

УДК 519.6: 004.942

Имитационное моделирование процесса распространения вируса *Varicella Zoster**

Д.Ю. Козлов¹, А.В. Кульшин¹, Е.А. Передельская², Т.В. Сафьянова², Л.А. Хворова¹

¹Алтайский государственный университет (Барнаул, Россия)

²Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия)

Simulation of Varicella Zoster Virus Spread Process

D.Yu. Kozlov¹, A.V. Kulshin¹, E.A. Peredelskaya², T.V. Safyanova², L.A. Khvorova¹

¹Altai State University (Barnaul, Russia)

²Altai State Medical University (Barnaul, Russia)

Статья посвящена построению и реализации имитационной модели распространения ветряной оспы среди населения, рассмотрены вопросы управления и стратегического планирования вакцинопрофилактики вируса *Varicella Zoster*, приведены результаты расчетов экономической эффективности программы однократной вакцинации детей в возрасте 6 лет на примере Алтайского края.

Приведен вычислительный алгоритм для компьютерного моделирования динамики распространения ветряной оспы. Рассмотрены особенности различных типов вакцинации детей. Проведен сравнительный анализ результатов моделирования с реальными медицинскими данными. В качестве информационного обеспечения модели были использованы статистические данные заболеваемости ветряной оспой по Алтайскому краю.

В процессе тестирования модели были определены оптимальные параметры и оптимальная стратегия вакцинопрофилактики против вируса ветряной оспы на территории Алтайского края. Программная реализация модели осуществлена на высокоуровневом языке программирования Python. С помощью библиотек Python построены графики динамики распространения вируса при различных типах вакцинирования и без проведения подобных процедур.

Ключевые слова: имитационная модель, вирус *Varicella Zoster*, ветряная оспа, Python, система управления, компьютерное моделирование, вакцинопрофилактика.

DOI: 10.14258/izvasu(2023)1-17

Введение

Ветряная оспа (Chickenpox) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом ветряной оспы *Varicella Zoster*, поражающим кожные покровы и нервную систему. Вирусная инфекция распро-

The article focuses on the development and implementation of a simulation model that predicts the spread of chickenpox in a population. It addresses issues related to strategic planning and management of vaccination against the *Varicella Zoster* virus, with a specific focus on the Altai Krai. The article presents the results of economic efficiency calculations for a single vaccination program targeting 6-year-old children.

The simulation model utilizes a computational algorithm to predict the dynamics of the spread of chickenpox. The study examines various types of vaccination programs for children and compares the simulation results with real medical data from the Altai Krai. Statistical data on the incidence of chickenpox is used to inform the model.

The study identifies optimal vaccination parameters and strategies for the Altai Krai through testing the simulation model. The model is implemented using Python programming language and graphically visualizes the virus's spread for different types of vaccination programs and in the absence of vaccination.

Key words: simulation model, *Varicella Zoster* Virus, chickenpox, Python, control system, computer simulation, vaccination.

страняется воздушно-капельным путем, характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках сыпи в виде мелких пузырьков. Единственным источником инфекции является человек. Восприимчивость к ветряной оспе очень высокая и достигает 95–100 %;

* Работа поддержана средствами программы развития ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» «Приоритет-2030».

характеризуется лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и распространенной везикулярной сыпью. Подвержены инфекции преимущественно дети дошкольного возраста, посещающие детские образовательные учреждения. На их долю приходится в среднем 94–96 % от общего количества заболевших. Пик заболевания приходится на возраст 3–4 года. После перенесенного заболевания у 97 % переболевших вырабатывается пожизненный иммунитет [1, 2]. У иммунокомпетентных детей ветрянка редко бывает тяжелым заболеванием. У взрослых и детей с ослабленным иммунитетом инфекция часто может быть тяжелой.

