модели. Что еще более важно, — это тот факт, что концепция порога является «универсальной» и встречается почти в каждой модели (интересным исключением является случай моделей передачи инфекции в сетях без масштабов) [15]. Однако следует отметить, что необходимо настороженно относиться к применению количественных прогнозов, полученных из модели SIR, к реальному миру. Например, хотя оценка охвата вакцинацией, необходимая для предотвращения распространения патогена, может быть получена из модели SIR после оценки параметров этой модели по имеющимся медицинским и эпидемиологическим данным, не следует доверять такому количественному прогнозу, если он не был подтвержден другими более подробными моделями. Таким образом, даже очень простые модели, такие как описанная выше, обеспечивают некоторые допустимые предсказания, но в случае такой простой модели необходимо ограничить область применения предсказания. Чтобы получить количественные прогнозы, необходимо делать модели более реалистичными и следовательно, более сложными.

В России в 1889 году врач-эпидемиолог П.Д. Енько разработал и опубликовал модель распространения инфекционного заболевания в дискретном времени, уравнения которой описывают средние значения численностей групп, получаемых в модели Рида—Фроста. Об этом стало известно только благодаря обзору Клауса Дитца и Дитера Шенцле, посвященному истории применения математических моделей в эпидемиологии. Ученые в своих работах обсуждали способы обобщения модели Енько на основе использования различных законов распределений для числа контактов. Работа П.Д. Енько в 1989 году была переиздана на английском языке, а сам русский ученый признан первым в истории специалистом по моделированию эпидемий [16—18].

Работы M.S. Bartlett по исследованию стохастической SIR — модели в непрерывном времени, опубликованные им в 1949 году, дали старт развитию стохастических моделей эпидемиологиче-

ских процессов [19]. Кроме того, большой вклад в развитие приложений теории случайных процессов к моделированию эпидемий внесли работы N. Baily (1970) [20]. Одна из первых пространственных моделей распространения эпидемий была описана D.G. Kendall в 1957 году на основе уравнений в частных производных [21]. В это же время M.S. Bartlett моделирует распространение эпидемий на узлах пространственной структуры на основе имитационного моделирования. Это было новое направление в науке, основанное на компьютерном моделировании. J. Fox и L. Elveback в 1971 году описали имитационную, индивидуум-ориентированную модель распространения инфекции, которая не сразу была признана мировым научным сообществом из-за недостаточного количества данных для настройки индивидуум-ориентированных моделей и невысокой производительности ЭВМ того времени [22].

С 80-х годов прошлого века начали появляться математические модели оценки эффективности различных методов диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических. Эти модели разрабатывались как на основе детерминированного, так и на основе вероятностного подходов [16—18].

Выводы. Таким образом, математическое представление биологических процессов обеспечивает прозрачность и точность в отношении эпидемиологических допущений, позволяя проверить понимание эпидемиологии заболевания путем сравнения результатов модели и наблюдаемых закономерностей [23]. Модель также может помочь в принятии решений, делая прогнозы относительно важных вопросов, таких как изменения в распространении заболевания. Факт, который заслуживает особого внимания, заключается в том, что модели передачи основаны на современном понимании инфекционного процесса иммунологических реакций. В случаях, когда такие знания отсутствуют, можно сделать предположения относительно этих процессов. Однако в таких случаях может быть несколько возможных механизмов и, следовательно, несколько разных моделей, которые могут привести к сходным

наблюдаемым закономерностям, так что не всегда возможно узнать о базовых механизмах путем сравнения результатов модели. Но разные модели, приводящие к сходным результатам в одном контексте, могут не достигать этого в другом.

В таких случаях лучше проводить дальнейшие эпидемиологические и экспериментальные исследования, чтобы найти различные возможные механизмы. В заключение следует отметить, что немаловажная роль математических моделей заключается в том, что они могут предупредить нас о недостатках в нашем нынешнем понимании эпидемиологии различных инфекционных заболеваний и поставить цели и задачи для дальнейших исследований.

Информация о финансировании: научная работа финансируется авторами.

Участие авторов: Е.Ю. Янчевская — концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала; О.А. Меснянкина — обработка материала, анализ полученных данных, написание текста.

