

Д.І. Чумаченко, Т.О. Чумаченко

**ІМІТАЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ
ЕПІДЕМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ:
ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ**

монографія

Харків 2023

Д. І. Чумаченко, Т. О. Чумаченко

**ІМІТАЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ:
ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ**

монографія

Харків 2023

Рекомендовано до видання

Вченою радою Національного аерокосмічного університету ім. М. С. Жуковського
«Харківський авіаційний інститут» (протокол № 3 від 27 жовтня 2021);

Вченою радою Харківського національного медичного університету
(протокол № 14 від 16 грудня 2021)

Рецензенти:

- *С. В. Бодяньський*, доктор технічних наук, професор, професор кафедри штучного інтелекту Харківського національного університету радіоелектроніки;
- *В. В. Мінухін*, доктор медичних наук, професор, директор Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України;
- *А. С. Нечипоренко*, доктор технічних наук, професор, професор кафедри молекулярних біотехнологій та функціональної геноміки Технічного університету прикладних наук Вільдау

Чумаченко Д.І., Чумаченко Т.О.

Ч-90 Імітаційне моделювання епідемічних процесів: прикладні аспекти: монографія. – Х.: ФОП Панов А.М., 2023. – 300 с.

ISBN 978-617-8113-51-3

DOI 10.30837/SMEP.2023

Матеріал монографії містить дослідження на стику галузей інформаційних технологій та епідеміології із застосуванням методів математичного моделювання та штучного інтелекту.

Монографія розглядає моделювання епідемій, починаючи від основних описів до складних симуляцій різних захворювань. Вона інтегрує аналіз часових рядів, авторегресійні моделі та мультиагентні системи, завершуючись вивченням моделювання цифрових епідемій, що відображає передовий досвід у динаміці епідемій та дослідженнях популяційної динаміки.

Для науковців, викладачів, аспірантів, студентів, співробітників наукових установ та ІТ компаній, лікарів-епідеміологів, спеціалістів громадського здоров'я.

Chumachenko D.I., Chumachenko T.O.

Ч-90 Simulation modeling of epidemic processes: applied aspects: monograph. – Kharkiv: FLP Panov A.N., 2023. – 300 p.

The material of the monograph contains research at the intersection of the fields of information technology and epidemiology using methods of mathematical modeling and artificial intelligence.

The monograph concisely explores epidemic modeling, advancing from foundational descriptions to complex simulations for various diseases. It integrates time series analyses, autoregressive models, and multi-agent systems, culminating in a study of digital epidemic modeling, reflecting the cutting-edge in epidemic dynamics and population studies.

For researchers, teachers, graduate students, students, employees of scientific institutions and IT companies, epidemiologists, public health specialists.

УДК 004.032.91

D. I. Chumachenko, T. O. Chumachenko

**Simulation Modelling of Epidemic Processes:
Applied Aspects**

monograph

Kharkiv 2023

ЗМІСТ

ВСТУП	8
Глава 1. Опис та формалізація епідемічних процесів	25
Глава 2. Сучасний стан моделювання епідемічних процесів	43
Глава 3. Модель захворюваності на гастроентероколіт на засадах аналізу часових рядів	52
Глава 4. Модель захворюваності на Лайм-бореліоз методом ковзного середнього	65
Глава 5. Модель авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на сальмонельоз	78
Глава 6. Модель авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на кір	96

Глава 7. Методи оперативного аналізу та побудови порогів захворюваності на грип та грипоподібні захворювання	104
Глава 8. Модель сезонного авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на грип та грипоподібні захворювання	122
Глава 9. Мультиагентна модель епідемічного процесу грипу та грипоподібних захворювань	135
Глава 10. Мультиагентна модель епідемічного процесу ВІЛ-інфекції	144
Глава 11. Мультиагентна модель епідемічного процесу сифілісу	160
Глава 12. Мультиагентна модель епідемічного процесу дифтерії	166
Глава 13. Епідеміологічна діагностика та мультиагентне моделювання вірусного гепатиту В	182

Глава 14. Інтелектуальна інформаційно-аналітична система розповсюдження шкідливого програмного забезпечення типу «мережевий хробак» у повнозв'язних гетерогенних мережах	201
ВИСНОВКИ	232
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	233
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	236
SUMMARY IN ENGLISH	294

ВСТУП

Кінець 2019 року ознаменувався появленням нового патогену – коронавірусу SARS-CoV-2. Природним резервуаром цього вірусу виявився кажан, але, потрапив до організму людини, вірус швидко адаптувався в ньому, почав передаватися аерозольним механізмом передачі і спричинив потужну пандемію COVID-19 [1]. Ця подія розплющила очі не тільки медичній спільноті та тим, хто приймає рішення, але й всім прошаркам населення земної кулі, продемонстрував існуючі реальні загрози і знову нагадав людству про існування інфекційних хвороб, які можуть бути смертельними. Історія людства налічує безліч пандемій, епідемій та спалахів інфекційних хвороб, які забирали життя людей, спричиняли тяжкі ускладнення, знижували якість подальшого життя, впливали на різні боки існування людей та спричиняли значні медичні, соціальні та економічні збитки. Прикладами можуть бути спустошливі пандемії чуми, холери, натуральної віспи, що призвели до загибелі мільйонів людей – населення світу. Пандемія грипу 1918-1919 років, широко відома як іспанський грип або «іспанка», була однією з найсмертоносніших в історії, вбивши приблизно 50 мільйонів людей по всьому світу. Втрати від пандемії вдвічі перебільшили кількість жертв Першої світової війни, під час якої «іспанка» поширилася [2]. Ця пандемія грипу стала прикладом того, як вірус може негативно вплинути на глобальне населення. Впродовж наступного сторіччя людство пережило ще чотири пандемії грипу, які дещо відрізнялись одна від одної.

Розуміння причинності виникнення, розвитку та згасання епідемій формувалось послідовно та поглиблювалось з появою нових наукових відкриттів. Після з'ясування наявності

мікроорганізмів – збудників інфекцій, причинами виникнення та поширення інфекційної захворюваності вважались виключно мікроорганізми-збудники [3]. Зв'язок між іншими факторами та явищами ігнорувався. Проте накопичення фактів про поширення інфекційних хвороб в подальшому призвели до створення епідеміології як науки. Закони епідеміології, сформульовані видатним українським епідеміологом Л.В. Громашевським, вказують на наявність вторинних рушійних сил епідемічного процесу, до яких відносяться природні та соціальні явища, які обумовлюють кількісні та якісні зміни перебігу епідемічного процесу шляхом їх впливу на безпосередні рушійні сили – джерело інфекції, механізм передачі, сприйнятливість населення до певного збудника [4].

Сучасні епідемічні процеси перебігають в умовах зміни клімату, збільшення міграційних процесів, активізації міжнародних транспортних зв'язків; різноманіття екологічних та соціально-екологічних систем змінюється під впливом діяльності людей, що збільшує ризики виникнення нових, повернення минулих інфекцій та їх широкого поширення земною кулею.

Ще один закон епідеміології каже, що епідеміологія будь-якої заразної хвороби протягом людської історії може змінюватись відповідним чином, якщо у соціальному житті суспільства виникають зміни, здатні впливати на безпосередні рушійні сили певного епідемічного процесу, гальмуючи або посилюючи його перебіг. При цьому біологічна складова епідемічного процесу може не змінюватись. Прикладом впливу соціальних факторів на епідемічний процес може слугувати епідемія СНІДу (з початку 1980-х років), яка пов'язана з поширенням серед людей нового вірусу – вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [5]. СНІД став однією

з найпоширеніших та смертоносних епідемій двадцятого сторіччя, вплинув на мільйони людей по всьому світу. Поширення патогену було обумовлено головним чином біоповедінковими особливостями людини, в епідемічний процес ВІЛ/СНІДу в першу чергу залучались особи з груп ризику – чоловіки, що практикували секс з чоловіками; споживачі ін'єкційних наркотиків; робітники секс-бізнесу та ін.

Пандемія COVID-19, одна з останніх пандемій, що вплинула на світ, продемонструвала як швидко може поширюватись збудник, з легкістю перетинаючи кордони, вражаючи як країни з високим рівнем доходів, так і бідні країни, що розвиваються, інфікуючи різні групи населення, спричиняючи тяжкий перебіг хвороби, ускладнення та смерть.

Таким чином, досвід пандемій та епідемій різних хвороб дозволив зрозуміти, що епідемічні процеси є складною та актуальною проблемою для громадського здоров'я, вимагаючи інноваційних підходів для їх вивчення, контролю, скорочення медичних, соціальних та економічних збитків та зменшення тягаря для системи охорони здоров'я та інших основних послуг.

Цілісний та систематичний аналіз епідемічних процесів стає важливою передумовою для обрання ефективних стратегій протидії та мінімізації ризиків впливу захворювань на суспільство. Однак, збір та аналіз реальних даних про випадки хвороб та фактори, що впливають на епідемічний процес, можуть бути обмеженими, особливо у випадках недостатньої інформації або складних соціально-економічних умов. Саме тут надзвичайно цінними стають можливості імітаційного моделювання.

Розробка складних методів імітаційного моделювання в останні роки розкрила нові перспективи для розуміння

та контролю поширення інфекційних захворювань. Створюючи комп'ютерні моделі, які симулюють поширення хвороби серед населення, дослідники можуть визначити ключові фактори, що сприяють поширенню хвороби, а також оцінити потенційний вплив різних заходів у сфері охорони здоров'я.

Імітаційне моделювання має ряд переваг перед традиційними епідеміологічними методами. Наприклад, це дозволяє дослідникам оцінювати численні сценарії та втручання, симулювати поширення хвороби з часом і включати складні взаємодії між окремими людьми та популяціями. Зокрема, імітаційне моделювання може допомогти визначити ключові чинники, що сприяють поширенню захворювання; фактори, що гальмують розвиток епідемічного процесу; а також оцінити потенційний вплив різних профілактичних та протиепідемічних заходів у сфері охорони здоров'я.

Імітаційне моделювання стає все більш важливим в епоху глобалізації, коли інфекційні захворювання можуть швидко поширюватися через кордони та континенти [6]. Поява нових патогенів, таких як вірус SARS-CoV-2, який викликає COVID-19, підкреслила нагальну потребу в ефективних методах моделювання епідемій для інформування про політику громадської охорони здоров'я та контролю за поширенням хвороб.

Незважаючи на потенціал, на точність прогнозів моделі можуть впливати такі фактори, як неповні дані, зміна динаміки передачі та складність людської поведінки. Крім того, використання моделювання у розробці політик може бути суперечливим, оскільки різні моделі можуть давати суперечливі результати, а інтерпретація результатів моделі може мати упередженість і невизначеності.

Тим не менш, імітаційне моделювання залишається потужним інструментом для розуміння причин та особливостей спалахів інфекцій, епідемій, пандемій та контролю за ними. Розробка більш складних і гнучких моделей разом із прогресом у обчислювальній потужності та зборі даних відкрила нові можливості для моделювання складних і динамічних систем. Надаючи вичерпний огляд прикладних аспектів імітаційного моделювання епідемічних процесів, ця монографія має на меті зробити внесок у поточні зусилля з боротьби з інфекційними захворюваннями та покращити громадське здоров'я в усьому світі.

Імітаційне моделювання є потужним інструментом для розуміння розповсюдження інфекційних захворювань та оцінки потенційного впливу різних заходів у сфері охорони здоров'я. Імітаційне моделювання передбачає створення комп'ютерної моделі, яка дуже детально відображає епідемічний процес, включаючи поширення хвороби серед населення, взаємодію між окремими особами та наслідки втручань, наприклад, таких як вакцинація чи карантинні заходи. Модель розроблена, щоб відобразити складність епідемічного процесу та змоделювати взаємодію між окремими людьми, а також вплив екологічних, демографічних, біоповедінкових та інших соціо-економічних факторів.

За своєю суттю імітаційне моделювання базується на математичних моделях, які описують динаміку передачі хвороби з урахуванням характеристик збудника, популяції хазяїна та навколишнього середовища.

Математичні моделі, які використовуються в імітаційному моделюванні, можуть варіюватися від простих до дуже складних, залежно від рівня деталізації, необхідного для точного моделювання епідемічного процесу. Прості моделі можуть

враховувати лише основні параметри захворювання, такі як швидкість передачі та тривалість інфекційного періоду. Більш складні моделі можуть враховувати ширший діапазон факторів, таких як вплив різних демографічних груп, соціальних структур і умов навколишнього середовища на передачу хвороби.

Детерміновані моделі – це ті, в яких результат моделі визначається вхідними параметрами [7]. Ці моделі можуть бути корисними для вивчення потенційного впливу конкретних втручань або сценаріїв, таких як ефект вакцинації певної частки населення, вплив карантинної політики або обсяги санітарно-гігієнічних заходів. Вони також корисні для вивчення динаміки епідемічного процесу та механізмів, що лежать в основі передачі захворювання.

Стохастичні моделі, з іншого боку, вводять випадковість у модель для врахування внутрішньої невизначеності епідемічного процесу [8]. Ця невизначеність може виникати з різних джерел, включаючи випадкові коливання швидкості передачі або поведінку окремих людей. Стохастичні моделі корисні для дослідження потенційного діапазону результатів, які можуть виникнути за різних умов, і для оцінки ймовірності певних результатів.

Незалежно від складності моделі чи підходу, що використовується, імітаційне моделювання відіграє вирішальну роль у розумінні поширення інфекційних захворювань та оцінці потенційного впливу різних заходів. Моделюючи епідемічний процес за різних сценаріїв і вхідних параметрів, дослідники можуть отримати більш глибоке розуміння факторів, які спричиняють передачу захворювання, і визначити найефективніші стратегії контролю спалаху.

Імітаційне моделювання дуже корисне при розробці стратегій контролю та управління епідемічними процесами. Запускаючи модель за різними сценаріями, створюються можливості для оцінки потенційного впливу різних втручань і визначення найбільш ефективних, економічно виправданих стратегій для стримування поширення інфекцій, контролю/попередження ускладнень епідемічної ситуації. Наприклад, модель можна використовувати для оцінки впливу різних стратегій вакцинації, карантинних заходів або політики соціального дистанціювання.

Модель також можна використовувати для аналізу впливу варіантів інфекції, моделювання може допомогти розуміти різницю між різними варіантами інфекцій, зміни у параметрах захворювання, таких як вірулентність збудника, швидкість передачі або інкубаційний період, як це впливає на поширення захворюваності.

Також моделі можуть оцінити ефективність та потенційні наслідки різних інтервенцій у сфері охорони здоров'я, наприклад, таких, як закриття шкіл, дистанційна робота, носіння масок тощо.

Моделі дозволяють визначити та прогнозувати масштаби епідемії, що допомагає узгодити ресурси для боротьби з інфекцією, попереджати перенавантаження як системи охорони здоров'я на національному рівні, так і на регіональному рівні або окремих закладів. Моделювання допомагає прогнозувати навантаження на ці системи та розробляти оптимальні стратегії для кращого управління ресурсами та персоналом, попереджаючи кризи у системі охорони здоров'я.

Дослідження динаміки епідемії за допомогою моделювання створює можливості для вивчення поведінки

епідемії, як епідемії поширюються і припиняються, як збудник взаємодіє з сприйнятливою людиною на популяційному рівні, що може призвести до покращення загального розуміння інфекційних хвороб. Моделювання може стати підґрунтям для наукових досліджень, розвитку наукового прогресу та розробки та наукового обґрунтування нових стратегій запобігання та контролю епідемічних захворювань.

Слід підкреслити значення моделювання для розвитку медичних технологій. Моделювання епідемії допомагає у зрозумінні, які методи діагностики та лікування можуть вплинути на подальшу динаміку епідемічних процесів, загальмувати їх розвиток та попередити негативний вплив на суспільство.

Імітаційне моделювання має ряд переваг над традиційними епідеміологічними методами. Наприклад, воно дозволяє дослідникам оцінювати потенційний вплив втручань контрольованим і повторюваним способом, симулювати поширення хвороби з часом і включати складні взаємодії між окремими людьми та популяціями. Це також дозволяє вченим досліджувати тенденції та зміни в річній та багаторічній динаміці епідемічного процесу певної інфекції, визначати фактори ризику та поширювачі, ідентифікувати вплив різних факторів на епідемічний процес, таких як демографічні зміни, погодні умови, екологічні фактори, харчові звички населення, інфраструктура або зміни в поведінці окремих людей.

Пандемія COVID-19 різко підкреслила важливість імітаційного моделювання в боротьбі з епідеміями. У відповідь на спалах було розроблено численні моделі для прогнозування поширення хвороби, оцінки ефективності втручань і інформування про політику громадського здоров'я. Хоча деякі моделі виявилися неточними або надто оптимістичними, інші

дали цінну інформацію про динаміку спалаху та потенційний вплив різних інтервенцій – від лікування та ізоляції хворих до повного нокдауну та вакцинації.

У той же час пандемія також виявила деякі проблеми та обмеження моделювання епідемії. Однією з найбільших проблем у моделюванні епідемії є точність прогнозів моделі. Моделі настільки хороші, наскільки хороші дані, які використовуються для їх параметризації, а неповні або неточні дані можуть призвести до неточних прогнозів. Крім того, динаміка передачі захворювання може змінюватися з часом, коли з'являються нові варіанти збудника або впроваджуються додаткові заходи, що ускладнює точне прогнозування перебігу епідемії.

Ще одним викликом у моделюванні епідемії є складність людської поведінки. Моделі, які припускають, що люди будуть повністю дотримуватись інструкцій із охорони здоров'я або втручання, можуть не точно відображати поведінку в реальному світі. Крім того, моделювання впливу таких втручань, як карантинні заходи або кампанії вакцинації, може бути складним завданням, оскільки наслідки цих втручань можуть відрізнятися залежно від таких факторів, як дотримання схем вакцинації, час і розподіл вакцин.

Використання моделювання епідемії у виробленні політики також може бути спірним. Різні моделі можуть давати суперечливі результати залежно від використовуваних припущень і параметрів, що призводить до розбіжностей між політиками та експертами з охорони здоров'я. Крім того, інтерпретація вихідних даних моделі може бути піддана упередженням і невизначеностям, що ускладнює прийняття рішень лише на основі прогнозів моделі.

Незважаючи на ці проблеми, моделювання епідемії залишається важливим інструментом для розуміння інфекційних захворювань і контролю за ними. Пандемія COVID-19 призвела до збільшення інтересу та інвестицій у моделювання епідемії, а дослідники та політики прагнуть підвищити точність і корисність моделей. Нові підходи до моделювання, такі як мультиагентне моделювання і машинне навчання, розробляються, щоб краще охопити складність людської поведінки та динаміку передачі хвороб [9]. Крім того, докладаються зусилля для покращення якості та доступності даних, які використовуються в моделях.

Оскільки сфера моделювання епідемій продовжує розвиватися, важливо визнавати її обмеження та проблеми, а також визнавати її потенціал для покращення результатів у сфері громадського здоров'я. Працюючи разом над вирішенням цих проблем і вдосконалюючи методи моделювання, дослідники та політики можуть продовжувати використовувати інструменти моделювання епідемій для боротьби з інфекційними захворюваннями та захисту громадського здоров'я.

Ця монографія містить огляд прикладних аспектів імітаційного моделювання епідемічних процесів з акцентом на використання обчислювальних моделей для розуміння та контролю поширення інфекційних захворювань. Ми починаємо з окреслення основних принципів моделювання епідемії, включаючи ключові припущення та параметри, що використовуються в цих моделях. Потім ми обговорюємо різні типи моделей, що використовуються в моделюванні епідемії, а також їхні сильні сторони та обмеження.

Ми заглибимося в різні фактори, які впливають на поширення інфекційних захворювань, такі як способи

передачі, динаміка популяції та поведінкові фактори. А також дослідимо важливість включення часової динаміки в моделі епідемії, що може допомогти охопити поширення хвороби в часі та на визначених територіях.