В настоящее время на территории Российской Федерации, в том числе и на территории Алтайского края, рассматриваются всевозможные стратегии и способы вакцинопрофилактики вируса *Varicella Zoster*. Поэтому разработка системы, способной управлять и планировать сроки и методы иммунопрофилактики, является актуальной. Практическая значимость проводимого компьютерного эксперимента с имитационной моделью связана с потребностями врачей: 1) в определении сроков достижения пика распространения вируса ветряной оспы и 2) максимального снижения уровней заболеваемости и передачи заболевания.

Таким образом, целью исследования является разработка компьютерной системы управления и прогнозирования тенденции распространения заболевания ветряной оспой среди населения Алтайского края, определение сроков достижения пика и максимального снижения уровней заболеваемости и передачи заболевания, оценка эффективности плановой вакцинопрофилактики и ее влияние на общую эпидемическую ситуацию.

Информационным обеспечением имитационной модели распространения ветряной оспы послужили данные о заболеваемости из статистических отчетных форм Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Алтайском крае и данные о населении Федерального агентства государственной статистики по Алтайскому краю.

Алгоритмическая и программная реализация модели

При невозможности экспериментировать на реальном объекте в медицине часто используют имитационное моделирование.

$$\frac{dS}{dt} = -r \cdot S \cdot I, \quad \frac{dE}{dt} = r \cdot S \cdot I - k \cdot E, \quad \frac{dI}{dt} = k \cdot E - \nu \cdot I, \quad \frac{dR}{dt} = \nu \cdot I.$$

Здесь E — число людей с болезнью в инкубационном периоде, константа k — скорость перехода болезни из инкубационной стадии в открытую.

Имитационную модель можно рассматривать как множество правил, которые определяют, в какое состояние система перейдет в будущем из заданного текущего состояния.

За основу модели распространения ветряной оспы взята классическая SIR-модель, предложенная В.О. Кермаком и А.Г. Маккендриком в 1927 г. [3]. В ней рассматриваются три группы индивидов: восприимчивые к заболеванию (*Susceptible*), которые еще не были заражены вирусом, инфицированные (*Infected*) — люди в активной стадии заражения, которые могут заражать других людей, и переболевшие (*Recovered*) — люди, которые приобрели иммунитет к данному заболеванию. Передача инфекции осуществляется от инфицированных индивидов к восприимчивым. Считается, что переболевшие индивиды приобретают иммунитет и не могут быть заражены вторично. Модель описывается системой трех дифференциальных уравнений (1) и начальными условиями (2). Использование данной модели можно найти во многих российских и зарубежных пуб-ликациях [4–6].

$$\frac{dS}{dt} = -r \cdot S \cdot I, \quad \frac{dI}{dt} = r \cdot S \cdot I - \nu \cdot I, \quad \frac{dR}{dt} = \nu \cdot I, \quad (1)$$

$$S(t_0) = S_0, \quad I(t_0) = I_0, \quad R(t_0) = R_0. \quad (2)$$

Здесь $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ — численность восприимчивых, инфицированных и переболевших индивидов в момент времени t соответственно; r — коэффициент скорости передачи инфекции; ν — скорость выздоровления.

Из системы уравнений (1) следует, что для общей численности популяции M выполняется закон сохранения:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0, \quad S(t) + I(t) + R(t) = M = const.$$

Общее число заболевших в модели определяется по формуле:

$$Z(t) = M - S(t) = I(t) + R(t).$$

В данном исследовании использована модифицированная имитационная SEIR-модель распространения эпидемии, в которой к трем состояниям в SIR-модели добавляется еще одно — *Exposed* (число зараженных людей, находящихся в инкубационном периоде):

Блок-схема алгоритма нашей модели представлена на рисунке 1.