Библиографический список

1. *Улыбин А.В.* Математическая модель распространения инфекции // *Вестник ТГУ*. 2011. Т. 16. № 1. С. 184—187.
2. *Мезенцева Л.В., Перцов С.С.* Математическое моделирование в биомедицине // *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т. XX. № 1. С. 11.
3. *Huppert G., Katriel.* Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology // *Clinical Microbiology and Infection*. 2013. Vol. 19. N 11. P. 999—1005.
4. *Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С.* Введение в математическое моделирование патологических процессов. М.: Медицина, 1980. 262 с.
5. *Merler S., Ajelli M., Pugliese A., Ferguson N.M.* Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling // *PLoS Comput Biol*. 2011. Vol. 7. N 9: e1002205.
6. *Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F. et al.* Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. N 8: 42320.
7. *Yaari R., Katriel G., Huppert A., Axelsen J.B., Stone L.* Modelling seasonal influenza: the role of weather and punctuated antigenic drift // *J R Soc Interface* 2013. N. 10: 20130298.
8. *Bernoulli D.* Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite verole // *Mem Math Phy AcadRoy Sci Paris*, 1766.
9. *Brownlee J.* Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic // *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh* 26.1, 1906. P. 484—521.
10. *Kermack W.O., McKendrick A.G.* A contribution to the mathematical theory of epidemics // *Proc R Soc Lond*. 1927. N. 115. P. 700—721.
11. *Lloyd A.L.* Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics // *Theor Popul Biol*. 2001. N. 60. P. 59—71.
12. *Keeling M.J., Rohani P.* Modeling infectious diseases in humans and animals // *Princeton University Press*. Princeton, 2008.
13. *Diekmann O., Heesterbeek H., Britton T.* Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics 2013. Princeton: Princeton University Press, 2013.
14. *Anderson R.M., May R.M.* Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1992.
15. *Satorras R., Vespignani A.* Epidemic spreading on scale-free networks // *Phys Rev Lett*. 2001. N 86. P. 3200—3203.
16. *Белоцерковский О.М., Холодов А.С.* Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. 300 с.
17. *Леоненко В.Н.* Математическая эпидемиология: учебно-методическое пособие по выполнению лабораторных работ. СПб.: Университет ИТМО, 2018. 38 с.
18. *Енько П.Д.* О ходе эпидемий некоторых заразных болезней // *Врач*. 1889. 46—48.
19. *Bartlett M.S.* An Introduction to Stochastic Processes, with special reference to methods and applications. Third edition. Cambridge University Press, 1978: 388.
20. *Бейли Н.* Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970. 327 с.
21. *Kendall D.G.* Discussion of 'Measles periodicity and community size' by M.S. Bartlett // *J Roy Stat Soc. Ser. A*. 1957. N. 120. P. 64—76.
22. *Elveback L., Ackerman E., Gatewood L., Fox J.* Stochastic two-agent epidemic simulation models for a community of families // *American Journal of Epidemiology*. 1971. N. 93. P. 267—280.
23. *May R.M.* Uses and abuses of mathematics in biology // *Science*. 2004. N. 303. P. 790—793.



© Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 11.07.2019
Принята 27.09.2019

Mathematical Modelling and Prediction in Infectious Disease Epidemiology

E.Ya.Yanchevskaya, O.A.Mesnyankina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Mathematical modeling of diseases is an urgent problem in the modern world. More and more researchers are turning to mathematical models to predict a particular disease, as they help the most correct and accurate study of changes in certain processes occurring in society. Mathematical modeling is indispensable in certain areas of medicine, where real experiments are impossible or difficult, for example, in epidemiology. The article is devoted to the historical aspects of studying the possibilities of mathematical modeling in medicine. The review demonstrates the main stages of development, achievements and prospects of this direction.

Key words: mathematical modeling, forecasting, epidemiology, infectious diseases

Corresponding author: Yanchevskaya E.Yu. — Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Astrakhan, Maksakova, 6.
e-mail: apteca-111a@mail.ru

Yanchevskaya E.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>; SPIN: 8004-3847

Mesnyankina O.A. <http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>; SPIN: 7703-4137

Funding information: the research work is funded by the authors.

Participation of authors: Yanchevskaya E.Yu. — concept and design of research, collection of material, processing of material; Mesnyankina O.A. — processing of material, analysis of the received data, writing of the text.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Uly'bin AV. A mathematical model of the spread of infection. *Vestnik TGU*. 2011. 16 (1): 184—187. (In Russ)
2. Mezentseva LV, Pertsov SS. Mathematical modeling in Biomedicine. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2013. XX (1): 11. (In Russ).
3. Huppert G, Katriel Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013. 19 (11): 999—1005.
4. Balanter BI, KHanin MA, CHernavskij DS. *Introduction to mathematical modeling of pathological processes M.: Meditsina*, 1980: 262 s. (In Russ)
5. Merler S, Ajelli M, Pugliese A, Ferguson NM. Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling. *PLoS Comput Biol*. 2011. 7 (9): e1002205.
6. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS ONE*. 2012. 7 (8): 42320.
7. Yaari R, Katriel G, Huppert A, Axelsen J.B., Stone L. Modelling seasonal influenza: the role of weather and punctuated antigenic drift. *J R Soc Interface* 2013. 10: 20130298.
8. Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole. *Mem Math Phy AcadRoy Sci Paris*, 1766.
9. Brownlee J. Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh* 26.1, 1906, 484—521.
10. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Lond*. 1927. 115:700—721.
11. Lloyd AL. Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics. *Theor Popul Biol*. 2001. 60:59—71.
12. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton, Princeton University Press, 2008.
13. Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics* 2013. Princeton, Princeton University Press, 2013.
14. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford, Oxford University Press, 1992.

15. Satorras R, Vespignani A. Epidemic spreading on scale-free networks. *Phys Rev Lett*. 2001. 86: 3200—3203.
16. Belotserkovskij OM, Kholodov AS. *Computer models and medical progress* M.: Nauka, 2001. 300 s. (In Russ)
17. Leonenko VN. *Mathematical epidemiology: teaching manual for laboratory work*. SPb.: Universitet ITMO, 2018: 38 s. (In Russ)
18. En'ko PD. On the course of epidemics of some infectious diseases. *Vrach*. 1889. 46—48. (In Russ)
19. Bartlett MS. *An Introduction to Stochastic Processes, with special reference to methods and applications*. Third edition. Cambridge University Press, 1978: 388.
20. Bejli N. *Mathematics in biology and medicine*. M.: Mir, 1970: 327 s. (In Russ)
21. Kendall DG. Discussion of 'Measles periodicity and community size' by M.S. Bartlett. *J Roy Stat Soc. Ser. A*. 1957. 120: 64—76.
22. Elveback L., Ackerman E., Gatewood L., Fox J. Stochastic two-agent epidemic simulation models for a community of families. *American Journal of Epidemiology*. 1971. 93: 267—280.
23. May R.M. Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*. 2004. 303: 790—793.



© Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 11.07.2019

Accepted 27.09.2019