Ця монографія має на меті надати комплексний огляд практичних аспектів використання імітаційного моделювання в епідемічних процесах, підкреслюючи його важливість.

Монографія "Імітаційне моделювання епідемічних процесів: прикладні аспекти" присвячена детальному дослідженню ролі та значення імітаційного моделювання в аналізі, прогнозуванні та управлінні епідемічними захворюваннями. У межах цієї монографії ми ставимо за мету представити читачам новітні досягнення та практичні застосування імітаційного моделювання у контексті епідеміологічних досліджень.

Ми аналізуємо основні методи та техніки імітаційного моделювання, розкриваємо принципи побудови та калібрування епідеміологічних моделей, а також досліджуємо важливість ролі стохастичності та несерйозності в аналізі епідемічних процесів.

Крім того, ми детально розглядаємо прикладні аспекти імітаційного моделювання в контексті епідемічних захворювань. Зокрема, ми зосереджуємося на ролі моделювання при розробці стратегій контролю, вакцинації та прогнозуванні поширення захворювань у різних соціальних та географічних умовах.

Наша монографія буде корисною для епідеміологів, медичних працівників, дослідників та всіх зацікавлених у здоров'ї громадськості. Ми сподіваємося, що представлені в цьому дослідженні знання допоможуть покращити ефективність контролю епідемічних процесів та забезпечити стійке та безпечне суспільство.

Дана монографія є продовженням дослідження [10], присвяченого розробці математичних моделей та методів дослідження епідемічних процесів.

Глава 1 присвячена опису та формалізації епідемічних процесів. Проведено класифікацію інфекційних захворювань, що актуальні для України. Серед інфекцій дихальних шляхів з аерозольним механізмом передачі виділено грип, грипоподібні інфекції та COVID-19 (інфекції, що не контролюються імунопрофілактикою) та кір (інфекції, що контролюються імунопрофілактикою); серед кишкових інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі виділено сальмонельоз; серед інфекцій з трансмісивним механізмом передачі виділено Лайм-бореліоз; серед інфекцій з контактним механізмом передачі виділено ВІЛ-інфекцію, вірусний гепатит В та вірусний гепатит С.

Глава 2 описує сучасний стан моделювання епідемічних процесів. Розглянуто три основні підходи: детерміновані компартменті моделі, машинне навчання та мультиагентне моделювання. Серед задач машинного навчання описано регресію, класифікацію, кластеризацію, виявлення аномалій, зменшення розмірності та прогнозування.

В *главі 3* розглянуто методи аналізу часових рядів, які застосовано до прогнозування гастроентероколіту. Реалізовано моделі, що засновані на експоненціальному згладжуванні, поліноміальному методі Брауна та адаптивному методі Хольта. Моделювання проведено на офіційних даних про випадки ГЕК, які щомісяця реєструвались у Харківській області (Східна Україна) протягом 2013 – 2017 рр., без виявлення етіологічного агента інфекції.

Главу 4 присвячено побудові моделі захворюваності на Лайм-бореліоз методом ковзного середнього. Розглянуто

проблему захворюваності на хворобу Лайма, а також досліджено динаміку епідемічного процесу в Харківській області шляхом проведення епідеміологічного та ентомологічного аналізу з 2000 та 2015 рр. На підставі розробленої моделі побудовано програмний комплекс, що дозволяє обчислити прогнозний рівень захворюваності на хворобу Лайма на підставі методу ковзного середнього. Адекватність побудованого прогнозу перевірена на реальних статистичних даних щодо захворюваності на Лайм-бореліоз.

В *главі 5* розглянуто проблему захворюваності на сальмонельоз, проведено аналіз епідемічного процесу сальмонельозу в Україні, та зокрема, в Харківській області. Побудовано модель авторегресійного інтегрованого ковзного середнього (ARIMA) для дослідження епідемічного процесу сальмонельозу. Проведено попередню підготовку та обробку даних, побудовано графіки функцій автокореляції та часткової автокореляції. Модель дозволяє при щоденному сполученні випадків автоматично будувати короткостроковий прогноз, що прогнозує захворюваність на 50 днів уперед і далі, що дає можливість раціонально використовувати наявні фінансові, матеріальні та трудові ресурси, своєчасно проводити адекватні профілактичні заходи, які допоможуть знизити захворюваність на сальмонельоз.

Главу 6 присвячено побудові моделі авторегресійного інтегрованого ковзного середнього для дослідження епідемічного процесу кору. Розглянуто характеристику захворюваності на кір. На основі даних щодо нових випадків кору в Харківській області з 2010 по 2018 рр. в середовищі R Studio побудовано модель ARIMA епідемічного процесу кору.

7 – 9 глави присвячено проблемі захворюваності на грип та грипоподібні захворювання. Зокрема, проведено аналіз

епідемічного процесу грипу та грипоподібних захворювань в Харківській області. Представлено метод оперативного аналізу ситуації щодо захворюваності на грип та грипоподібні захворювання, метод визначення ураженості населення під час епідемії грипу, метод розрахунку епідемічних порогів захворюваності на грип та ГРВІ. Описано побудову моделі сезонного авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на грип та грипоподібні захворювання. Модель верифіковано на захворюваності на грип у Харківській області для епідемічних сезонів 2017 – 18, 2018 – 19, 2019 – 20 та 2020 – 21 рр. Розроблено мультиагентну модель, що дозволяє врахувати інтелектуальну поведінку популяції та дослідити фактори, що впливають на епідемічний процес. На основі побудованих моделей та методів розроблено автоматизований програмний комплекс. Даний комплекс впроваджено в міській та районних установах, які здійснюють епідеміологічний нагляд, м. Харкова з 2007 р., що дозволило провести своєчасні профілактичні заходи та попередити епідемічні підйоми захворюваності в м. Харкові.

В главах 10 – 12 детально розглянуто мультиагентний підхід до моделювання епідемічних процесів та побудовано мультиагентні моделі захворюваності на ВІЛ-інфекцію, сифіліс та дифтерію. Модель ВІЛ-інфекції, яка дозволяє розрахувати довгострокові тренди захворюваності, побудована на основі реальних статистичних даних щодо захворюваності на ВІЛ-інфекцію на території України. В результаті прогнозування можна спостерігати хвилі, що мають тенденцію до повторення через приблизно рівні проміжки часу, що виявляється і в реальному житті. Якщо продовжити моделювання на більш довгий термін, то, незважаючи на зростаючу похибку, можна

спостерігати тенденцію до зменшення кількості хворих у кожен епідемічний період.

Модель захворюваності на сифіліс дозволяє провести експериментальне дослідження над популяційною моделлю для виявлення факторів, які впливають на динаміку захворюваності. Експериментальні дослідження показують, що фактором, що найбільшим чином впливає на зменшення відсотка хворих, є частота перевірок на захворювання та ізоляція хворих. Другим за значущістю фактором є постійність сексуального партнера, третім – використання засобів контрацепції та, нарешті, четвертим – кількість змінюваних партнерів. Результати моделювання дозволяють визначити напрямки профілактики лікування сифілісу та головні чинники у зменшенні захворюваності.

Модель епідемічного процесу дифтерійної інфекції покликана дослідити відсоток імунізації населення, необхідний для припинення розвитку епідемії. Результати моделювання дозволяють визначити питому вагу населення, яке повинно бути захищено від дифтерії шляхом специфічної імунізації дифтерійним анатоксином. Виходячи з конкретної епідемічної ситуації (захворюваність на дифтерію, розповсюдженість носійства, якість проведення лікувально-ізоляційних заходів, імуноструктури населення тощо), можна прогнозувати динаміку епідемічного процесу за часом на конкретній території.

В *главі 13* досліджено проблему захворюваності на гепатит В. Проведено аналіз захворюваності на вірусний гепатит В в Харківській області. Представлено спосіб епідеміологічної діагностики вірусного гепатиту В у лікувально-профілактичному закладі. Розроблено інтелектуальну мультиагентну модель епідемічного процесу вірусного гепатиту В. Модель дає змогу враховувати типи та структуру населення,

особливості поширення епідемічного процесу вірусного гепатиту В. Розрахований за допомогою побудованої моделі прогноз було перевірено на статистичних даних про захворюваність на вірусний гепатит В у Харківській області. Точність прогнозу – 97,06 %.

Главу 14 присвячено імітаційним моделям технічних систем з епідемічним характером. Розроблено моделі розповсюдження шкідливого програмного забезпечення типу «мережевий хробак» у повнозв'язних гетерогенних мережах на прикладі комп'ютерного вірусу Code Red. Розроблено та проаналізовано детерміновані аналітичні моделі поширення мережевих хробаків на прикладі хробака Code Red. Досліджено як класичні епідемічні моделі поширення вірусних інфекцій, так і доповнені моделі, що враховують специфіку поширення мережевих хробаків. Зокрема, розглянуті SI-модель експонентного поширення, SI-модель з обмеженими ресурсами, моделі SIS, SIR, SEIR, SEIQR, SAIR та PSIDR. SI-модель експонентного поширення не підходить для моделювання поширення мережевих черв'яків у реальних умовах. SI-модель з обмеженими ресурсами, моделі SIS, SIR та SEIR можуть бути використані для моделювання динаміки поведінки мережевих хробаків високого рівня. Моделі SEIQR, SAIR та PSIDR підходять для більш детального моделювання та є найбільш наближеними до реальних умов. При цьому модель PSIDR показала результати, наближені до реальних даних. Результати дослідження мультиагентної моделі дозволяють висунути гіпотезу про те, що для невиникнення епідемії часовий ряд, який відповідає кількості заражених хабів, не повинен перевищувати деяке порогове значення.

Дослідження виконане в рамках проекту Національного фонду досліджень України № 2020.02/0404 «Розробка інтелектуальних технологій оцінки епідемічної ситуації для підтримки прийняття управлінських рішень у сфері біобезпеки населення» (ДР № 0120U105451).

Глава 1. Опис та формалізація епідемічних процесів

В сучасний період розвитку людства відбуваються постійні соціальні зміни в суспільстві, які впливають на еволюцію епідемічного процесу і які слід враховувати при проведенні заходів, спрямованих на стримування розповсюдження інфекцій серед населення.

Безпосередніми рушійними силами епідемічного процесу є джерело інфекції, механізм передачі та сприйнятливий організм людини, які створюють ланцюг послідовних заражень інфекціями [11]. Без цих ланок існування епідемічного процесу неможливо. Біологічна небезпека населення визначається можливістю виникнення і розповсюдження біологічних агентів, які є патогенними для людини. При цьому має значення процес розповсюдження збудників в просторі та часі, розподіл випадків серед різних груп населення і залежність цих подій від різноманітних явищ та процесів, що відбуваються в природі та суспільстві. Тому не менш значущими є вторинні рушійні сили епідемічного процесу – соціальні та природні фактори, які впливають на інтенсивність та прояви епідемічного процесу, гальмуючи або прискорюючи його розвиток.

Основними завданнями практичної епідеміології є оцінка існуючої епідемічної ситуації, виявлення причинно-наслідкових зв'язків, завдяки яким вона склалася, та аналіз факторів ризику, тобто чинників, дія яких на епідемічну ситуацію визначає вірогідність її ускладнення [12]. Для того, щоб раціонально контролювати епідемічний процес, слід враховувати напрямок еволюції епідемічного процесу та оцінювати найбільш впливові чинники, що позначаються на захворюваності населення.

Л. В. Громашевський запропонував епідеміологічну класифікацію інфекційних хвороб на підставі визначення

механізму передачі, що має велике практичне значення для громадського здоров'я [11]. Механізм передачі найчастіше піддається впливу з боку соціальних подій, що відбуваються в житті населення. Під дією соціальних умов можуть змінюватись провідні фактори передачі збудника (наприклад, еволюційні зміни шляхів передачі шигельозів) або популяція переносників (кліщові інфекції), зникати шляхи передачі, що існували раніше (використання спільної води для вмивання при трахомі) або з'являтися нові шляхи передачі (наприклад, артифіціальний шлях при вірусних гепатитах В, С, ВІЛ). Специфіка механізму і шляхів передачі визначають коло соціальних факторів, найбільш значущих, які грають вирішальну роль як регулятори епідемічного процесу при будь-якій інфекції [12]. Наприклад, при інфекціях дихальних шляхів мають значення процеси міграції, які сприяють обміну штамми збудників інфекцій, заносу на нові території штамів, що раніше не циркулювали в даній місцевості, це в свою чергу призводить до змін в імунологічній структурі населення. Крім того, для групи інфекцій дихальних шляхів, при яких існують ефективні вакцини, має значення організація та проведення щеплень населенню. При кишкових інфекціях вирішальне значення може мати стан водопостачання, організація та особливості харчування, видалення сміття тощо. При інфекціях з трансмісивним механізмом передачі мають значення процеси антропогенного перетворення природи, наявність та чисельність переносників та умов для їх розмноження та розповсюдження тощо. При інфекціях з контактним механізмом передачі мають значення біоповедінкові особливості певних груп населення, можливості реалізації артифіціальних шляхів передачі в лікувально-профілактичних закладах, в закладах сфери

обслуговування населення (салони краси, перукарні, студії татуажа тощо).

Кожна держава може мати свої особливості розповсюдження інфекційних хвороб, що пов'язано з особливостями соціально-економічних, екологічних, релігійних, культурних та інших умов існування населення. Основу профілактики інфекційних хвороб в масштабах держави складає підвищення матеріального добробуту населення, забезпечення якісною водою та харчовими продуктами, якісним житлом, кваліфікованою медичною допомогою, що є доступною, та ін. [12].

Для попередження активізації епідемічних процесів інфекційних хвороб необхідно визначити провідні рушійні сили, характерні для певного часу та певної території. Для України нами визначені найбільш актуальні інфекції з кожної з груп інфекцій згідно з епідеміологічною класифікацією Л. В. Громашевського.

Першу групу інфекцій складають *інфекції дихальних шляхів з аерозольним механізмом передачі*, які найбільш легко поширюються, спричиняють значний медичний, соціальний та економічний тягар. У першу чергу сюди слід віднести грип та грипоподібні захворювання, нову коронавірусну інфекцію COVID-19, яка останнім часом вплинула майже на всі боки життя людей. Ці інфекції не контролюються засобами імунопрофілактики і переважно мають природний перебіг епідемічного процесу. Незважаючи на наявність вакцин проти грипу, які щороку оновлюються, відсоток населення, що отримує щеплення в Україні, суттєво не впливає на особливості епідемічного процесу.

У ХХ і початку ХХІ століття у світі відбулось кілька пандемій грипу, і існує серйозна загроза виникнення нової пандемії [13].

З 1957 р. при кожній пандемії грипу за 3 – 4 місяці вражалось до 1 млрд людей. Серцево-судинні ускладнення після перенесеного грипу, астма, захворювання нирок тощо спричиняють передчасні смерті мільйонів людей [12].

Люди хворіють на грип у будь-якому віці, але є групи населення, які наражаються на підвищений ризик захворіти, отримати ускладнення або померти. Вагітні жінки, діти віком до 59 міс., люди похилого віку, люди з хронічними порушеннями здоров'я (такі, як хронічні хвороби серця, легень, нирок, печінки, крові, порушення метаболізму, неврологічного розвитку) та люди з ослабленим імунітетом (у результаті ВІЛ/СНІДу, хіміотерапії або лікування стероїдами, а також у зв'язку із злоякісними новоутвореннями) складають групи підвищеного ризику розвитку тяжкої хвороби в результаті зараження вірусом грипу [13]. Професійну групу ризику формують працівники охорони здоров'я, які можуть заразитись під час надання медичної допомоги пацієнтам і сприяти подальшій передачі інфекцій, особливо людям із групи ризику [13]. Передача вірусу сезонного грипу відбувається легко і швидко, особливо в місцях скупчення людей, в закритих колективах, інтернатах, школах тощо. Для України характерна осіння-зимова сезонність грипу.

В науковій літературі показано, що сезонні вакцини проти грипу можуть забезпечити захист для дітей, людей похилого віку та пацієнтів з коронарними синдромами у країнах із середнім рівнем доходу та, здається, є однаково ефективними порівняно з країнами з високим рівнем доходу. Дані щодо інших груп високого ризику та країн з низьким рівнем доходу були

обмеженими, але вони необхідні для подальшого сприяння прийняттю обґрунтованих управлінських рішень щодо вакцинації проти грипу у країнах з низьким та середнім доходом [14]. Вакцин проти грипоподібних інфекцій не існує, тому застосовується лише неспецифічна профілактика.

Емерджентна інфекція COVID-19, пандемія якої останнім часом охопила весь світ, має клінічну картину, подібну як при грипі [15]. Тобто обидва збудники – РНК-віруси – викликають респіраторні захворювання з варіантами перебігу від безсимптомного або легкого до важкого, або зі смертельним результатом. До важливих відмінностей інфекцій можна віднести темпи передачі інфекції. Середня тривалість інкубаційного періоду (час від моменту зараження до виникнення симптомів) і час генерації (час між зараженням однієї людини і зараженням іншої) при грипі менше. За оцінками, час генерації при COVID-19 становить 5 – 6 днів, тоді як при грипі цей час становить 3 дні. Це означає, що грип може поширюватися швидше, ніж COVID-19. Згідно з останніми даними, репродуктивне число, тобто кількість осіб, яких може заразити один хворий, при COVID 19 знаходиться в діапазоні від 2 до 2,5, що вище, ніж при грипі. Всі ці особливості слід враховувати при розробці профілактичних заходів та прийнятті управлінських рішень [15].

До інфекцій з аерозольним механізмом передачі також відноситься значна група інфекцій, що контролюються засобами імунoproфілактики, серед яких особливе місце займає кір.

Кір є вкрай заразною важкою хворобою вірусного походження. Збудником кору є вірус із сімейства параміксовірусів. До введення протиковорової вакцини в 1963 р. і широкого застосування вакцинації великі епідемії кору

відбувалися кожні 2 – 3 роки, щорічно налічувалося 2,6 млн. випадків смерті від кору [16].

За оцінками ВООЗ, у 2017 р. від кору померло 110 тис. осіб, більшістю з яких були діти у віці до п'яти років, незважаючи на наявність безпечної та ефективної вакцини від цього захворювання. У 2000 – 2017 рр. вакцинація від кору запобігла, за оцінками, 21,1 млн. випадків смерті. Глобальна смертність від кору знизилася на 80 % – з 545 тис. випадків смерті у 2000 р. до 110 тис. випадків у 2017 р.

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України в Україні відбувається епідемія кору. Із літа 2017 р. на кір захворіли більше 115 тис. людей, 41 з яких померли.

Невакциновані діти раннього віку піддаються найвищому ризику захворіти на кір з високим ступенем вірогідності розвитку ускладнень, включаючи смертельний результат. Високий ризик захворіти з розвитком ускладнень також мають невакциновані вагітні жінки. Заразитися вірусом кору може будь-яка людина, що не має імунітету, як післявакцинального, так і після перенесеної хвороби.

В країнах, які переживають стихійні лиха або конфлікти або повертаються до нормального життя після таких подій, відбуваються ускладнення епідемічної ситуації кору. Через руйнування інфраструктури та служб охорони здоров'я порушується масова регулярна імунізація, що сприяє значному підвищенню ризику інфікування [16].

За даними МОЗ України, на сьогодні в країні існує високий ризик захворювання на кір серед дітей, які не отримали щеплення. Підлітки та дорослі, які раніше не хворіли на кір і не робили щеплення, також залишаються вразливими до захворювання. У дорослих кір зазвичай має набагато тяжчий

перебіг. Невакциновані медичні працівники найбільше наражаються на ризик захворіти.