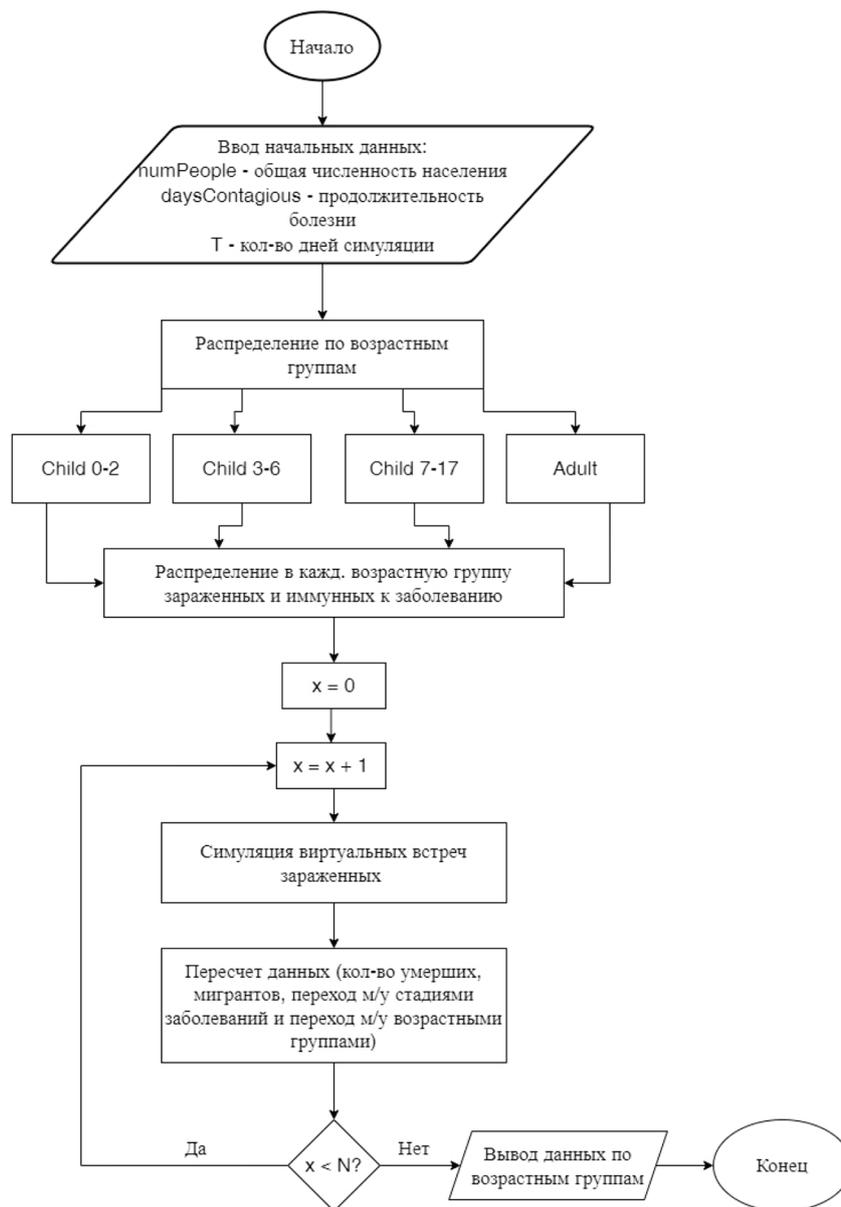


Рис. 1. Блок-схема алгоритма модели: x — номер дня

При программной реализации модели использован метод Монте-Карло, суть которого заключается в описании математических моделей с применением генератора случайных чисел. Основанные на подобном методе модели позволяют оценивать скорость распространения инфекции, характеристики уязвимых групп населения, оптимальный возраст вакцинации и другие социальные и экономические факторы, связанные с заболеванием.

Алгоритм реализации модели можно описать следующими шагами:

1. Для программной реализации имитационной модели были отобраны следующие наиболее значимые параметры для каждого человека: возраст, наличие выработанного иммунитета, длительность про-

текания заболевания, количество социальных связей, вероятность заражения и другие.

2. В качестве единицы модельного времени выбран день.