Кір є однією з найбільш заразних хвороб у світі. Вірус кору поширюється при кашлі та чханні, тісних особистих контактах або безпосередньому контакті з інфікованими виділеннями з носоглотки.

Вірус залишається активним і контагіозним у повітрі або на інфікованих поверхнях протягом 2 год. Він може бути переданий інфікованою людиною протягом періоду часу, який починається за 4 дні до появи у нього висипу і закінчується через 4 дні після його появи.

Спалахи кору можуть приймати форму епідемій, які призводять до численних смертельних наслідків, особливо серед дітей раннього віку, які страждають від недостатності харчування [16].

Регулярна протикорова вакцинація дітей в поєднанні з кампаніями масової імунізації в країнах з високими показниками захворюваності та смертності є основними стратегіями громадської охорони здоров'я, спрямованими на зменшення глобальної смертності від кору [17]. Протикорова вакцина використовується протягом більше 50 років. Вона безпечна, ефективна і недорога. Імунізація однієї дитини проти кору коштує приблизно 1 долар США [16].

Якщо невакцинована дитина заразиться і перехворіє на кір, у неї, певна річ, сформується природний імунітет проти цього захворювання. Однак кір має тяжкий перебіг і часто потребує госпіталізації. Хворі на кір довго залишаються заразними, їх потрібно ізолювати на тривалий час. Інфекція може викликати ускладнення (пневмонію, енцефаліт), призвести до інвалідності чи смерті.

Вакцина КПК (проти кору, паротиту, краснухи), як і будь-які медичні препарати, може мати побічні дії, проте ризик ускладнень після кору незрівнянно вищий, аніж ризик проявів після щеплення. З 1000 людей, які заразилися кором, один помирає, один хворіє на енцефаліт, а 50 осіб отримують тяжкі ускладнення, від яких вони страждають усе життя. Водночас випадки складних реакцій на вакцину трапляються з меншою імовірністю, ніж один раз на мільйон. Тому кір слід вважати актуальною для України інфекцією, яка потребує особливої уваги.

Другу групу захворювань за класифікацією Л.В. Громашевського складають *кишкові інфекції з фекально-оральним механізмом передачі*, серед яких є як антропонозні (черевний тиф, дизентерія, ротавірусна інфекція тощо) та зооантропонозні (сальмонельози, ієрсиніози тощо). В Україні на сьогодні найбільш актуальним є сальмонельоз.

Сальмонельоз – це інфекційне захворювання, яке викликає бактерія роду *Salmonella*, яка є однією з чотирьох основних причин діарейних хвороб у всьому світі [18]. Ступінь тяжкості хвороби залежить від серотипу, сприйнятливості населення та низки інших факторів.

Більшість випадків захворювання на сальмонельоз перебігає в легкій формі; проте іноді сальмонельоз може становити загрозу для життя. Ступінь тяжкості хвороби залежить від чинників, пов'язаних з хазяїном, і від серотипу збудника *Salmonella*.

Кількість відомих серологічних варіантів сальмонел постійно зростає. Разом з тим світовий досвід демонструє, що не більше 200 з них мають значення в патології людини, а широкого розповсюдження набули і грають істотну епідеміологічну роль не більше 50 [18].

Слід підкреслити, що однією з важливих проблем громадської охорони здоров'я, яка викликає занепокоєння світової медичної спільноти, є стійкість до протимікробних препаратів, і *Salmonella* є одним з мікроорганізмів, у яких з'явилася певна кількість стійких серотипів, що зустрічаються в харчовому ланцюгу [18].

Тягар хвороб харчового походження дуже великий: щороку майже кожна десята людина на планеті хворіє на ці інфекції, що призводить до втрати 33 млн. років здорового життя. Хвороби харчового походження можуть бути важкими, особливо у дітей раннього віку. Діарейні хвороби – найпоширеніші захворювання, викликані нездоровою їжею. На них щорічно хворіє 550 млн. чоловік, у тому числі 220 млн. дітей молодше 5 років. *Salmonella* є однією з чотирьох основних причин діарейних хвороб у всьому світі [18].

Бактерія *Salmonella* широко поширена серед домашніх і диких тварин, переважно серед тварин, м'ясо яких споживається, таких як домашня птиця, свині й велика рогата худоба, а також серед домашніх тварин, включаючи кішок, собак, птахів і рептилій, таких як черепахи. *Salmonella* може проходити через весь харчовий ланцюг – від корму для тварин, первинного виробництва і до підприємств громадського харчування [18, 19].

Джерелом збудника інфекції є тварини (велика рогата худоба, свині, вівці, коні, свійська водоплавна птиця, кури, рептилії, коти, собаки, домашні гризуни), хворі на сальмонельоз люди або здорові бактеріоносії.

Люди інфікуються збудником сальмонельозу, як правило, в результаті споживання заражених харчових продуктів тваринного походження (в основному яєць, м'яса, домашньої птиці і молока), хоча до передачі інфекції можуть бути причетні

й інші харчові продукти, включаючи зелені овочі, забруднені гноєм. Інкубаційний період коливається від 6 годин до 2 – 3 діб. Хвороба може перебігати в легкій формі. Проте в деяких випадках пов'язаних з хворобою зневоднення, може становити загрозу для життя. Серед джерел сальмонельозної інфекції слід виділити носіїв, які при відсутності симптомів хвороби можуть активно розповсюджувати інфекцію. Носійство може тривати від кількох днів до кількох років.

Випадки захворювання людей відбуваються також при контактах з інфікованими тваринами, включаючи домашніх тварин. У інфікованих тварин ознаки хвороби часто не виявляються [19].

Людина в підтримці циркуляції сальмонел в природі значно поступається тваринам.

Фекально-оральний механізм передачі інфекції при сальмонельозі може реалізуватись аліментарним, водним і побутовим шляхами. Сальмонельоз має літньо-осінню сезонність, що пов'язано з активацією в цей період механізму передачі бактерій.

Захворюваність у містах вдвічі перевищує захворюваність в сільській місцевості.

З початку 2020 р. в Україні на сальмонельоз захворіло 2 402 людини, інтенсивний показник захворюваності на 100 тис. населення становив 5,7. Особливістю цієї хвороби є високий рівень спалахової захворюваності. Станом на 27.08.2020 з початку року в Україні зареєстровано 16 спалахів сальмонельозу, внаслідок яких постраждало 130 осіб (зокрема 29 дітей до 15 років). В країнах Європи, починаючи з травня і по жовтень 2020 р., реєструвалась захворюваність на сальмонельоз, пов'язана з вживанням в їжу яєць, інфікованих

Salmonella Enteritidis MLVA профілю 2-9-7-3-2 і 2-9-6-2-3; в останні тижні листопада захворюваність зменшилась.

Профілактика сальмонельозу повинна включати широкий комплекс ветеринарних, санітарних та протиепідемічних заходів. При цьому безпека харчових продуктів розглядається як одна з ключових складових попередження випадків сальмонельозу.

Ступень небезпеки поширення *інфекції з трансмісивним механізмом передачі* визначається біологічною активністю членистоногих переносників збудників цих хвороб. Характерною епідеміологічною особливістю деяких зоонозних інфекцій з трансмісивним механізмом передачі є природна осередковість, яка визначається ареалом розповсюдження тварин – джерел інфекції – та членистоногих – переносників збудників та сезонність, пов'язана з біологічною активністю переносників збудника.

Серед *інфекцій з трансмісивним механізмом передачі* в Україні щороку зростає актуальність Лайм-бореліозу (ЛБ).

Іксодові кліщові бореліози (ІКБ; Лайм-бореліоз (ЛБ), хвороба Лайма, Lyme disease) – це група природно-осередкових трансмісивних інфекцій, збудниками яких є спірохети *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Природним резервуаром *B. burgdorferi s.l.* В природі є гризуни, птахи, олені, велика рогата худоба; переносниками – іксодові кліщі; шлях передачі – трансмісивний. Одним із джерел інфекції є годувальники кліщів — невеликі ссавці й деякі види птахів [20-22].

Кліщі високочутливі до сезонних змін клімату. Починаючи з 1980-х років щільність популяції кліщів зросла, а ареал їх поширення в Європі досяг більш високих широт і високогірних місцевостей. Таким чином, кліматичні зміни в Європі в майбутньому можуть сприяти поширенню хвороби

Лайма, при цьому частота випадків цього захворювання в районах, де клімат стає більш спекотним і сухим, буде скорочуватися [22].

ІКБ характеризуються поліморфізмом клінічних проявів, стадійністю перебігу хвороби і схильністю до розвитку хронічних форм. Пізня, або хронічна стадія ЛБ виникає через місяці або й роки після зараження. У цьому випадку з'являються неврологічні та ревматологічні прояви з переважним ураженням кістково-м'язової системи (артрити) чи нервової (нейробореліоз, хронічний атрофічний акродерматит).

За рівнем поширеності та захворюваності в країнах Центрально-Східної Європи, в тому числі і в Україні, ЛБ займає перше місце серед природно-осередкових інфекцій, які передаються кліщами, а за темпами поширення – друге місце після ВІЛ-інфекції [20-22].

У країнах Європейського Союзу ЛБ почали виявляти з 1986 р. і офіційно реєстрували тільки в 18 країнах. За даними ВООЗ, середня багаторічна захворюваність склала $22,2 \pm 2,8$ на 100 тис. населення (1986 – 2009 рр.). Найбільш неблагополучна ситуація з ЛБ склалася в Словенії, країнах Прибалтики, Чехії, Фінляндії, Угорщини, Польщі [21]. В Україні ЛБ почали реєструвати з 2000 р. Середня багаторічна захворюваність ЛБ в 2000 – 2009 рр. становила $0,7 \pm 0,2$ на 100 тис. населення. ЛБ зустрічається у всіх 23 адміністративних областях України і АР Крим. Найвищі рівні захворюваності відзначені в м. Київ, Чернігівській, Черкаській, Сумській, Львівській та Донецькій областях. За три місяці 2020 р. в Україні зафіксовано 236 випадків ЛБ. Впродовж 2019 р. було зареєстровано 4 482 випадків ЛБ серед українців. Зокрема, 833 випадки зафіксували у жителів сільської місцевості, а 492 – у дітей до 17 років. Більшість випадків ЛБ реєструють із травня

до листопада. Це період найвищої активності іксодових кліщів. Лише третина хворих може пригадати епізод укусу кліща. Інкубаційний період становить від 1 до 45 днів (7–14 у середньому). Сприйнятливість людей до захворювання висока.

Імунітет після перенесеного ЛБ нестерильний, можлива реінфекція із повторним розвитком захворювання. Щеплення від ЛБ не існує.

Тенденцію до підвищення захворюваності на ЛБ як в Європі, так і в Україні можна пояснити погіршенням акарологічної ситуації в результаті кліматичних змін (розширення ареалу іксодових кліщів, збільшення їх чисельності і резервуарів збудників ЛБ серед ссавців, збільшення сезонної активності кліщів), посиленням циркуляції борелій в природних осередках і формуванням антропоургічних осередків ЛБ [23].

Для боротьби з цією інфекцією необхідно посилити заходи профілактики, включаючи інформування широкої громадськості, епідеміологічний нагляд і стандартизацію методів збору даних.

Також необхідно відзначити медико-соціальні фактори: активне вивчення екології, епідеміології і клініки захворювання, розробка і введення в медичну практику сучасних методів лабораторної діагностики, оптимізація епідеміологічного нагляду, розширення знань практикуючих лікарів і доступність медичної допомоги.

Таким чином, актуальність ЛБ буде зростати, що потребує прийняття адекватних та раціональних управлінських рішень щодо попередження виникнення нових випадків ЛБ.

Контактний механізм передачі збудників інфекцій зовнішніх покривів реалізується при безпосередньому контакті шкіри, слизових оболонок сприйнятливого організму з враженими збудником зовнішніми покривами джерела

інфекції, або збудники передаються через забруднені абіотичні елементи зовнішнього середовища. Шляхи передачі збудника, що відбуваються при безпосередньому контакті джерела інфекції та сприйнятливого організму без факторів передачі (прямий контакт), можуть реалізуватись при доторканні під час стискання рук, поцілунків, при статевому акті (венеричні хвороби), при укусі інфікованою твариною (сказ, содоку), при контакті зі кров'ю. Інфекції з цієї групи можуть передаватись також контактено-побутовим шляхом (непрямий контакт).

Серед *контактних інфекцій* для України особливо актуальними є інфекції, провідними шляхами передачі для яких є не тільки природні, а й штучні шляхи передачі – ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити В і С.

ВІЛ-інфекція є найсерйознішою проблемою ХХІ ст. Ця хвороба має глобальне поширення і складає загрозу соціально-економічному розвитку країн світу. За оцінками ВООЗ, на початку ХХІ ст. в світі з ВІЛ живуть більше 42 млн. осіб, в тому числі більше 38 млн дорослих та більше 3 млн дітей віком до 15 років [24]. ВІЛ-інфекція зареєстрована в більше ніж 210 країнах світу. Щорічно в світі реєструють понад 5 млн осіб, вперше інфікованих ВІЛ, в тому числі понад 1 млн дітей до 15 років. Від СНІДу щорічно гине більше 3 млн людей, в тому числі більше 0,5 млн дітей до 15 років.

Основними особливостями ВІЛ-інфекції є статевий шлях передачі, як гетеросексуальний, так і гомосексуальний, передача збудника при введенні наркотиків ін'єкційним шляхом, довготривале носійство, яке забезпечує багаторічне існування джерела інфекції. Найчастіше вражаються люди найбільш активного репродуктивного та працездатного віку. [24].

Хвороба спричиняє величезні соціально-економічні наслідки, тому що вражає в першу чергу осіб працездатного

віку, в тому числі освічених та кваліфікованих, суттєво зростають затрати на лікування нових випадків ВІЛ та інші потреби охорони здоров'я. Суттєвим фактором глобального поширення ВІЛ-інфекції стало інтенсивне розповсюдження наркоманії. За неофіційними даними Програми ООН з міжнародного контролю наркотиків щорічно наркотики вживають 3 – 4 % світового населення. Тому суттєвим фактором активізації епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, а також інших інфекцій з контактним механізмом передачі (вірусні гепатити В, С) є ін'єкційне споживання наркотиків, а також гомосексуальні контакти [12].

В Україні за оцінками кількість осіб, що живуть з ВІЛ, на кінець 2018 р. становила близько 240 тис. людей. У листопаді 2020 р. в Україні офіційно зареєстровано 1 109 нових випадків ВІЛ-інфекції, у 317 пацієнтів діагностовано СНІД, а 134 людини померли від СНІДу. Серед шляхів передачі актуальними є статевий (гетеросексуальний контакт зараз перевищує гомосексуальний), парентеральний та вертикальний. Спостерігається найвищий в Європі рівень поширення ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків, який складає 19,7 %, спричиняє занепокоєння високий рівень позитивних результатів при тестування на ВІЛ-інфекцію донорів крові. Лише кожна друга ВІЛ-інфікована людина в Україні знає свій позитивний ВІЛ-статус і тільки третина отримує антиретровірусну терапію.

Серед інфекцій з контактним механізмом передачі для України також актуальними є вірусні гепатити В та С (ВГВ, ВГС).

Гепатити В і С – два основних типи вірусного гепатиту, які можуть викликати цироз та гепатоцелюлярну карциному. ВГВ і ВГС є причиною 96 % всіх випадків смертей, зумовлених

гепатитами. Згідно з даними ВООЗ, близько 325 млн людей у світі живуть з хронічною інфекцією, спричиненою вірусом гепатитів В або С [25, 26].

ВГВ – потенційно небезпечне для життя інфекційне захворювання печінки, збудником якого є вірус гепатиту В (HBV). Це захворювання є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Інфекція може переходити в хронічну форму з високим ризиком летального результату від цирозу і раку печінки.

Існує безпечна і ефективна вакцина, що забезпечує захист від гепатиту В на 98 – 100 %. Специфічна профілактика вірусного гепатиту В дозволяє запобігти розвитку таких ускладнень, як хронічний гепатит і рак печінки [25].

В Україні станом на 1 січня 2020 р. зафіксовано 1 848 нових випадків вірусного гепатиту В; 23 631 людина перебуває під медичним наглядом. В 2019 р. було проліковано 1 829 людей. Станом на 1 січня 2020 р., в Україні зареєстровано 7 179 нових випадків вірусного гепатиту С, 87 269 людей перебувають під медичним наглядом. У 2019 році проліковано 7 302 людини.

Всього ж, за оцінками експертів, в Україні близько 3,6% (1 517 515) людей живуть із хронічним гепатитом С і 1,5% (632,5 тис.) людей інфіковано вірусом гепатиту В. Однак під медичним наглядом перебуває тільки 82 654 особи (5,4%) з гепатитом С і 23 687 осіб (3,7%) з гепатитом В. Отже, значна кількість населення ще не знає про свій діагноз і не має доступу до лікування.

Незважаючи на наявність ефективної вакцини проти ВГВ, яка входить до Національного календаря щеплень України, станом на 1 травня 2020 р. проти ВГВ вакциновано тільки 60 627 дітей віком до року, що становить 19,5 % від планових щеплень.

Таким чином, найближчим часом не очікується зниження актуальності ВІЛ-інфекції, ВГВ і ВГС для України.

Для того, щоб приймалися ефективні та раціональні управлінські рішення, спрямовані на зниження інфекційної захворюваності населення, слід враховувати закони розповсюдження інфекцій та брати до уваги еволюційні зміни епідемічного процесу кожної групи інфекційних хвороб. Між окремими інфекціями є певні відмінності, які слід вивчати та враховувати при організації профілактичних заходів.

Еволюція епідемічного процесу інфекційних хвороб детермінується спільною дією на нього біологічних, природних та соціальних (соціально-екологічних) факторів існування суспільства. Необхідно комплексне вивчення різноманітності екологічних та соціально-екологічних систем, які змінюються під впливом діяльності людини, з обов'язковим виявленням найбільш значущих детермінант їх розвитку. Детермінованість еволюції інфекцій завжди багатоаспектна та багатofакторна.

Для того, щоб успішно боротися зі старими та новими емерджентними інфекціями необхідним є методологічний підхід до їх вивчення та профілактики в напрямку не від хвороби до причин їх виникнення, а навпаки, від детермінант (причин) до хвороб. Тоді буде реалізований профілактичний принцип боротьби з інфекційними хворобами та забезпечена біобезпека населення.

Класифікація інфекційних захворювань, актуальних для України, представлена на *рис. 1.1*.

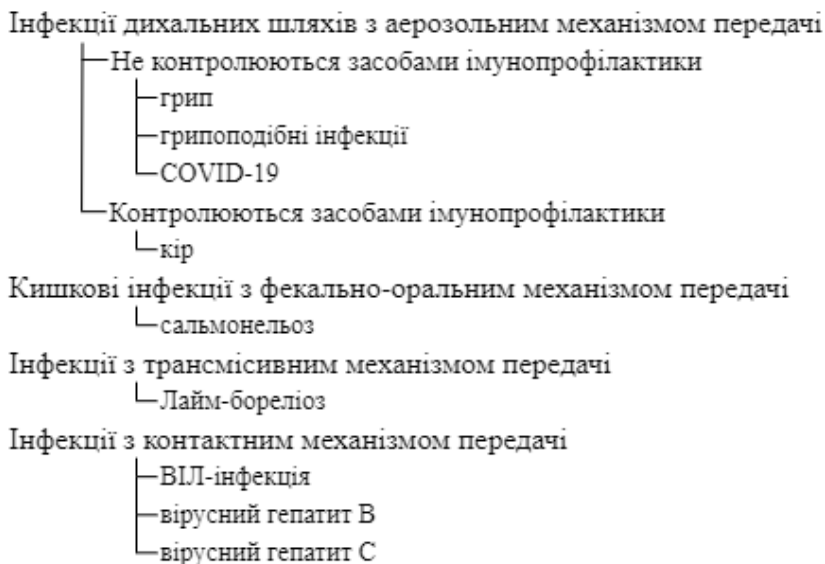


Рис. 1.1. Класифікація інфекційних захворювань, актуальних для України

Глава 2. Сучасний стан моделювання епідемічних процесів

Моделювання епідемічних процесів є інструментом, який застосовується для вивчення механізмів розповсюдження хвороб на популяційному рівні, прогнозування можливого зростання розвитку спалаху захворюваності, оцінки обґрунтованості та раціональності стратегій боротьби з епідемією [10]. З класифікацією моделей епідемічних процесів можна ознайомитись у главі 4 попередньої монографії [10]. Розглянемо деякі прикладні моделі, які використовують різний апарат та застосовуються до різних об'єктів моделювання.

Найпопулярнішим підходом до моделювання епідемічних процесів є детерміновані моделі, засновані на використанні систем диференціальних рівнянь та використанні компартментів, що характеризують стани об'єктів популяції. Першими такий тип моделей застосували В. Кермак та А. Мак Кендрік [27-29], що розширили модель Р. Росса та Х. Хадсон [30] та побудували модель, засновану на типах S (сприйнятливий), I (інфікований) та R (той, що одужав) для дослідження епідемічного характеру інфекційної захворюваності. Першими, хто досліджував моделі епідемічних процесів на території України та СРСР були Л.А. Рвачов та О.В. Бароян, які застосували цей підхід для моделювання захворюваності на грип [31-32].

Компартментні моделі популярні і сьогодні та багато сучасних досліджень базуються на їх розширенні [33]. М. Травікі [34] розглядає розширення моделі, додаючи стан E (інкубаційний період) та додаткові переходи між компартментами. Запропонована модель враховує динаміку життєдіяльності з нерівними показниками народжуваності

та смертності, вакцинацію як немовлят, так і новонароджених, а також тимчасовий імунітет від інфекційного захворювання. При цьому ті, що одужали, мають лише тимчасовий імунітет від інфекційного захворювання і потенційно можуть знову перейти у сприйнятливий клас. Автори дослідження [35] додають стани H (госпіталізований) та D (мертвий). За допомогою моделі досліджувались політики, що включали великомасштабний карантин, суворий контроль за поїздками, моніторинг підозрюваних випадків і соціальне дистанціювання.

Дослідження [36] розглядає також можливість близьких контактів та латентний перебіг захворюваності. Модель включала чотири компартменти на основі даних захворюваності на COVID-19 в Ухані і підтверджена даними, зібраними в Італії, Великобританії та США. Модель відображає ефективність різних заходів щодо стримання хвороби за допомогою трьох факторів, що змінюються: коефіцієнта контактів на душу населення, який можна знизити за допомогою соціального дистанціювання; ймовірності зараження при контакті з інфекційними індивідуумами, яка може бути знижена за допомогою носіння лицьових масок, дотримання особистої гігієни тощо; та популяції інфекційних осіб, які контактують із сприйнятливим населенням, яка може бути зменшена за допомогою карантину. Модель використовувалася для прогнозування найкращого підходу до виходу з режиму локдауну.

У роботі [37] класична модель розширена станом Q (карантин) та V (вакцинований) та досліджено розповсюдження коронавірусної хвороби в Саудівській Аравії. Математичний аналіз ілюструє невід'ємність, обмеженість, епідемічну рівновагу, існування та унікальність ендемічної рівноваги, а також базове число відтворення запропонованої моделі. Щоб

удосконалити класичну модель та віднайти маловідомі параметри, автори застосували структуру асиміляції даних на основі фільтрів Калмана для оцінки параметрів стану для покращання параметрів прогнозування моделі.

Автори [38] застосовують поетапне моделювання з урахуванням ребер, що дозволяє виключити припущення, що всі люди мають однакову частоту контактів, а партнерства швидкоплинні, що має класична модель. Автори виводять моделі простих звичайних диференціальних рівнянь, які відбивають соціальну неоднорідність (різномірність контактів), та враховують вплив тривалості партнерства. У роботі також представлено графічну інтерпретацію, що дозволяє легко вивести та передати модель, і застосувати техніку з різними припущеннями про те, як розподіляється частота контактів та як довго триває партнерство.

Дослідження [39] пропонує нелінійну модель епідемії COVID-19, що моделює поширення коронавірусу під впливом соціального дистанціювання, викликаного урядовими заходами щодо зупинення поширення коронавірусу. При цьому дослідження зосереджується саме на впливі державної політики, спрямованої на стримування пандемії. У роботі [40] досліджено вплив подорожі з інших штатів США на загальні інфекції в державі призначення та виявлено сильну зворотну кореляцію 0,98 між індексом контагіозності та компартментом соціальної обізнаності, тобто людьми, які більше не сприйнятливі до інфекції. У цьому дослідженні використовується компартментна модель метапопуляції, щоб уявити кореляцію між індексами контакту та мобільності та ймовірністю сприйнятливості до інфекції. Величезна кількість стільникових даних дозволила вивчити багато аспектів мобільності

користувачів, у тому числі моделі їх подорожей, контактів та проживання.

У дослідженні [41] запропоновано структуру моделі для прогнозування нових спалахів туберкульозу на основі компарментних моделей, які включають такі властивості, як, наприклад, імміграцію інфікованих людей з країн з високою поширеністю. Крім того, враховано аспект тренованого імунітету у моделі. Використовуючи математичний підхід описано систему звичайних диференціальних рівнянь, яку можна розробити для кількох моментів часу, отримано різні рівні зараження чи атаки, які призвели до різних ефектів вакцинації, залежно від налаштування певних параметрів та початкових значень у відсіках вакцини.

У роботі [42] розглядаються компарментні моделі епідемічних процесів з точки зору економіки. Пропонується три окремі області, в яких економісти могли б зробити свій внесок в епідеміологічну літературу або дати їй інформацію: моделювання неоднорідності сприйнятливих груп населення в різних вимірах, облік ендегенності параметрів, що керують поширенням хвороб, та допомогу у розумінні важливості питань політичної економії у боротьбі з хворобами. Обговорюються прогнози випадків захворювання та смерті, що базуються на цих моделях, що пішло не так з ранніми прогнозами і як вони адаптувалися до поточної пандемії COVID-19.

У роботі [43] досліджується розповсюдження захворюваності на COVID-19 в Україні за допомогою компарментної моделі, розширеної станом F (летальний), а [44] порівнює цю модель з методами регресії для території України до вакцинації.

Не зважаючи на високу популярність компарментних моделей, вони мають низку недоліків [45], головними з яких

є низька точність та складність впровадження змін у модель. Зокрема, динаміка епідемічного процесу призводить до підвищення вірулентності інфекції, що змінює поведінку її розповсюдження. Це потребує змін у моделі, а у випадку використання систем диференціальних рівнянь призводить до перебудови та калібрування моделі з самого початку.

Для підвищення точності моделей епідемічних процесів деякі дослідження намагаються поєднати класичні моделі з іншими підходами. Наприклад, дослідження [46] описує параметричний підхід початкового завантаження для генерації змодельованих даних динамічних систем для кількісної оцінки невизначеності та ідентифікованості параметрів. Розраховано довірчі інтервали та середньоквадратичну помилку розподілів оцінених параметрів для оцінки ідентифікованості параметрів. Щоб продемонструвати цей підхід, його застосовано до моделі SEIR низької складності, яка відповідає додаткам до пандемічного грипу, лихоманки Ебола та вірусу Зіка. В [47] застосовано методи глибокого навчання як альтернативу з меншою залежністю від даних для оцінки параметрів передачі індивідуалізованої компартментної моделі з метою моделювання динаміки епідемії коронавірусної хвороби в США та прогнозування її подальшого розвитку. В результаті побудовано компартментну модель та розроблено багатоетапну методологію глибокого навчання для оцінки параметрів передачі моделі. Потім розрахункові параметри передачі завантажені в модель, щоб передбачити розвиток епідемії COVID-19 у США на 35 та 42 дні.

Більш точними моделями епідемічних процесів є статистичні методи дослідження часових рядів, деякі з яких описані в частині 2 [10]. Розглянемо деякі застосування таких підходів до реальних задач.

Найпопулярнішим статистичним методом, що застосовується до моделювання епідемічної динаміки є метод ковзного середнього та його похідні. Так, метод простого ковзного середнього застосовується до моделювання COVID-19 в Іраку [48], США [49], Пакистані [50], Італії та Іспанії [51], Китаї [52] тощо. Також популярними є такі похідні методу, як експоненціальне ковзне середнє [53-55], моделі ARIMA (авторегресійне ковзне середнє) [56-58] та SARIMA (сезонне авторегресійне ковзне середнє) [59-61].

Статистичний аналіз також застосовується для швидкого вивчення епідемічного процесу емерджентних захворювань або нових спалахів вже відомих захворювань [62], що набуває нової актуальності зі стрімким розповсюдженням COVID-19. Приклади таких моделей застосовувались до атипової пневмонії [63-64], грипу H1N1 [65-66], Еболи [67], ящура [68], COVID-19 [69-70] тощо. Головна відмінність від попередніх задач в тому, що для визначення ефективних заходів контролю необхідні оцінки під час спалаху. Неможливо дочекатися закінчення спалаху та використовувати остаточні дані про параметри вірулентності інфекційного захворювання та пов'язаних параметрів. Натомість необхідно зробити висновок на ранній стадії зростання спалаху. Крім меншої кількості даних, це також створює ризик отримання необ'єктивних оцінок через те, що люди, інфіковані на ранніх стадіях спалаху, зазвичай не репрезентативні для спільноти загалом.

Найбільшу точність наразі мають методи дослідження епідемічних процесів на засадах машинного навчання. Серед них можна виділити наступні задачі.

Регресія. Метод регресії – це підхід до прогнозування для вивчення взаємозв'язку між залежною та незалежною змінною. Окремо параметричні рівняння можна оцінити з урахуванням

будь-яких даних. До таких параметрів можна віднести захворюваність та погоду [71], рівень гетерогенності населення [72], рівень летальності [73], вакцинація [74], обмежувальні заходи [75] тощо. Моделі регресійного аналізу використовують для того, щоб показати або передбачити взаємозв'язок між процесом та тим, що цей процес може спровокувати. Проте така кореляція не завжди показує причинність, тому інтерпретація таких кореляцій є іншою важливою задачею. Залежності від типів даних та поставлених завдань для досліджень епідемічних процесів використовують лінійну регресію [76], логістичну регресію [77], поліноміальну регресію [78], Рідж регресію [79], регресію Лассо [80] та ін.

Класифікація. Задача класифікації направлена на розділення об'єктів відповідно до задалегідь визначених класів. При дослідженні епідемічних процесів методи класифікації застосовуються до різних об'єктів: визначення груп популяції за поведінкою [81], визначення просторово-часових особливостей епідемічного процесу [82], розподілення наявної інформації про спалахи [83], виділення кліматичних зон, які впливають на захворюваність [84], визначення географічних зон залежно від різних інфекційних захворювань [85] тощо.

Кластеризація. Задача кластеризації направлена на розділення об'єктів у випадку, коли класи задалегідь не визначені, а кластери мають бути сформовані за схожістю певних характеристик елементів. При цьому кількість кластерів може бути визначена дослідником задалегідь або самою моделлю. Крім того, дослідник може визначити ознаки, за якими потрібно розділити вибірку самостійно, або модель зробить це самостійно. Досліджуючи епідемічні процеси, моделі та методи кластеризації застосовують до вирішення таких прикладних задач, як визначення географічних територій

за схожими ознаками епідемічного процесу [86], визначення епідемічних спалахів [87], визначення груп носіїв інфекції [88], визначення філогенетичних особливостей особин популяції [89], визначення паттернів розповсюдження інфекції [90] тощо.

Зменшення розмірності. Це зведення більшої кількості ознак до меншої для зручності їх подальшого використання. В епідеміологічній діагностиці це вкрай актуальна задача, оскільки дані, що збираються установами та державними центрами, не залежать від їх важливості для моделювання. Тому методи зменшення розмірності допомагають відкинути зайві дані про захворюваність [91], знизити обчислювальну складність [92], виявити інформативні признаки [93] та фактори, що впливають на епідемічний процес [94].

Виявлення аномалій. Задача виявлення аномалій покликана виявити аномальні відхилення від стандартних випадків. Задача схожа на класифікацію, але має істотну відмінність: аномалії – явище рідкісне, тому вибірок, на яких можна навчити модель, або дуже мало, або немає зовсім. Саме тому для цього використовують інші методи. При дослідженні епідемічних процесів такі методи застосовуються для обробки даних захворюваності в режимі реального часу [95], моніторингу трендів потоку даних захворюваності [96], виявлення спалахів епідемії [97].

Прогнозування. Задача прогнозування є найбільш поширеною при аналізі епідемічних процесів. Прогнози розраховують, враховуючи соціальну динаміку процесів [98], характер спалаху [99], географічні особливості [100], тренди епідемічних процесів на ранніх етапах розвитку спалаху [101], вплив на населення [102], дані соціальних мереж (Twitter [103], Facebook [104] тощо), запити пошукових сервісів [105], дані мобільних операторів [106] та багато інших факторів.

Головним недоліком методів машинного навчання при дослідженні епідемічних процесів є інтерпретація результатів. Зазвичай неможливо виявити фактори, що впливають на динаміку захворюваності та провести експерименти щодо ефективності превентивних заходів.

Для дослідження епідемічних процесів та оцінки впливу факторів та ефективності різноманітних заходів доцільно використовувати мультиагентне моделювання. У цьому підході агентами виступають об'єкти популяції, тобто люди. Кожен агент характеризується множиною станів та характеристик. Перехід між станами відбувається через події, якими можуть бути взаємодія з іншими агентами, з зовнішнім середовищем тощо. Взаємодія між агентами та зміна їх станів впливає на загальну систему, тому впровадження змін в модель та її дослідження набагато простіші, ніж з використанням інших підходів. Детально робота мультиагентних підходів описана нами раніше у 3-ій частині монографії [10].

Глава 3. Модель захворюваності на гастроентероколіт на засадах аналізу часових рядів

3.1. Проблема захворюваності на гастроентероколіт

Гастроентероколіт (ГЕК) – це хвороба, що викликає тотальне ураження шлунково-кишкового тракту людини (тонкого та товстого кишечника, а також шлунка). Гострий ГЕК, як правило, викликається інфекційним агентом, розвивається в результаті харчових токсикоінфекцій, що виникають при попаданні в організм патогенних мікроорганізмів (бактерій, вірусів, найпростіших) та / або їх токсинів з їжею чи водою. Симптомами ГЕК є інтоксикація, блювання, діарея. У науковій літературі можна зустріти терміни «гастроентерит» (якщо в процес не залучений товстий кишечник), «інфекційна діарея», «гострі кишкові інфекції», «гостра діарейна інфекція». Використовуючи дані без розшифровки виду збудника, що викликав ГЕК, за попереднім діагнозом, не чекаючи результатів лабораторних досліджень, можна вчасно визначити настання ускладнення епідемічної ситуації та вчасно вжити адекватних запобіжних заходів [107].

Гострий гастроентероколіт як кишкова інфекція має фекально-оральний механізм передачі, який реалізується водним, харчовим, контактним-побутовим шляхом. Джерелом збудника інфекції можуть бути хвора людина або бактеріоносій, а також хворі тварини. Епідемічний процес може проходити у вигляді спорадичних випадків та спалахів. Захворюваність реєструється впродовж усього року, але збільшується у теплу пору, що виявляється літньо-осінньою сезонністю.

Гострий гастроентерит – часта причина захворюваності та смертності у всьому світі. За дуже скромними оцінками діарея

входить у п'ятірку основних причин смертності у всьому світі. У непромислових країнах більшість випадків виникає у дітей молодшого віку. У промислово розвинених країнах діарейні захворювання є серйозною причиною захворюваності у всіх вікових групах.

Серед бактерій ГЕК частіше викликають кишкова паличка, сальмонели, кампілобактерії, *Clostridium difficile*, шигелли, *Yersinia enterica*, *Yersinia pseudotuberculosis* та ін. Серед вірусів етіологічну роль частіше грають ротавіруси, норовіруси, аденовіруси, астровіруси, цитомегаловіруси, коронавіруси та ін. Часто рутинне лабораторне дослідження на віруси не проводиться, тому значна частка ГЕК вірусної етіології залишається не розшифрованою. Між тим віруси відповідальні за значний відсоток випадків ураження пацієнтів будь-якого віку. Вірусний гастроентерит варіюється від самостійно купованого рідкого діарейного захворювання (зазвичай <1 тижня), пов'язаного з симптомами нудоти, блювання, анорексії, нездужання або лихоманки, до важкого зневоднення, що призводить до госпіталізації або навіть смерті [108].

У США щороку виникають приблизно 179 млн. випадків гострого ГЕК. Норовірус був найбільш поширеним патогеном у всьому віковому спектрі з найвищими показниками норовірусної хвороби серед дітей раннього віку і меншою мірою серед літніх людей. В окремих дослідженнях показники захворюваності на ротавірус, саповірус і астровірус в амбулаторних умовах становили 2,0, 1,6, 0,6 на 1000 людино-років відповідно; рівень захворюваності на ці віруси серед населення склав 23,4, 22,5 та 8,5 на 1000 людино-років відповідно [109].

В інших дослідженнях, проведених у США у період з липня 2014 р. по червень 2016 р. виявили 40,6 епізодів ГЕК на 1000 людино-років, при цьому для більшості епізодів було потрібно не більше ніж амбулаторне лікування. Крім того, найчастіше виявлявся норовірус із частотою 5,5 епізодів, що потребували медичного нагляду, на 1000 людино-років. Захворюваність на норовірус була найвищою серед дітей віком молодше 5 років (20,4 епізоду на 1000 людино-років), за якими йшли дорослі у віці 65 років та старші (4,5 епізоду на 1000 людино-років). Інші досліджувані патогени показали аналогічні закономірності за віком, але нижчу загальну захворюваність (саповірус: 2,4 на 1000 людино-років; астровірус: 1,3 на 1000 людино-років; ротавірус: 0,5 на 1000 людино-років) [110].

Незважаючи на наявність вакцини проти ротавірусу, ротавіруси залишаються однією з провідних причин гострого гастроентериту, який часто супроводжується тяжкими симптомами у дітей до 5 років, які можуть привести до смерті. За оцінками щороку відбувається 120 000 до ~ 215 000 смертей дітей до 5 років від ротавірусу [111].

Крім ротавірусу, *Entamoeba histolytica* – кишковий найпростіший паразит – асоціюється з діарейними захворюваннями, особливо з амебіазом людини, що викликає глобальне занепокоєння щодо здоров'я в основному в країнах, що розвиваються. Ця провідна причина смерті від паразитів у всьому світі і є причиною понад 50 млн. випадків інфікування щороку, серед яких 40 000–110 000 пацієнтів в кінцевому підсумку помирають. Фактично, *E. histolytica* був названий Національним інститутом здоров'я та інфекційних захворювань США другим найбільш пріоритетним паразитом. Попереднє дослідження в Бейруті (Ліван) показало, що 22,3 % госпіталізованих з ГЕК були інфіковані *E. histolytica* [112].

3.2. Постановка задачі

Задача моделювання захворюваності на ГЕК потребує вирішення завдання обробки та аналізу інформації, отриманої у процесі діяльності санітарно-епідеміологічної служби. Це трудомістке завдання, яке може полегшити сучасні інформаційні технології.

Для вирішення проблеми ми розглядаємо її як завдання прогнозування на основі часових рядів. У роботі [113] описані фактори, які впливають на динаміку часового ряду, і виділені чотири компоненти:

- тренд, що представляє неперіодичну зміну середнього значення за інтервал часу, на якому визначається часовий ряд;
- сезонний фактор, що визначає дії, що повторюються в одиницях днів, тижнів, місяців, років;
- циклічні чинники, що впливають на часовий ряд;
- випадковий фактор.