3. В модели выделено 4 категории людей по возрастным группам: 0–2 года, 3–6 лет, 7–17 лет, 18 лет и старше.

4. В исследовании учитываются уровень риска в зависимости от возраста человека, количество социальных связей, вероятность заражения и другие.

Имитационная модель на протяжении нескольких виртуальных дней симулирует социальные встречи в различных возрастных группах, внутри которых могут находиться инфицированные, посредством генерации случайных чисел.

5. Вероятность инфицирования человека в результате контакта с больным рассчитывается как среднее значение отношений числа заболевших к общему числу людей ежемесячно. Это связано с пиками распространения болезни, которые приходится на зимне-весенний период (с декабря по апрель).

6. В модели принято, что от момента попадания в организм инфекции и до полного выздоровления зараженного проходит в среднем 24 дня, где 12 дней обычно длится инкубационный период, 1–2 дня инфицированные люди являются заразными и считаются разносчиками болезни, а с проявлениями первых симптомов, таких как сыпь и гипертермия, уходят на самоизоляцию до полного выздоровления и выработки иммунитета [1, 2].

7. Имитационная модель учитывает динамику популяции, ее рост и снижение. Данные по рождаемости и смертности взяты средними значениями по Алтайскому краю в соответствии с предоставленной Алтайкрайстатом информацией: каждый день в среднем рождается 13 детей на 1000 человек населения, а умирает по естественным или другим причинам примерно 14 человек на 1000 человек населения.

8. При программной реализации виртуальной встречи имитируемого населения в алгоритм заложена следующая ситуация: если сгенерированное случайное число превысит вероятность заражения, то после контакта с зараженным человек будет считаться инфицированным. Предполагается, что в первую очередь имитируемое население будет предпочтительно общаться с представителями своей возрастной груп-

пы и с малой вероятностью контактировать с другими.

9. При моделировании динамики каждой возрастной группы и числа людей на каждой стадии заболевания использовались так называемые накопители — переменные, учитывающие потоки людей, переходящих из одной стадии заболевания в другую.

Выбор оптимальной стратегии вакцинопрофилактики против вируса ветряной оспы на территории Алтайского края

Одной из основных задач представленного исследования было моделирование последствий трех различных типов вакцинопрофилактики [7–9]:

- вакцинация 1 типа: осуществляется в два приема — в возрасте 1 года, после чего вероятность заболевания после выработки антител составляет 20 %, и в 6 лет — вероятность заболевания после выработки антител составляет 5 %;
- вакцинация 2 типа: осуществляется в два приема — в 6 лет — вероятность заболевания после выработки антител составляет 20 %, и в 6 лет через 30 дней после первой вакцинации — вероятность заболевания после выработки антител составляет 5 %;
- вакцинация 3 типа: осуществляется в один прием — в 6 лет — вероятность заболевания после выработки антител составляет 20 %.

Представленные значения были выбраны согласно литературным данным. При однократной вакцинации эффективность составляет 80 % [7, 8].

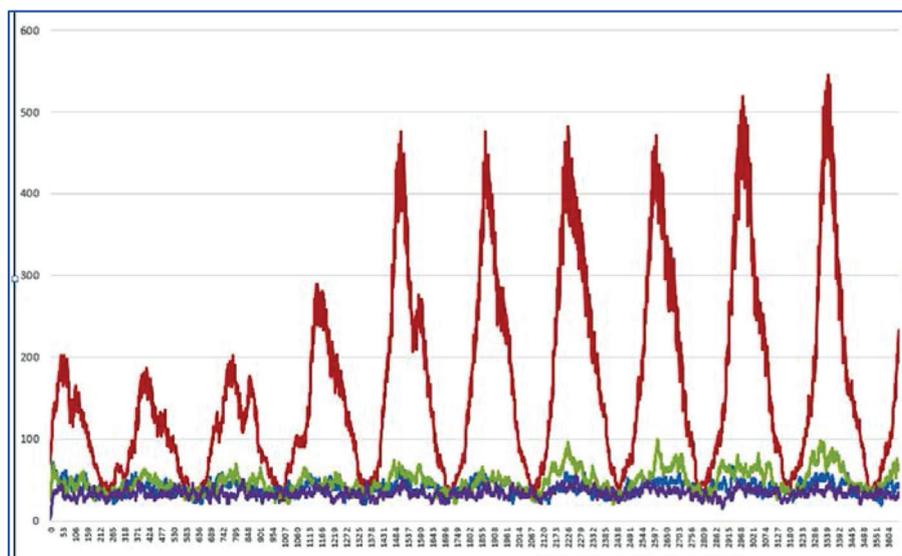


Рис. 2. Результаты имитационного моделирования: численность заболевших без вакцинации: по оси x — дни, по оси y — количество людей; — численность заболевших в возрастной группе 0–2 года; — численность заболевших в возрастной группе 3–6 лет; — численность заболевших в возрастной группе 7–17 лет; — численность заболевших в возрастной группе 18 лет и старше

По результатам разработанной системы управления и стратегического планирования вакцинопрофилактики и по результатам расчетов имитационной модели удалось определить оптимальный план вакцинирования населения Алтайского края. Так, на ри-

сунке 2 представлен результат имитационного моделирования без учета вакцинации. На графике четко наблюдаются сезонность заболевания и постепенный рост инфицированных, особенно в возрастной группе от 3 до 6 лет.

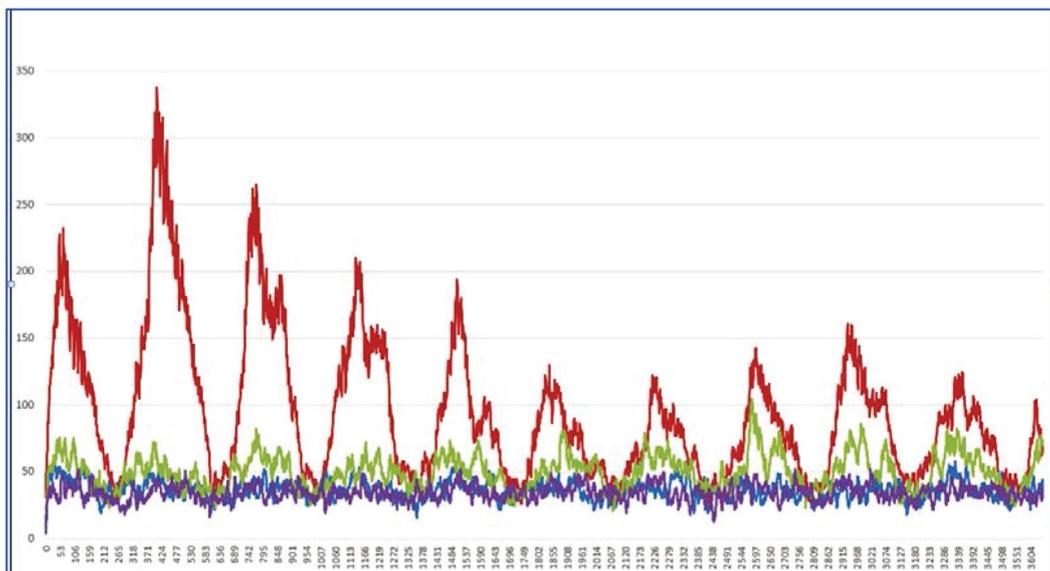


Рис. 3. Результат имитационного моделирования: численность заболевших при вакцинация 1 типа: по оси x — дни, по оси y — количество людей; — численность заболевших в возрастной группе 0–2 года; — численность заболевших в возрастной группе 3–6 лет; — численность заболевших в возрастной группе 7–17 лет; — численность заболевших в возрастной группе 18 лет и старше

Рисунок 3 представляет эффект первой стратегии вакцинопрофилактики, где первая доза ставилась по согласию родителей в 1 год, а вторая — в 6 лет. Видно, что количество заболевших на 3–4-й год значительно сокращается. Данный характер распространения заболевания говорит о том, что вакцинированные дети в возрасте 1 года болеют реже в период 3–6 лет. У стратегий 2 и 3 типов такого значительно эффекта не наблюдается.