У статті [114] розглядаються моделі часових рядів: адитивна та мультиплікативна, які є залежністю факторів. Знаючи суть явища або процесу, що описується часовими рядами, не важко вибрати відповідну модель.

Для прогнозування епідемічних процесів існує безліч складних методів, які характеризуються можливістю обліку великої кількості факторів, що впливають на динаміку захворюваності, неоднорідність населення та територій тощо. Більшість з них розглянуто у попередній главі. Проте, враховуючи характер даних про поширеність ГЕК в Україні, ми розглядаємо статистичні методи адаптивного статистичного прогнозування, що ґрунтуються на часових рядах, такі, як метод експоненціального згладжування [115], метод Хольту [116]

та метод Брауна [117]. Розглянуті методи мають ряд властивостей [118]:

- можливість їх застосування до широкого кола завдань;
- прогнозування ґрунтується на інтенсивному аналізі інформації, що міститься в окремих часових рядах;
- не потребують великої кількості інформації;
- ясність та простота математичного формулювання.

3.3. Дані

Дослідження ґрунтується на офіційних даних про випадки ГЕК, які щомісяця реєструються у Харківській області (Східна Україна) протягом 2013-2017 рр., без виявлення етіологічного агента інфекції.

Першим завданням дослідження часового ряду є перевірка гіпотези про наявність тренду. За допомогою методу Фостера-Стюарта [119] було встановлено наявність тренду захворюваності на ГЕК, виявлено не випадкову складову. Візуальний аналіз показав, що як не випадковий компонент часового ряду потрібно розрізнити тренд і сезонну компоненту. Для моделювання тренду часових рядів використовувався метод ковзного середнього, який детальніше розглянемо в наступній главі [120]:

$$1/5 (U_{n-2} + U_{n-1} + U_n + U_{n+1} + U_{n+2}) = 1/5 U_n, \quad (3.1)$$

де U_n – оператор, що характеризує процес підсумовування п'яти значень ряду.

При моделюванні сезонних коливань розраховувалися значення сезонної складової.

Для реалізації прогнозу захворюваності на ГЕК використовувалися три методи: метод експоненціального згладжування, поліноміальна модель Брауна та адаптивний метод Хольта.

3.4. Метод експоненціального згладжування

Особливість методу експоненціального згладжування полягає в тому, що в процедурі порівняння кожного спостереження використовуються тільки значення попередніх значень динамічного ряду, взяті з певною вагою [121]. Цей метод рекомендується для короткострокового прогнозування, для стаціонарних даних або за умови повільного зростання даних або, навпаки, зменшення часу.

Експоненціальне згладжування ряду здійснюється за рекурентною формулою:

$$F_t = \alpha X_t + \beta F_{t-1}, F_0 = \frac{\sum_{i=1}^m x_i}{m}, \quad (3.2)$$

де F_t – значення експоненціального середнього в момент часу t ;

X_t – елемент часового ряду $X = \{x_1, x_2, \dots\}$;

α – параметр згладжування, $0 < \alpha < 1$; $\beta = 1 - \alpha$.

Константа впливає на точність прогнозу. Вона також має забезпечувати мінімум помилок прогнозу. Якщо дані мають значні коливання чи випадковість, слід використовувати невелике значення для α . З іншого боку, дані з невеликою випадковістю або чіткою моделлю повинні використовувати більше значення α .

3.5. Поліноміальна модель Брауна

Різниця між одноразовим експоненціальним згладжуванням та поліноміальною моделлю Брауна полягає у наявності додаткових формул для оцінки тренду, тому їх можна використовувати для прогнозування нестационарних часових рядів [122].

Наступні формули використовуються в адаптивній поліноміальній моделі другого порядку:

$$\begin{aligned} S_t' &= \alpha X_t + (1 - \alpha)S_{t-1}'; \\ S_t'' &= \alpha S_t' + (1 - \alpha)S_{t-1}''; \\ S_t''' &= \alpha S_t'' + (1 - \alpha)S_{t-1}''', \end{aligned} \quad (3.3)$$

де S_t' , S_t'' , S_t''' – експоненціальне середнє першого, другого та третього порядку.

Початкові умови:

$$\begin{aligned} S_0' &= \alpha_t - \beta b_t / \alpha + \beta c_t (2 - \alpha) / 2\alpha^2; \\ S_0'' &= \alpha_t - 2\beta b_t / \alpha + \beta c_t (3 - 2\alpha) / \alpha^2; \\ S_0''' &= \alpha_t - 3\beta b_t / \alpha + 3\beta c_t (4 - 3\alpha) / 2\alpha^2. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Оцінка коефіцієнтів:

$$\begin{aligned} b_t &= \alpha / 2\beta^2 [(6 - 5\alpha)S_t' - (10 - 8\alpha)S_t'' + (4 - 3\alpha)S_t''']; \\ a_t &= 3S_t' - 3S_t'' + S_{t-1}'''; \\ c_t &= \alpha / \beta^2 [S_t' - 2S_t'' + S_{t-1}''']. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Прогноз на m кроків уперед записується простим квадратичним багаточленом:

$$F_{t+m} = a_t + b_t m + c_t m^2 / 2. \quad (3.6)$$

3.6. Адаптивний метод Хольта

Трипараметрична модель експоненціального згладжування Хольта аналогічна моделі Брауна [123], оскільки вона оцінює тренд і використовує його при прогнозуванні. Рівняння записуються у такій формі:

$$\begin{aligned} S_t &= \alpha X_t + (1 - \alpha)(S_{t-1} + T_{t-1} + R_{t-1} / 2); \\ T_t &= \beta dS_t + (1 - \beta)T_{t-1}; \\ R_t &= \gamma d^2 S_t + (1 - \gamma)R_{t-1}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

де $dS_t = S_t - S_{t-1}$, $d^2 S_t = dS_t - dS_{t-1}$.

Формулу прогнозування можна записати у вигляді:

$$F_{t+m} = S_t + T_t m + R_t m^2 / 2, \quad (3.8)$$

де m – кількість кроків прогнозу.

Після кількох доробок ми отримуємо модель, яка враховує тренд та сезонність. Адаптивний метод Хольта враховує ці фактори та аналітично записується як:

$$\begin{aligned} T_t &= C (X_t' - X_{t-1}') + (1 + C) T_{t-1}; \\ S_t &= B (X_t / X_t') + (1 - B) S_{t-L}; \\ X_t' &= A (X_t / S_{t-L}) + (1 - A) (X_{t-1}' - T_{t-1}), \end{aligned} \quad (3.9)$$

де Tt – тренд від часового фактора,

S_t – сезонний фактор,

L – період сезонного циклу,

X_t' – згладжений ряд.

Схема побудови прогнозу на h кроків відповідно до адаптивного методу Хольта виглядає так:

$$X_n'(h) = (X_n' + hT_n) S_{n-L+h}, h = 1, 2, \dots, L; \quad (3.10)$$

$$X_n'(h) = (X_n' + hT_n) S_{n-2L+h}, h = L + 1, L + 2, \dots, 2L. \quad (3.11)$$

Адаптивна модель Хольта пропонує адитивний тренд та мультиплікативні фактори, але може бути модифікована для роботи з мультиплікативним трендом та адитивною сезонною складовою.

Перед тим, як можна буде отримати результати прогнозування, необхідно визначити точність прогнозу. Для цього можна скористатися формулою розрахунку відносної помилки прогнозованих значень:

$$\varepsilon_t = (|x'(t) - x(t)| / x(t)) 100\%, \quad (3.12)$$

де $x'(t)$ – прогнозоване значення,

$x(t)$ – фактичне значення часового ряду.

3.7. Результати

Описані методи апробовані на показниках захворюваності на ГЕК. Прогноз виконувався на жовтень, листопад та грудень 2017 року [124].

Для автоматизації прогнозу захворюваності на ГЕК за допомогою мови програмування C# розроблено програмний комплекс, що дозволяє розраховувати прогноз захворюваності на основі наявних статистичних даних. Базова конфігурація програмного комплексу включає дані з 2013 до 2017 рр. Дані за роки включають абсолютну захворюваність на ГЕК.

На *рис. 3.1* показано кількість випадків ГЕК та процес прогнозування цих показників з використанням методу експоненціального згладжування.

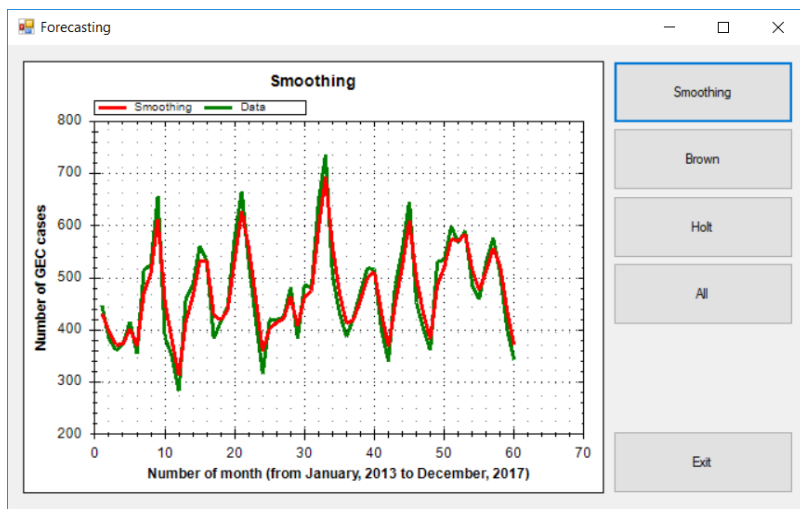


Рис. 3.1. Прогнозування захворюваності на ГЕК методом експоненціального згладжування

На *рис. 3.2* показано динаміку фактичних показників захворюваності та процес прогнозування цих показників з використанням поліноміальної моделі Брауна.

На *рис. 3.3* показано кількість випадків ГЕК та процес прогнозування цих показників за допомогою адаптивного методу Хольта.

Порівняльний аналіз результатів, отриманих із використанням трьох методів, свідчить, що найкращий результат показує поліноміальна модель Брауна, а найгірший – адаптивний метод Хольта (*рис. 3.4, табл. 3.1*).

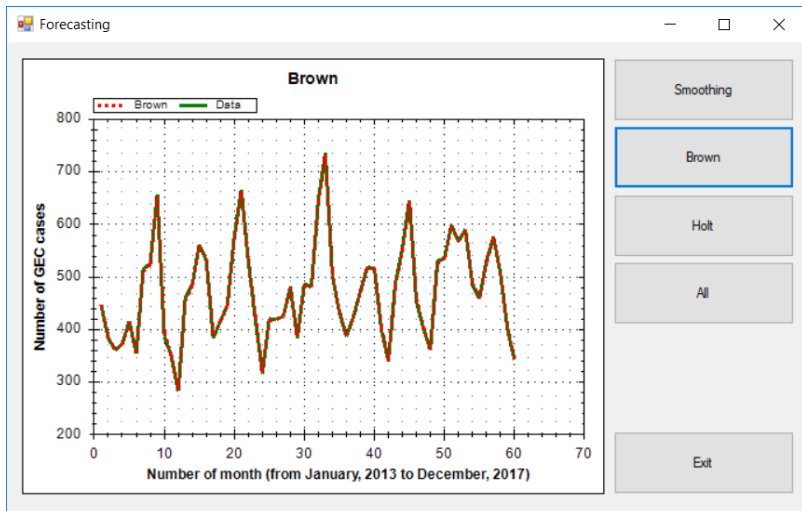


Рис. 3.2. Прогнозування захворюваності на ГЕК за допомогою поліноміальної моделі Брауна

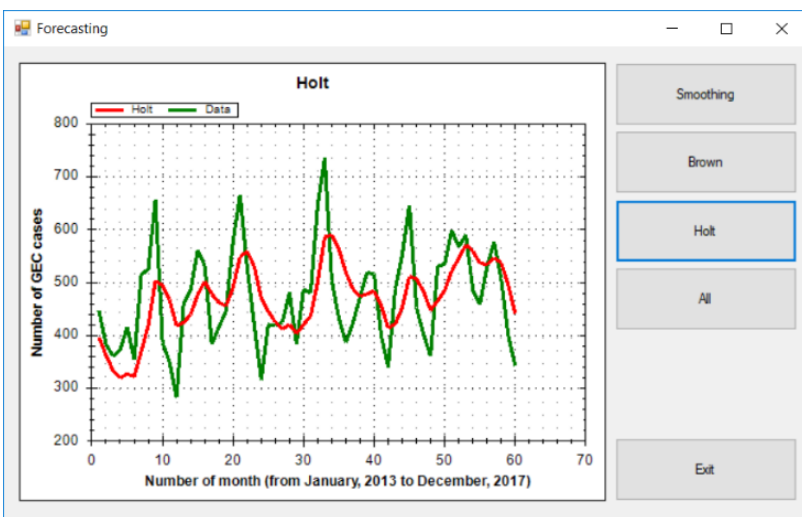


Рис. 3.3. Прогнозування захворюваності на ГЕК з використанням адаптивного метода Хольта

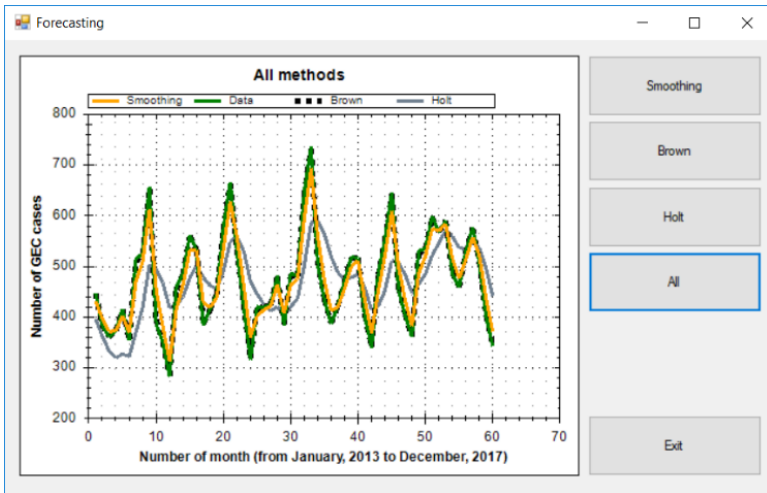


Рис. 3.4. Порівняльний аналіз прогнозування захворюваності на ГЕК з використанням методу експоненціального згладжування, поліноміальної моделі Брауна та адаптивного методу Хольта.

Таблиця 3.1.

Чисельні результати прогнозування захворюваності на ГЕК з використанням методу експоненціального згладжування, поліноміальної моделі Брауна та адаптивного методу Хольта.

Номер місяця	Реальні дані	Прогноз		
		Експоненціальне згладжування	Метод Хольта	Модель Брауна
58	508	523,012	537,86	510,18
59	401	437,604	496,514	404,53
60	343	371,381	441,572	344,99

Точність методів залежить від параметрів згладжування. Результати прогнозів показали, що точність прогнозів вища за умови використання малих значень констант згладжування.

3.8. Висновки до глави 3

В рамках дослідження було проаналізовано дані щодо захворюваності на ГЕК у Харківській області. Враховувалися фактори, що впливають на часовий ряд: тренд, сезонна складова. Отримані результати свідчать, що надійність короткострокового прогнозу захворюваності на ГЕК у Харківській області за поліноміальною моделлю Брауна дає найкращий результат. Точність методів залежить від параметрів згладжування. Встановлено, що точність прогнозів вище за малих значень констант згладжування.

Впровадження автоматизованої системи, що дозволяє розраховувати прогноз у режимі реального часу, підвищить ефективність прийняття рішень епідеміологами щодо реалізації профілактичних заходів щодо зниження захворюваності на ГЕК. Для оптимізації процесів прогнозування та практичного використання розроблена модель може бути включена до автоматизованої системи епідеміологічного нагляду за інфекційними захворюваннями.

Глава 4. Модель захворюваності на Лайм-бореліоз методом ковзного середнього

4.1. Проблема захворюваності Лайм-бореліоз

Іксодові кліщові бореліози (ІКБ) – група інфекційних трансмісивних природно-осередкових захворювань, що викликаються бореліями групи *B. burgdorferi* і передаються іксодовими кліщами. Клінічно захворювання протікає з переважним ураженням шкіри, нервової системи, опорно-рухового апарату, м'яза серця і характеризується схильністю до хронічного, а також латентного перебігу [125].

У США спеціалізованим центром з контролю і профілактики захворювань (CDC) в Атланті щорічно реєструється понад 5 тисяч хворих [126]. У країнах Європи, за оцінками німецьких вчених, кількість хворих може становити до 8 – 10 тис. щорічно. Інтенсивні показники захворюваності на бореліоз у Франції становлять 39,4 на 100 тис. населення, в Болгарії – 36,6 тис. [127].

Назву хвороби (ІКБ) почали використовувати після відкриття в останні роки нових генотипів борелій групи *B. burgdorferi*, які також передаються іксодовими кліщами [128]. До цього випадки цієї групи захворювань реєструвалися як хвороба Лайма. І зараз за офіційною звітною статистикою ці захворювання можуть проходити під назвою «хвороба Лайма». Дане положення регламентовано на підставі короткого варіанта Міжнародної статистичної класифікації захворювань і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду, прийнятої 43-ю Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я [129].

В Україні, за даними Львівського НДІ епідеміології та гігієни, різноманітність нозологічних форм хвороби Лайма

пов'язана з циркуляцією всіх трьох патогенних для людини видів борелій *B. burgdorferi*, *S. stricto*, *B. garinii*, *B. afzeli*. У найбільш активних природних осередках хвороби Лайма в Україні інфікованість бореліями кліщів становить 10 – 70%. Епідеміологічні та серологічні дослідження, проведені даним інститутом, показали, що від 10 до 42,2 % населення України має контакт із збудником бореліозу [130]. Це свідчить про активність епідемічного процесу хвороби Лайма.

Через неповне і несвоєчасне виявлення захворювань даної групи неможливо оцінити дійсний стан захворюваності, що робить їх епідеміологічно неконтрольованими і створює значну загрозу для виникнення епідемічних ускладнень [131].

Крім цього, передумовами виникнення випадків захворювань є збільшення чисельності кліщів, особливо в рекреаційних зонах, зростання інфікованості кліщів бореліями [132]. Внаслідок зростання популяцій кліщів [133] відзначається підвищення кількості випадків укусів кліщами населення.

На сьогоднішній день розроблено низку математичних та імітаційних моделей для дослідження захворюваності на хворобу Лайма. Такі моделі спрямовані на вирішення наступних завдань, що враховують специфічні аспекти передачі хвороби Лайма:

- визначення екологічних аспектів популяції кліщів [134 – 135];

- визначення порогової захворюваності для епідемічного розвитку інфекції [136 – 137];

- вплив різних господарів на збереження хвороб, що передаються кліщами [138 – 139];

- вплив щільності господарів на поширення хвороби Лайма [140 – 141];

– моделювання сезонної динаміки популяції кліщів [142 – 143];

– вплив кліматичних умов на розвиток хвороби Лайма на певних територіях [144 – 145];

– моделювання розповсюдження різних збудників [146 – 147];

– прогнозування захворюваності на певних територіях [148 – 149].

Такі моделі можна розділити на два класи:

– Моделі, орієнтовані на теоретичне дослідження епідемічного процесу хвороби Лайма;

– Імітаційні моделі, створені задля моделювання певних аспектів епідемічного процесу хвороби Лайма.

4.2. Аналіз захворюваності на ІКБ на території, що досліджується

Для аналізу було обрано Харківську область.

У Харківській області перший випадок ІКБ зареєстрований у 2000 р. З цього часу в ній проводиться епідеміологічний нагляд. Нами було проведено епідеміологічний і ентомологічний аналіз з 2000 по 2015 р. Показники захворюваності в Україні перевищують показники в Харківській області (крім 2005 р.), з 2006 р. намітилася стійка тенденція до зростання захворюваності. В останні роки в області загострюється епідемічна ситуація з ІКБ, кількість випадків захворювання продовжує зростати (з 2 випадків у 2000 р. до 228 у 2015 р.). За період епідеміологічного нагляду відзначено 4 різкі підйоми захворюваності в 2005, 2009, 2012, 2015 рр. з поступовим зростанням показників у наступні 2–3 роки, крім 2014 р., коли відзначалося зниження захворюваності в 1,8 рази

порівняно з попереднім роком. У 2015 р. показники зросли в 4 рази.

В області виявлено 371 територія, ензоотична з бореліозу. На території України, в тому числі і в Харківській області, основним переносником збудників хвороби Лайма є європейський кліщ *I. ricinus*, який домінує на території України. У найбільш активних природних осередках хвороби Лайма в Україні інфікованість бореліями кліщів досягає 10–70 %.

На території Харківської області виявлено 7 видів іксодових кліщів, з яких найбільш епідемічно значущих три: іксодус рицинус (лісовий кліщ), дермацентор ретикулятус (луговий кліщ) і дермацентор маргінатус (пасовищний кліщ). Найбільш численним і поширеним на території всієї області є іксодус рицинус, який в структурі всіх зібраних в природних умовах кліщів становить 86 %, дермацентор ретикулятус – 10 %, дермацентор маргінатус – 4 %. Чисельність іксодових кліщів в природних умовах, яка залежить від циклу розвитку і ряду факторів навколишнього середовища, коливалася від 12,1 на 1 км маршруту в 2001 р. до 1,71 у 2012 р. Лабораторними дослідженнями кліщів з природи і відібраних на домашніх тваринах виявлено 5,1 і 11,4 % відповідно, інфікованих збудником хвороби Лайма – *Borrelia burgdorferi*.

Серед видів кліщів більш високий показник інфікованості встановлено у дермацентора маргінатуса (14,2 %), однак з огляду на невелику чисельність і меншу агресивність при нападі на людину цей вид не відіграє значної ролі в епідемічному процесі ІКБ в Харківській області. За період, що аналізується (з 2000 по 2015 р.), інфікованість всіх видів кліщів бореліями зросла з 4,4 до 23,9 %. У 2014 р. інфікованість

зменшилася до 21,4 %, чисельність кліщів до (1,3 на 1 км маршруту проти 1,9 у 2013 р. і 1,93 у 2015 р.).

За всі роки проведеного епідеміологічного аналізу захворюваність мала виражену сезонність з максимумом в травні-липні (46,9 – 58,5 %). Присмоктування кліща найчастіше відбувалися в травні-липні (65,8 %) і вересні – жовтні (20,1 %), що відповідає періоду найбільшої його активності.

У 2014 і 2015 рр. зросла кількість осіб, що заразилися в антропоургічних осередках і склала 85,1 і 73,1 %, у той час як в попередні роки їх кількість була трохи меншою за 50 %. У два рази збільшилася питома вага осіб, інфікованих на дачах і присадибних ділянках, – 36,0 проти 14,9 %. Таким чином, слід зазначити, що ІКБ є актуальною інфекцією для Харківської області зі значним медичним, соціальним і економічним збитком.

4.3. Метод ковзного середнього

Ковзне середнє відноситься до класу індикаторів, що йдуть за трендом. Воно допомагає визначити початок нового тренду і його кінець. Його кут нахилу можна використовувати для визначення сили (швидкості руху), він також використовується як базис (або фактор, що згладжує) у великій кількості інших технічних індикаторів [150]. Іноді ковзне середнє називають лінією тренду.

$$SMA = \frac{\sum_{i=1}^n P_i}{n}, \quad (4.1)$$

де P_i – значення часового ряду,

n – довжина згладжування або період ковзного середнього.

Ковзне середнє не передбачає зміни тренду, а лише сигналізує про його зародження. Оскільки ковзні середні є індикаторами прямування за трендом, їх краще використовувати в періоди тренду, а коли у досліджуваному процесі тренд відсутній, вони стають абсолютно неефективними. Тому перед використанням цих індикаторів необхідно провести окремий аналіз трендових властивостей конкретних значень часового ряду.

Детально метод описано в 6-ій главі монографії [10].

4.4. Автоматизація та програмна реалізація

Для автоматизації прогнозування захворюваності на ІКБ на мові C# розроблено програмний комплекс, який дозволяє обчислити прогнозу захворюваність на підставі існуючих статистичних даних в режимі реального часу. Базова настройка програмного комплексу включає дані з 2004 по 2016 рр. Дані по роках включають інтенсивні показники захворюваності на 100 тис. населення, звернення населення з приводу укусів кліщів, результати досліджень кліщів, знятих з людей, наявність борелій і питому вагу інфікованих бореліями кліщів, зібраних на прапор, показники чисельності кліщів.

Для початку розрахунку прогнозу необхідно ввести роки, за які є дані (мінімум за 3 роки включно) і на скільки років вперед необхідно виконати прогноз (*рис. 4.1*).

Потім необхідно ввести дані за кожен рік або вибрати наявні значення за період 2004 – 2015 рр. і виконати прогноз (*рис. 4.2, 4.3*). Після введення даних за один рік необхідно натиснути на кнопку «Додати дані». Після заповнення всіх значень за кожен рік необхідно натиснути «Прогноз», щоб виконати прогноз.

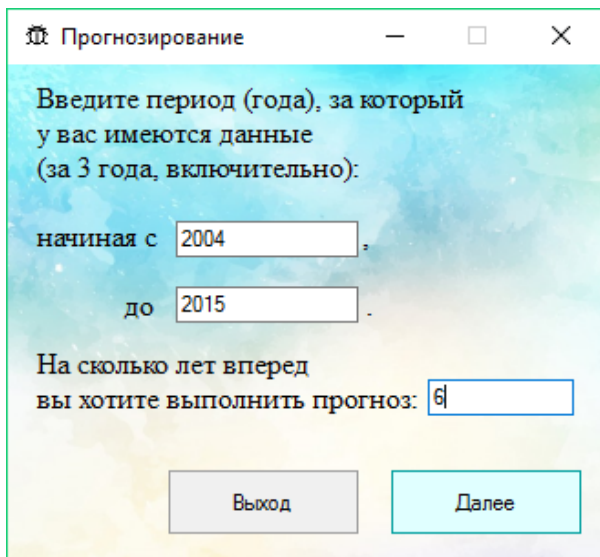


Рис. 4.1. Початкове вікно роботи програмного комплексу.

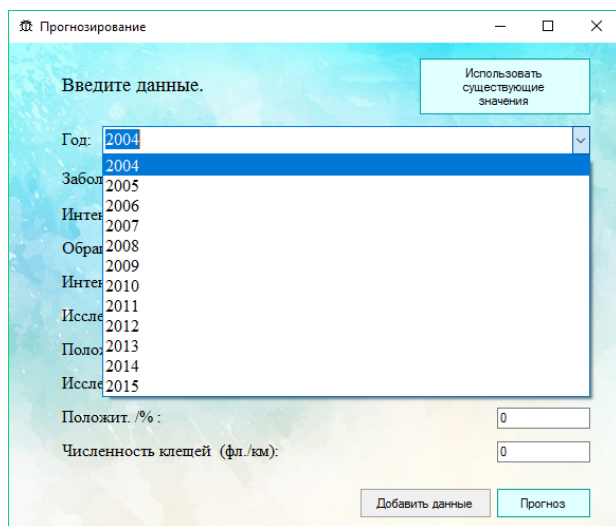


Рис. 4.2. Вибір року для прогнозування

Рис. 4.3. Введення даних для прогнозування

Далі програмний комплекс автоматично розраховує прогноз. Результати представлені у вигляді графіків. Є можливість подивитися точне значення, навівши курсором мишки на потрібну точку.

На підставі обчисленого прогнозу (рис. 4.4) можна зробити висновок про подальше збільшення кількості випадків ІКБ з певною трирічною циклічністю: збільшення кількості випадків ІКБ протягом 2-х років з незначним зниженням на наступний рік.

На підставі прогнозу (рис. 5.5) простежується подальше зростання звернення за медичною допомогою у зв'язку з укусами кліщів. При цьому чітка циклічність відсутня.

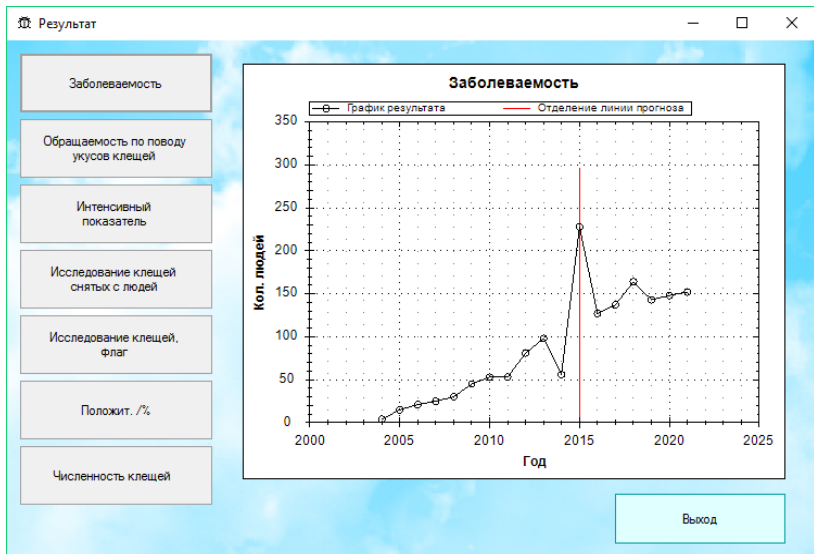


Рис. 4.4. Динаміка показників захворюваності на хворобу Лайма.

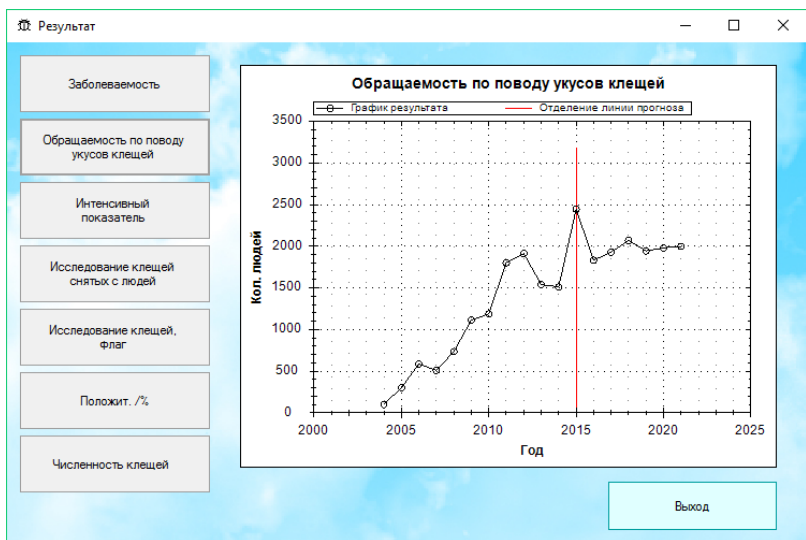


Рис. 4.5. Звернення за медичною допомогою з приводу укусів кліщами.

Як видно з графіка (рис. 4.6), простежуються загальні тенденції зростання показників захворюваності на хворобу Лайма та звернення населення за медичною допомогою з приводу укусів кліщів на 100 тис. населення.

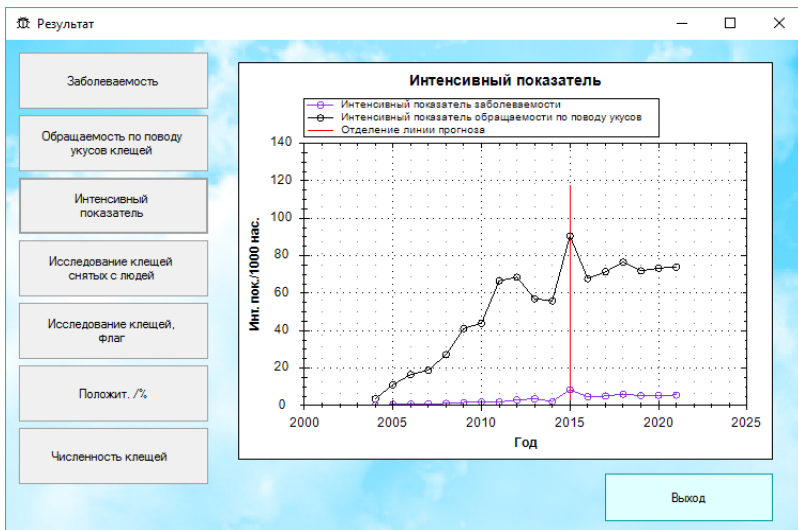


Рис. 4.6. Показники захворюваності на хворобу Лайма та звернення людей за медичною допомогою з приводу укусів кліщів в перерахунку на 100 тис. населення.

На підставі розрахованого прогнозу (рис. 4.7) можна припустити незначне зниження і стабілізацію чисельності кліщів у природних станціях.

Прогноз чисельності інфікованих бореліями кліщів (рис. 4.8, 4.9) показує, що їх кількість не буде знижуватися, як і в останні роки.

Як видно з рис. 4.10, простежується відсутність прямого зв'язку між рівнем інфікованості бореліями кліщів у природі і кліщів, знятих з людей.

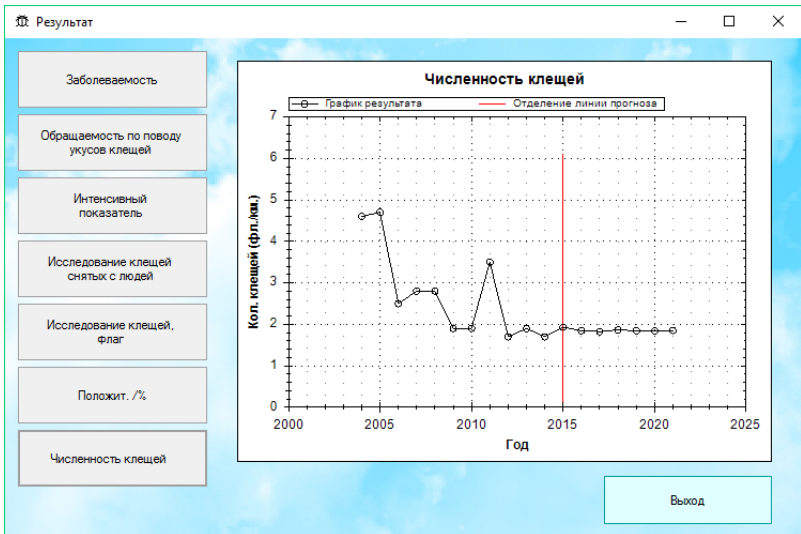


Рис. 4.7. Чисельність кліщів в природі за результатами ентомологічного моніторингу

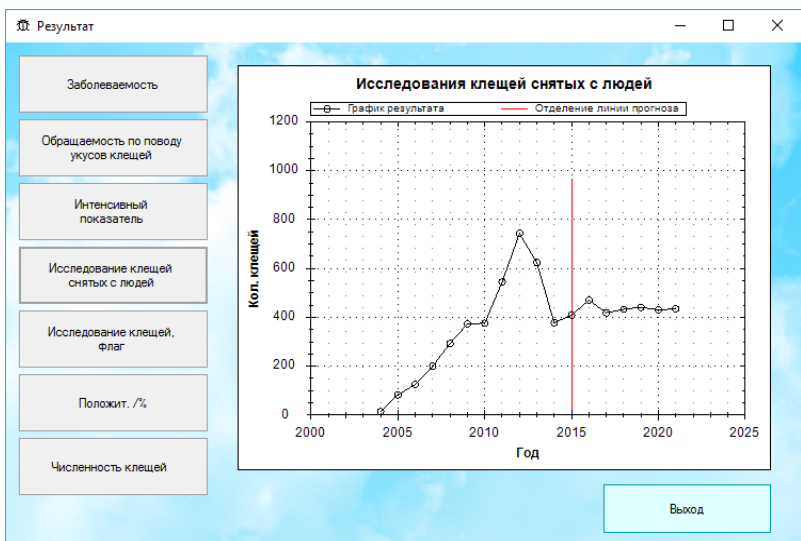


Рис. 4.8. Дослідження кліщів, знятих з людей

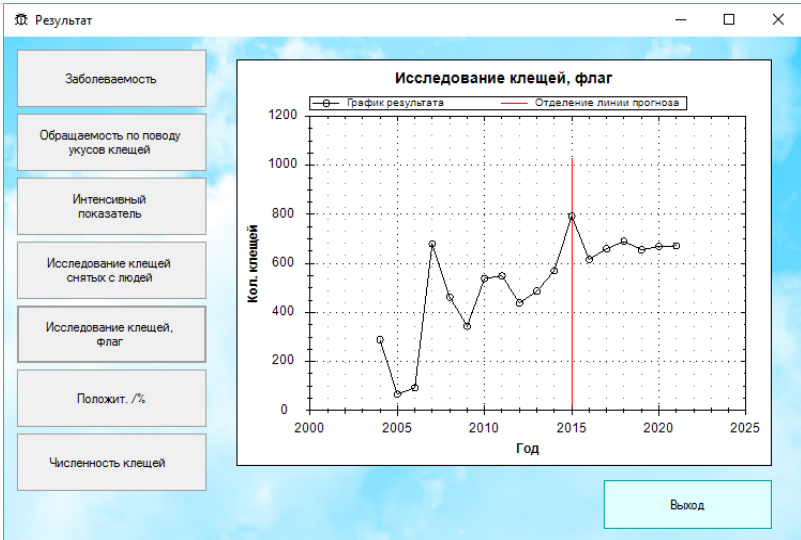


Рис. 4.9. Дослідження кліщів, прапор

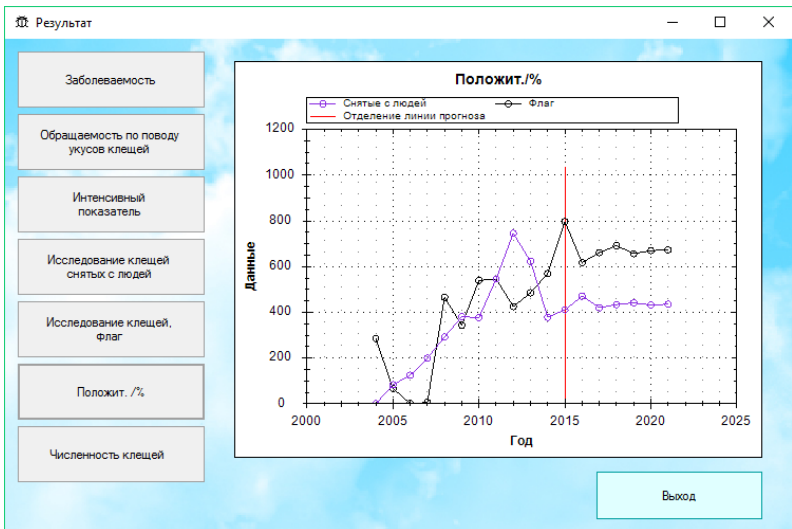


Рис. 4.10. Рівень інфікованості кліщів бореліями

4.5. Висновки до глави 4

Проведено аналіз захворюваності на іксодовий кліщовий бореліоз в Харківській області з 2000 по 2015 рр. Розроблено програмний комплекс, що дозволяє обчислити прогнозний рівень захворюваності на ІКБ на підставі методу ковзного середнього. Адекватність побудованого прогнозу перевірена на реальних статистичних даних щодо захворюваності на ІКБ.