Оценка эффективности программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей в возрасте 6 лет на примере Алтайского края

Экономическая оценка эффективности программы вакцинации осуществлялась на основании методических указаний «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики» [10], в которых изложены основные принципы и методы выполнения расчетов по оценке экономических показателей вакцинопрофилактики инфекционных болезней с целью выбора ее оптимальной стратегии.

При расчете стоимости ущерба одного случая ветряной оспы учитывали три основных фактора: 1) ущерб от временной нетрудоспособности; 2) затраты на госпитализацию и амбулаторные посещения врача; 3) затраты собственных средств роди-

телей на транспортировку, лечение, диагностику и другие расходы.

Стоимость дозы для вакцинации одного ребенка принимали равной 2325 руб., охват вакцинацией — 95 %. Согласно литературным данным, при однократной вакцинации эффективность составляет — 80 %. При расчете затрат на вакцинацию учитывались затраты на лечение переболевших детей 0–6 лет, в среднем стоимость лечения составила 16,84 млн руб. Результаты расчетов показали, что стоимость лечения ветряной оспы почти в два раза больше стоимости программы вакцинации, что говорит о высокой экономической эффективности предложенной программы вакцинации (рис. 4).

Для определения экономической эффективности вакцинопрофилактики против ветряной оспы и самоокупаемости вложений анализировали соотношение затрат на вакцинацию и сумму предотвращенного ущерба (рис. 5).

Самоокупаемость вакцинации когорты детей в 6 лет против ветряной оспы, проведенной в 2021 г., будет достигнута к 2031 г. (точка пересечения кумулятивных кривых на графике). В дальнейшем предотвращенный ущерб будет постоянно возрастать. Экономическая выгода составит около 7,52 млн руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты в 1,2 раза.

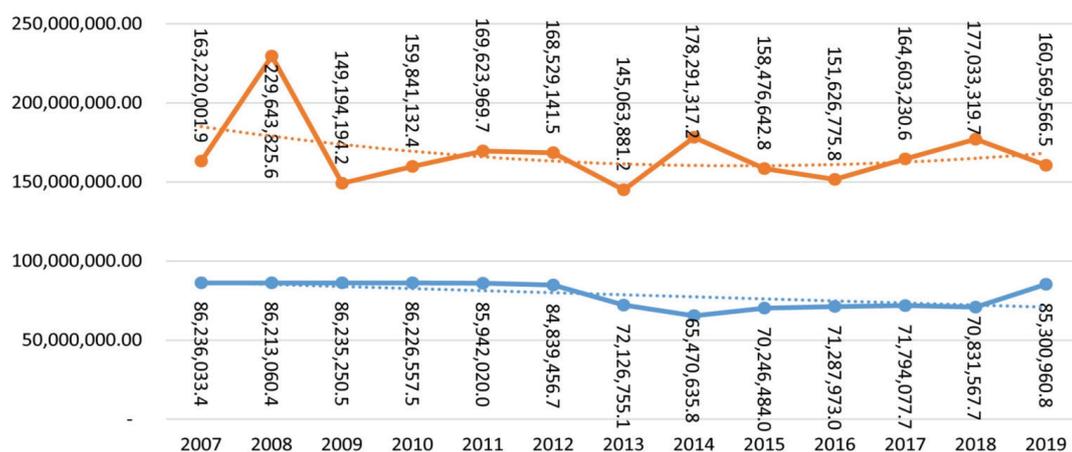


Рис. 4. Динамика экономических затрат на лечение и вакцинацию ветряной оспы населения Алтайского края за 2007–2019 гг. [9]: — стоимость вакцинации в 6 лет; — линейная стоимость вакцинации в 6 лет; — стоимость лечения; — полиномиальная стоимость лечения