Таким чином, проведені дослідження показує, що зберігається нестійка епідемічна ситуація щодо ІКБ, що диктує необхідність розробки плану профілактичних заходів, головною метою якого є зниження захворюваності людей на ІКБ.

Глава 5. Модель авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на сальмонельоз

5.1. Проблема захворюваності на сальмонельоз

Інфекції, що викликаються збудниками *Salmonella*, є одними з основних причин гастроентериту у людей [151 – 155]. За експертними оцінками, 93,8 млн. випадків гастроентериту, викликаного *Salmonella* spp., відбуваються у всьому світі щороку, з яких 80,3 млн. випадків пов'язані з їжею і 155 тис. чоловік померли [151]. За оцінкою ЦГЗ, в США виявлено 1,2 млн випадки сальмонельозу у людей, 23 тис. випадків госпіталізації і 450 смертей викликані *Salmonella* spp. [152].

Захворюваність людей на сальмонельоз значно варіюється в сусідніх з Україною країнах. За даними Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), найвищий рівень захворюваності зареєстрований в Словаччині – 89,3 і 97,7 випадків на 100 тис. населення в 2015 і 2016 роках відповідно і в Угорщині – 49,7 і 48,0 випадків на 100 тис. населення в 2015 і 2016 рр. відповідно. Найнижчий рівень захворюваності зареєстрований в Румунії – 7,5 на 100 тис. населення в 2016 р. [156 – 157].

Сальмонельоз - це кишкова інфекція з фекально-оральним механізмом передачі через воду, їжу або від людини до людини [151, 158, 159]. Найчастіше продукти тваринного походження, особливо яйця, м'ясо птиці, яловичина і свинина, постійно були причиною спорадичних випадків і спалахів сальмонельозу [151, 158 – 163].

Сальмонели патогенні для тварин багатьох видів, в тому числі диких і домашніх, але клінічні прояви хвороби зазвичай

викликають певні серологічні варіанти, адаптовані до конкретних видів [151, 164]. Встановлено одночасний прояв патогенних властивостей одного і того ж ізоляту сальмонел у різних видів тварин, птахів і людини [151]. Сальмонела, патогенна для людей і тварин, позначається як *Salmonella enterica*, що вказує на підвиди і серовар [158]. В даний час описані випадки захворювання людини, що викликаються *Salmonella*, які довгий час вважалися патогенними тільки для тварин і птахів, і все частіше описуються випадки виділення сероварів *Salmonella* від тварин, які раніше вважалися характерними в основному для людини [158, 165 – 168].

Збудниками сальмонельозу людини можуть бути сальмонели різних сероваріантів [169]. Захворюваність на сальмонельоз тварин призводить до збільшення захворюваності людей. Описані спалахи сальмонельозу у людей пов'язані з вживанням інфікованого м'яса курей, свиней, великої рогатої худоби та ін. [170].

З іншого боку, поширення сальмонельозу серед сільськогосподарських тварин також може здійснюватися людьми під час зараження кормів, транспорту, підстилки тощо [170 – 171].

Забруднення яєчної шкаралупи сальмонелою – один з найбільш поширених шляхів зараження. Сальмонела також може вражати яєчники здорових курей і водоплавних птахів (качок, гусей), вражаючи яйця [172 – 173].

У продуктах тваринного походження (м'ясо, яйця, молоко), особливо в напівфабрикатах, сальмонели не лише зберігаються, але й розмножуються. Забруднення м'яса тварин може відбуватися за життя тварини, якщо не дотримуватися правил утримання і підготовки тварини до забою, наприклад,

при порушенні санітарних і ветеринарних правил забою тварин, оброблення туш, зберігання, транспортування тощо [173].

Оскільки ці патогени зустрічаються у сільськогосподарських тварин і птахів, передача через харчові продукти тваринного походження є найбільш важливим шляхом передачі. Отже, проблему сальмонельозу можна розглядати з позиції концепції «Єдине здоров'я» [173 – 174].

Однак в Україні спрацювала система епідеміологічного нагляду для виявлення основних факторів ризику захворюваності та проведення адекватних і ефективних профілактичних і контрольних заходів. Ця система включала в себе функції моніторингу захворюваності і контролю – своєчасного реагування на виникаючі загрози. Епідеміологічний нагляд в країні здійснювала Державна санітарно-епідеміологічна служба, робота якої була спрямована на забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя населення. Одночасно в країні діяла ветеринарна служба, яка контролювала здоров'я сільськогосподарських тварин і птиці. Обидва сервіси існували незалежно один від одного, без взаємодії між собою і без обміну інформацією. З 2013 р. в Україні почалася реорганізація в сфері охорони здоров'я і ветеринарії. У громадській охороні здоров'я задіяні кілька служб – регіональні лабораторні центри Міністерства охорони здоров'я України (РЛЦ), Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів і захисту споживачів, Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Це призвело до розподілу функцій між різними органами, їх незбалансованості, погіршення реєстрації випадків інфекційних захворювань і профілактичного нагляду, що погіршило санітарно-епідеміологічний стан населення в країні. І служба охорони здоров'я, і ветеринарна служба ввели

мораторій на огляди потенційно небезпечних епідеміологічних об'єктів, що збільшило кількість порушень санітарного законодавства країни.

Реєстрація випадків сальмонели серед людей в Україні є обов'язковою. Про всі випадки захворювання сальмонелою (включаючи підозрілі) лікар, який ідентифікував пацієнта або носія, має повідомляти в РЛЦ по телефону, заповнивши стандартну форму (ТП – Термінове повідомлення про інфекційне захворювання, гостре професійне отруєння їжею, незвичайну реакцію на вакцину), яку необхідно доставити в РЛЦ на папері протягом 6 год. в місті і 12 год. в сільській місцевості. Електронний облік захворюваності в цьому періоді не вівся.

Форма ТП включає облікові дані пацієнта, дати хвороби, звернення за медичною допомогою, госпіталізацію (у випадках госпіталізації пацієнта), первинні заходи контролю, додаткову інформацію, якщо це необхідно. Після реєстрації випадку сальмонельозу в РЛЦ епідеміолог РЛЦ проводить подальше розслідування випадку та заповнює «Форму розслідування випадку в осередку інфекційного захворювання» (ФРВ) шляхом огляду хворого, особистого опитування пацієнта або його родичів про місце проживання, роботи або одержання освіти, вивчення медичної документації. Крім іншого, ця форма містить інформацію про найбільш ймовірне місце зараження, джерело інфекції і ймовірні фактори передачі інфекції (яйця, м'ясо, молоко, салат тощо), а також умови, які сприяли виникненню випадку (несвоєчасне виявлення та ізоляція хворого, порушення санітарних правил при приготуванні, зберіганні, транспортуванні та реалізації продукції і т. д.).

На основі даних з цих форм (ТП і ФРВ) були складені річні звіти про випадки захворювання людини сальмонелою в Україні, які використовувалися в даному дослідженні. Ці дані

охоплюють період з 2010 по 2016 рр. Вивчено розподіл випадків сальмонельозу за віковими, соціальними та професійними групами населення. Досліджено основні фактори передачі інфекції і причини спалахів сальмонельозу серед населення.

Всі дані, використані в дослідженні, були отримані з Харківського обласного лабораторного центру МОЗ України.

5.2. Модель авторегресії

Модель авторегресії – це модель часового ряду, в якій її поточне значення лінійно залежить від попередніх значень того ж ряду [175]. Лінійний зв'язок означає, що поточне значення дорівнює виваженій сумі кількох попередніх значень серії.

$$Y(t) = C + \sum_{i=1}^n b_i Y_{t-n} + \varepsilon_t, \quad (5.1)$$

де C – константа, яка для простоти часто приймається рівною 0;

n – кількість ретроспективних значень ряду, що враховуються в моделі (порядок моделі);

b_i – коефіцієнти (параметри) моделі, які необхідно оцінити при її побудові;

ε_t – випадкова складова, що відображає імовірнісний характер моделі.

Таким чином, знаючи параметри моделі та відповідні ретроспективні значення часового ряду, ми можемо передбачити його майбутні значення.

5.3. Модель авторегресійного інтегрованого ковзного середнього

Модель авторегресійного інтегрованого ковзного середнього (ARIMA) – це метод прогнозування часових рядів, створений шляхом регресії залежною змінною тільки за її значенням запізнення, а також поточного значення і значення запізнення члена випадкової помилки в процесі перетворення нестационарних часових рядів в стаціонарні [176].

Модель розглядає послідовність даних, згенерованих прогнозованим об'єктом з часом, як випадкову послідовність та використовує математичну модель для опису цієї послідовності. Як тільки модель ідентифікована, майбутні значення часового ряду можуть бути передбачені на основі минулих та поточних значень часового ряду.

Модель авторегресійного інтегрованого ковзного середнього порядків (p, d, q) являє собою суму моделі авторегресії з минулих значень p періодів та моделі ковзного середнього за попередні q періоди і може бути представлена як

$$\Delta^d X_t = c + \sum_{i=1}^p a_i \Delta^d X_{t-i} + \sum_{j=1}^q b_j \varepsilon_{t-j} + \varepsilon_t, \quad (5.2)$$

де ε_t – стаціонарний часовий ряд;

c, a_i, b_j – параметри моделі;

Δ^d – оператор різниці часового ряду порядку d (послідовне взяття d разів різниці першого порядку – спочатку з часового ряду, потім з отриманих різниць першого порядку, потім з різниці другого порядку і так далі).

Аналіз часових рядів методом ARIMA полягає в тому, що у першу чергу оцінюється їх стаціонарність. Різні тести показують наявність одиничних коренів та порядок

інтегрування часового ряду. Далі при необхідності ряд трансформується, взявши різницю відповідного порядку, і вже для перетвореної моделі будується визначена ARMA-модель, оскільки передбачається, що результируючий процес є стаціонарним на відміну від початкового нестаціонарного процесу.

Детально побудову моделі ARIMA нами розглянуто в 7-ій главі монографії [10].

5.4. Модель авторегресійного інтегрованого ковзного середнього епідемічного процесу сальмонельозу

Для програмної реалізації модель ARIMA епідемічного процесу сальмонельозу було використано мову програмування R у середовищі R Studio.

Для побудови моделі використовувалися дані про нові випадки захворювання на сальмонельоз у Харківській області з грудня 2015 по грудень 2018 року, надані Харківським обласним лабораторним центром МОЗ України. Досліджено часові ряди нових випадків для населення Харківської області [177 – 179]. Щоденна кількість нових випадків була згрупована у щомісячну захворюваність, яка була включена до моделі. Кожен рядок є впорядкованим набором місячних значень з грудня 2015 року до грудня 2018 року (вибірка даних представлена на *рис. 5.1*).

У візуальному розумінні можна припустити, що у вибірці досить багато передбачуваних викидів, які можуть вплинути на модель, спотворюючи статистичні зведення (*рис. 5.2*). Після необхідних методів для видалення викидів часових рядів зробимо наступні кроки: ідентифікуємо та замінимо викиди, використовуючи згладжування і декомпозицію рядів.

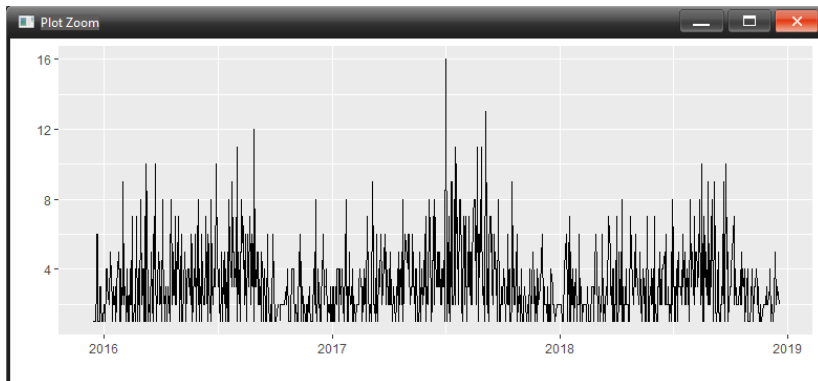


Рис. 5.1. Початкова вибірка даних захворюваності на сальмонельоз

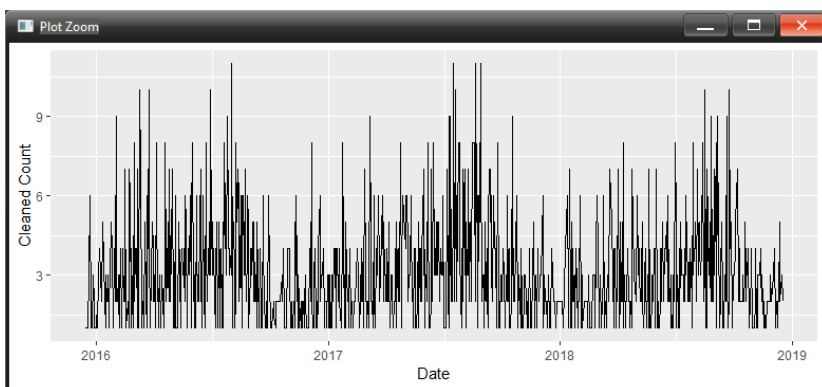


Рис. 5.2. Оброблена вибірка з викидами даних

Навіть після видалення викидів щоденні дані все ще досить мінливі. Візуально можливо провести лінію через ряд, простежуючи його великі впадини і піки, згладжуючи коливання. Ця лінія описана методом ковзного середнього, який ми розглянули у попередній главі.

У нашому прикладі з даними ми можемо взяти щотижневе або місячне ковзне середнє, згладивши ряд в щось більш

стабільне і передбачуване. Крім волатильності, моделювання даних на денному рівні може заважати визначенню декількох рівнів сезонності, таких, як день тижня, тиждень року, місяць року, свята тощо. Була змодельована згладжена серія щотижневих ковзних середніх (рис. 5.3).

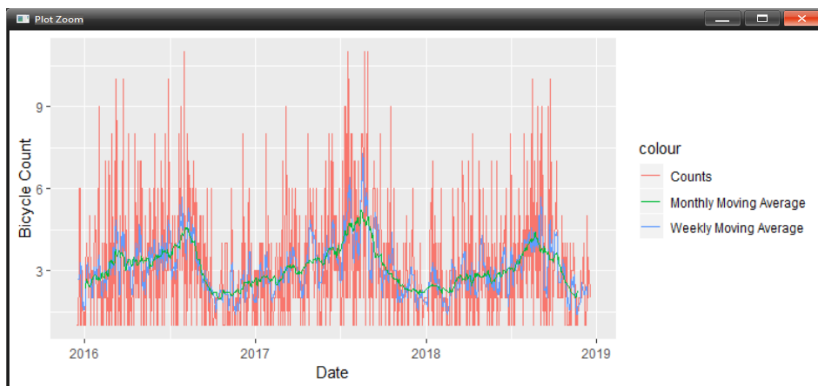


Рис. 5.3. Ковзне середнє ряду захворюваності на сальмонельоз

Основними елементами аналізу часових рядів є сезонність, тренд і цикл. Ці інтуїтивні компоненти відображають історичні закономірності часового ряду. Не кожен ряд має всі три (або будь-яку) з цих компонент, але, якщо вони присутні, декомпозиція часового ряду може допомогти нам зрозуміти його поведінку і підготувати основу для побудови моделі прогнозування. Оскільки ми використовуємо згладжені щоденні дані, у нас є 30 спостережень на місяць та перетворений сезонний ряд. Декомпозиція часового ряду представлена на рис. 5.4.

Для застосування моделі ARIMA часовий ряд повинний бути стаціонарним, тобто, його середнє значення, дисперсія і автоковаріантність не залежать від часу.

Графіки автокореляції (також відомі як ACF або функція автокореляції) є візуальним інструментом для визначення, чи є ряд стаціонарним. Ці графіки також можуть допомогти вибрати параметри для моделі ARIMA. Якщо ряд корелює з його лагами, то, як правило, існують певні трендові або сезонні компоненти, і тому його статистичні властивості не постійні в часі.

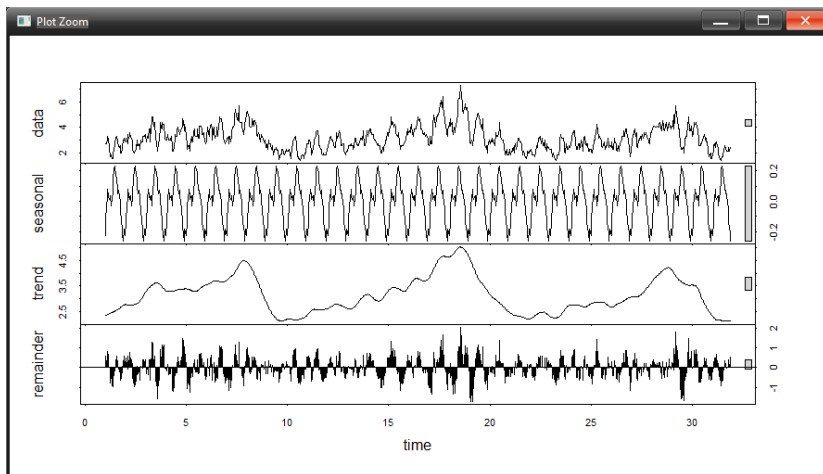


Рис. 5.4. Декомпозиція часового ряду захворюваності на сальмонельоз

Графіки ACF відображають кореляцію між часовим рядом та його лагами. На додаток до визначення порядку диференціювання графіки ACF можуть допомогти у визначенні порядку моделі $MA(q)$. Графік часткової автокореляційної функції (PACF) відображає кореляцію між змінною та її лагами. Графіки PACF корисні при визначенні порядку моделі $AR(p)$.

Часовий ряд, що використовується в нашому дослідження має значні автокореляції з багатьма затримками (рис. 5.5).

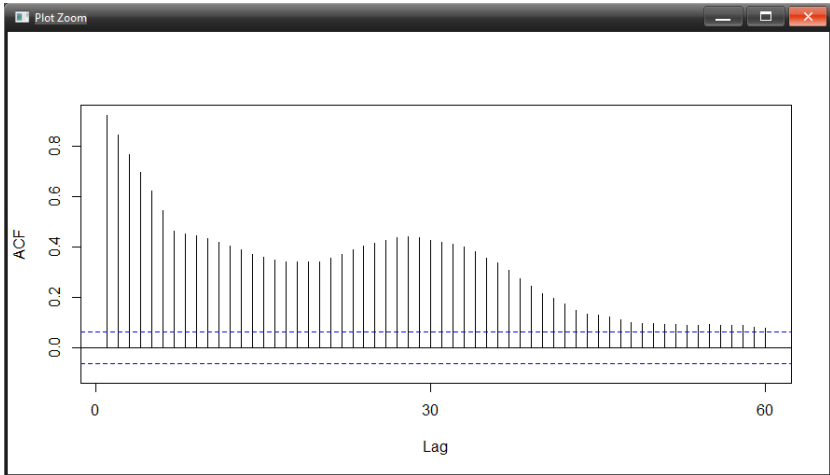


Рис. 5.5. Автокореляційна функція часового ряду захворюваності на сальмонельоз

Однак це може бути пов'язано з кореляцією перенесення з перших або ранніх лагів, оскільки графік PACF показує сплеск тільки в лагах 0 і 5 (рис. 5.6).