Рис. 5. Динамика экономических затрат (млн руб.) на вакцинацию и предотвращенного ущерба на 2021–2031 гг. [9]

Эпидемиологическая эффективность вакцинации наблюдается через пять лет реализации программы — заболеваемость снижается в 2–2,5 раза. Средний темп снижения заболеваемости ветряной оспой среди взрослых составил 0,5 %. Результаты моделирования показывают, что программа вакцинации приводит к наиболее раннему снижению заболеваемости подростков и, вероятнее всего, к такому же эффекту среди взрослых.

Заключение

Выводы по результатам моделирования:

1. Количество заболевших детей в возрасте 3–4 лет при вакцинации значительно сокращается. Учитывая результаты моделирования и данные литературных источников, целесообразно реализовывать программу двухкратной иммунизации с введением первой дозы вакцинации в 12 месяцев и второй дозы в воз-

расте 6 лет. Однако учитывая специфику некоторых регионов России, в частности Алтайского края, где ранее не проводились процедуры вакцинопрофилактики ветряной оспы, в качестве начальных мер по борьбе с «повзрослением» инфекции рекомендуется прививать детей, достигших 6 лет, по программе однократной вакцинации.

2. Проведение вакцинопрофилактики для борьбы с ветряной оспой по своим денежным затратам будет выгоднее привычного лечения вирусной инфекции. Стоимость терапии превышает стоимость вакцинации почти в два раза. Самокупаемость иммунизации детей, достигших возраста 6 лет, будет достигнута в 2032 г. при условии реализации программы в 2022 г. При выполнении данных условий экономическая выгода составит 7,52 млн руб., а предотвращенный ущерб в 1,2 раза превысит затраты. Эффективность

вакцинопрофилактики в эпидемиологическом плане будет прослеживаться через пять лет с момента ее реализации — снижение заболеваемости 2–2,5 раза.

На данный момент разработанная система позволяет планировать и в имитационном экспери-

менте проверять различные стратегии вакцинопрофилактики [9]. Выводами таких исследований могут пользоваться организации здравоохранения и органы власти для успешной борьбы с распространением инфекции.

Библиографический список

1. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. СПб., 2012.
2. Streng A., Grote V., Rack-Hoch A., et al. Decline of neurologic varicella complications in children during the first 7 years after introduction of universal varicella vaccination in Germany, 2005-2011 // *Pediatr. Infect Dis. J.* 2017. № 36 (1).
3. Kermack W.O., McKendrick A.G. Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint) // *Bull Math Biol.* 1991. № 53.
4. Kurkina, E.S., Koltsova, E.M. Mathematical Modeling of the Propagation of Covid-19 Pandemic Waves in the World // *Computational Mathematics and Modeling*, 2021. № 32.
5. Pauline van den Driessche. Reproduction Numbers of Infectious Disease Models // *Infectious Disease Modelling*, 2017. Vol. 2. № 3.
6. Лосева А., Панкратова Л. Моделирование эпидемий: история развития. <https://polit.ru/article/2020/06/05/modeling-history/> (дата обращения: 25.11.2022).
7. Lee Y.H., Choe Y.J., Cho S.I., et al. Effects of one-dose varicella vaccination on disease severity in children during outbreaks in Seoul, Korea // *Journal of Korean Medical Science*. 2019. № 34 (10). e 83.
8. Perella D., Wang C., Civen R., et al. Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. *Pediatrics*. 2016. № 137(4): e20152802.
9. Передельская Е.А., Сафьянова Т.В., Козлов Д.Ю., Кульшин А.В., Хворова Л.А. Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности программы однократной вакцинации против ветряной оспы детей 6 лет на примере Алтайского края // *Медицина*. 2021. № 4.
10. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293851/4293851830.pdf> / (дата обращения: 25.11.2022).