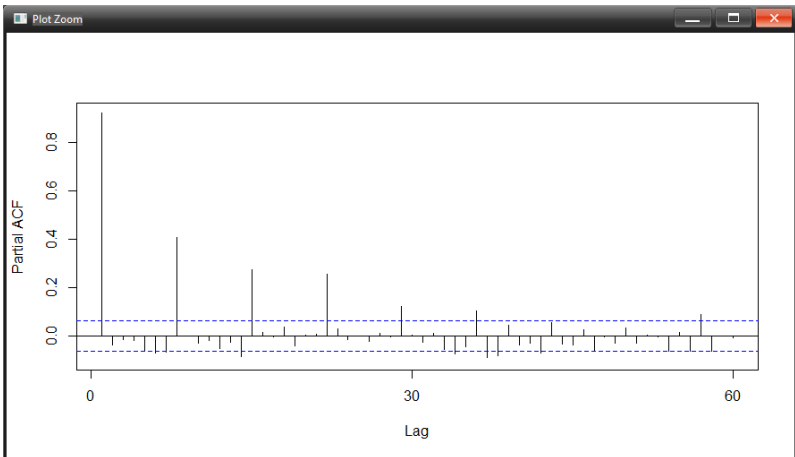


Рис. 5.6. Часткова автокореляційна функція часового ряду захворюваності на сальмонельоз

У нашому випадку розглянемо порядок $d = 1$ і необхідність переоцінити порівняння даних подальшої різниці (рис. 5.7).

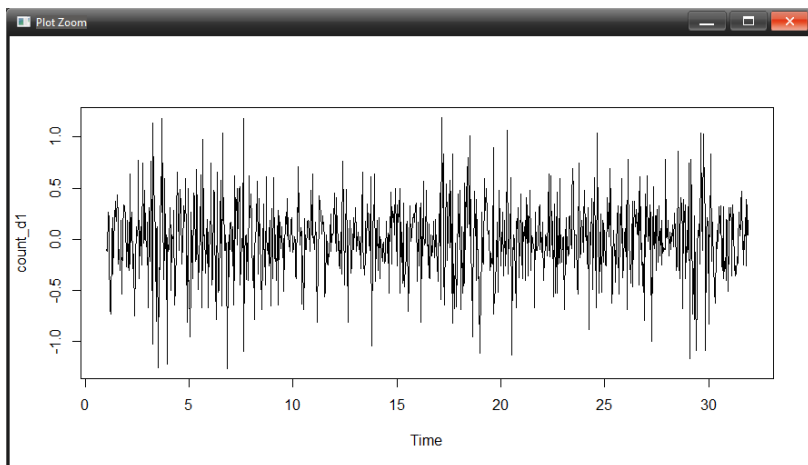


Рис. 5.7. Переоцінений графік

Розширений тест Дікі – Фулера [180] на різницевого ряду даних відкидає нульові гіпотези нестационарності. При побудові різницевого ряду ми бачимо як патерн коливається близько 0 без спостережуваного тренду. Це говорить про те, що різниця членів близько 1 є достатньою для включення в модель. Вивчимо сплески в певних лагах різницевого рядів, які можуть допомогти визначити вибір p або q для моделі (рис. 5.8, 5.9).

На рис. 5.8 показані значні автокореляції в лагах 1 і 6 та за їх межами. Графіки часткової автокореляційної функції показують значний викид в лагах 1 і 7. Це говорить про те, що ми можемо протестувати моделі з компонентами AR або MA порядку 1, 6 або 7.

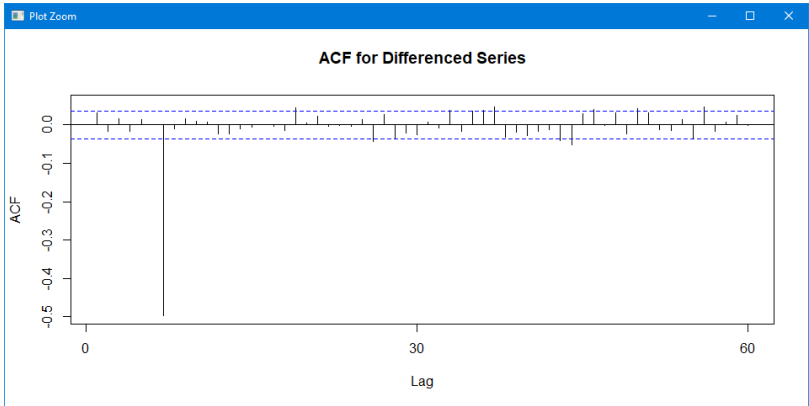


Рис. 5.8. Дослідження автокореляційної функції

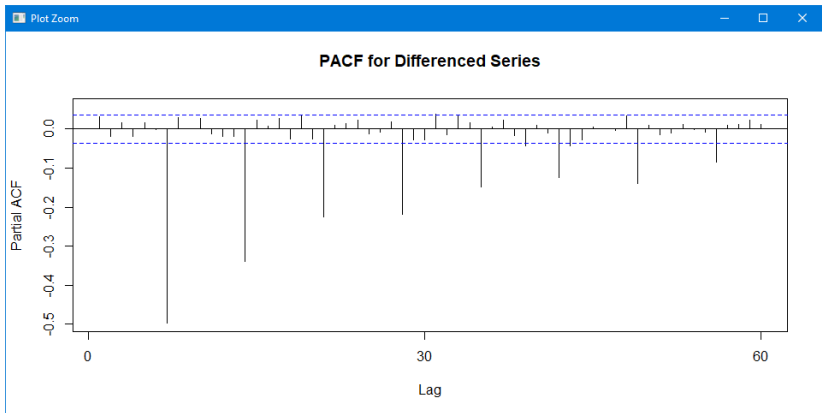


Рис. 5.9. Дослідження часткової автокореляційної функції

Статистичний пакет мови R дозволяє явно вказати порядок моделі за допомогою функції *arima()* або автоматично згенерувати набір оптимальних значень (p, d, q) за допомогою *auto.arima()*. Ця функція переглядає комбінації параметрів і вибирає набір, який оптимізує критерії відповідності моделі. Існує низка таких критеріїв для порівняння якості відповідності

по декількох моделях, але в даному випадку використані два найбільш широко використовувані методи – інформаційний критерій Акаїке (AIC) [181] і інформаційний критерій Байєса (BIC) [182].

Якщо ми використовуємо функцію правдоподібності для оцінки моделі с k параметрами і значення L максимізує функцію правдоподібності, то AIC розраховується як:

$$AIC = -2 \log(L) + 2k, \quad (5.3)$$

$$BIC = -2 \log(L) + k \log(n), \quad (5.4)$$

де n – кількість спостережень в розглянутому часовому ряді.

Ці критерії тісно пов'язані і можуть бути інтерпретовані, як оцінка того скільки інформації буде втрачено, якщо буде обрана дана модель. При порівнянні моделей інформаційні критерії повинні бути мінімальними.

Хоча функція *auto.arima()* може бути дуже корисною, все ж важливо виконати основні кроки, щоб зрозуміти послідовність і інтерпретування результату моделі; *auto.arima()* також дозволяє користувачеві вказати максимальний порядок для параметрів (p, d, q) . На цьому кроці необхідно вказати несезонну структуру ARIMA і підібрати модель для десезонізації даних. Параметри $(0, 1, 1)$, запропоновані стандартною функцією програмного пакету, відповідають нашим очікуванням, що засновані на проведеному аналізі часового ряду. З використанням введеної вище нотації ARIMA налаштована модель має наступний вигляд:

$$\hat{Y}_{d_t} = 0.551Y_{t-1} - 0.2496e_{t-1} + E. \quad (5.5)$$

Коефіцієнт AR(1) $\rho = 0,551$ говорить про те, що таке значення в часовому ряді приймається за демпфоване, а попереднє значення з коефіцієнтом $0,55$ залежить від попередньої затримки помилки.

Моделі залишків від двох функцій представлені на *рис. 5.10*.

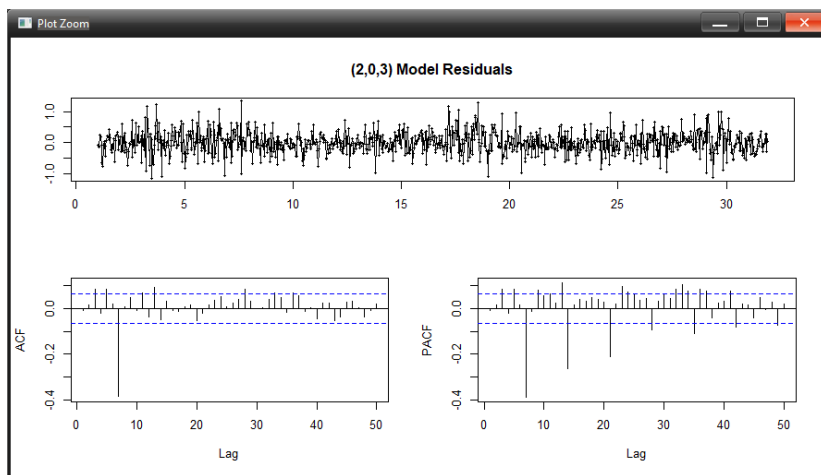


Рис. 5.10. Моделі залишків від двох функцій

На графіках ACF / PACF і графіках залишків моделі є чіткий тренд, що повторюється з затримкою 7. Це говорить про те, що модель може бути краще з іншою специфікацією, такою, як $p = 7$ або $q = 7$. Для побудови діагностики цих моделей використовуємо функцію *tsdisplay()*. Графіки залишків показують менший діапазон помилок з центром близько 0. Можемо спостерігати, що AIC менше для комбінації параметрів (1, 1, 7) (*рис. 5.11*).

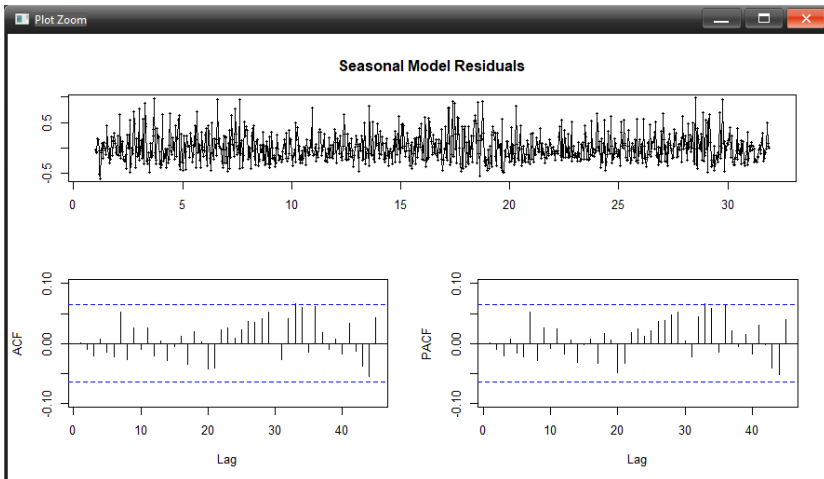


Рис. 5.11. Модель з коефіцієнтами (1, 1, 7)

Побудуємо прогноз на 50 періодів вперед і використаємо налаштовану модель для генерації прогнозів (рис. 5.12).

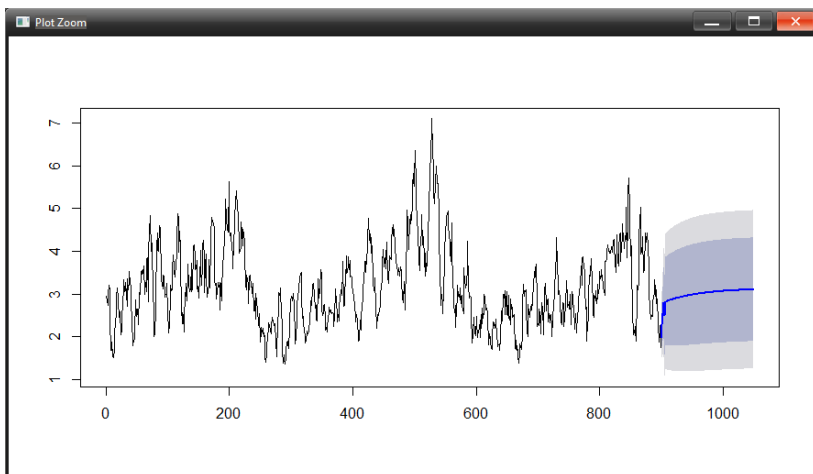


Рис. 5.12. Прогнозна захворюваність сальмонельозом

Таблиця 5.1

Прогнозування інтервальних часових рядів

Point Forecast	Low 80	High 80	Low 95	High 95
100.5333 2.291562	3.753286	10.82984	1.880235905	12.70289
100.5667 3.654735	4.500481	14.80899	1.771984211	17.53749
100.6000 3.581586	4.171879	16.99129	0.778785335	20.38439
100.6333 3.334972	4.846152	19.82379	0.881810253	23.78813
100.6667 2.748743	5.290263	22.20722	0.812613225	26.68487
100.7000 2.663553	4.307462	23.01964	0.645353349	27.97246
100.7333 2.626978	5.423556	25.83040	0.022191398	31.23176
100.7667 2.716937	5.495729	25.93814	0.084948197	31.34892
100.8000 3.721058	5.490219	25.95190	0.074340266	31.36778
100.8333 3.721247	5.481099	25.96140	0.060291987	31.38220
100.8667 3.721256	5.471821	25.97069	0.046098169	31.39641
100.9000 3.721256	5.462544	25.97997	0.031909945	31.41060
100.9333 3.721256	5.453275	25.98924	0.017734208	31.42478

На *рис. 5.12* зображено прогноз та два інтервали: куди прогнозоване значення потрапить з вірогідністю 80% (синій колір) та з вірогідністю 95% (світло-синій колір). У *табл. 5.1* представлені прогнозні значення захворюваності на сальмонельоз.

5.5. Висновки до глави 5

Проаналізовано динаміку епідемічного процесу захворюваності на сальмонельоз у Харківській області. Запропоновано використати модель ARIMA та кінцево-різницеву диференціацію. Модель дозволяє при щоденному сполученні випадків автоматично будувати короткостроковий прогноз, що прогнозує захворюваність на 50 днів уперед і далі, що дає можливість раціонально використовувати наявні фінансові, матеріальні та трудові ресурси, своєчасно проводити адекватні профілактичні заходи, які допоможуть знизити захворюваність на сальмонельоз.

Глава 6. Модель авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на кір

6.1. Проблема захворюваності на кір

Збудник кору відноситься до РНК-вірусів, сімейства Paramyxoviridae, роду Morbillivirus [183]. До цього ж роду відносяться віруси собачої чуми, чуми рогатої худоби і дрібних тварин. Перший штаб вірусу кору був ізольований у 1954 р. Джоном Франкліном Ендерсом і Томасом Піблзом [184]. Клініка кору досить типова. Продромальний період протікає по типу ГРЗ (риніт, фарингіт, кон'юнктивіт, іноді діарея, підвищення температури) [185]. Диференційна ознака – плями Коплика – Філатова на слизовій оболонці щік [186]. Висип папульозного характеру на голові, тулубі та кінцівках. Інкубаційний період складає 8 – 21 день [187]. В антигенному відношенні популяції вірусу кору однорідні. Встановлено їх гетерогенність за морфологічною структурою, чутливості до фізичних і хімічних факторів, характеру і інтенсивності цитопатичного ефекту, що викликається, здатності пригнічувати мітотичну активність клітин, гемаглютинуючій активності.

Селекція вакцинного варіанта вірусу з природної популяції свідчить про її неоднорідність і за вірулентністю [188]. Персистеруючий вірус відрізняється від початкового зниженою вірулентністю і термолабільністю [189].

Різноманіття форм прояву інфекції свідчить про неоднакову сприйнятливість людей до вірусу. При високій маніфестності безсимптомні форми нерідко залишалися непоміченими [190]. У період до щеплення у 40 – 50% хворих розвивалися легкі форми хвороби, у 50 – 60% – форми середньої тяжкості, у 1 – 2% – тяжкі форми [191]. Незвично важкі форми

кору (гострий коровий енцефаліт) спостерігаються рідко: 1 на 2 000 випадків, частіше у дітей, хворих пізніше 8 – 10 років [192]. Основні ускладнення – пневмонія, набряк гортані, круп. Допускається зв'язок з коровою інфекцією підгострого склерозуючого корового паненцефаліта (ПСПЕ) [193], який розвивається частіше у дітей 5 – 7 років поступово і закінчується смертю при прогресуючому ступорі, деменції та рухових розладах. Штами вірусу, виділені від хворих ПСПЕ, схожі з вірусом кору, але мають і відмінні риси. Розсіяний склероз у людей пов'язують з персистенцією в мозку вірусу кору. У хворих на цю недугу протикорові антитіла виявляються частіше, ніж у здорових (59 % проти 3,4 %), а в стадії загострення зустрічальність антитіл зростає до 80 %. Локалізація збудника на слизовій оболонці дихальних шляхів визначає аерозольний механізм його передачі за допомогою крапель і, очевидно, «ядер», що містять вірус [194]. Вважається, що виділення збудника зі зараженого організму спостерігається в останні 1 – 2 дні інкубаційного періоду і в перші дні висипання. Уявлення про особливості взаємодії на популяційному рівні змінювалися. В кінці 20-х років епідеміологічно було встановлено, що «явна інфекційність» на початку великої епідемії в 5 або 6 разів більше, ніж в епідемічний період [195]. Пізніше розвиток епідемічного процесу кору стали представляти як процес послідовного відтворення маніфестних форм інфекції (незмінно отруйний вірус, зараження рівнозначно захворюванню, а одужання – очищенню організму від збудника) [196]. В такому випадку в період епідемій нібито «згорають» все неімунні контингенти. І для чергової епідемії потрібно накопичення сприйнятливих організмів і занос збудника ззовні. Зараз отримані фактичні матеріали, які пояснюють раніше помічені особливості розвитку

епідемії. Кір має властивість саморегуляції, її спалахи зазвичай припиняються до вичерпання всього сприйнятливих до неї населення [197]. Тому постійне існування прошарку сприйнятливих осіб забезпечує виживання і бронювання збудника в період, коли його біологічна активність і поширення обмежені.

У період до щеплення прояви епідемічного процесу корової інфекції характеризувалися чітко вираженими ознаками: циклічністю у багаторічній динаміці (період 2 – 5 років), сезонністю (зимово-весняна) в річній динаміці і переважним ураженням дітей [198]. Масова планова вакцинація призвела до значного скорочення показників захворюваності, зміни проявів епідемічного процесу в багаторічній і річній динаміці, а також серед різних груп населення [199].

На окремих адміністративних територіях циклічність епідемічного процесу кору неоднакова. Так, в країнах Прибалтики інтервал між циклами в 1 – 2 роки змінився на десятирічний [200], а в Молдавії тривалість циклів у 2 – 3 роки змінилася на 4 – 5-річну [201].

Поступово зміщувався початок сезонного підйому захворюваності і вкорочувався сезонний період. В окремих містах кір не реєструється протягом 6 – 8 місяців в році (міжсезонний період) і виникає без виявлених зметів інфекції ззовні.

Вікова структура захворюваності на кір в вакцинальний період змінювалася. На першому етапі періоду намітилася тенденція до збільшення захворюваності школярів 10 – 14 років, а потім зросла частка хворих серед підлітків і дорослих. Пізніше поряд із загальним «дорослішанням» кору проявилось виражене

зростання захворюваності дітей віком до 1 року (недостатність материнських антитіл, пізні щеплення) [202].

Зараз основним протиепідемічним заходом є імунопрофілактика [203]. Для вакцинації використовується жива корова вакцина, яка викликає надійний і тривалий імунітет у 95 % щеплених. Однак серії вакцин, що випускаються, нестандартні. Знижується якість препарату і при неправильному транспортуванні і зберіганні (відсутність «холодового ланцюга»).

Вакцина вводиться підшкірно в дозі 0,5 мл одноразово. Вакцинація супроводжується підвищенням температури у 5 – 15 % дітей. У одного – двох дітей на 1 млн щеплених спостерігаються ускладнення з ознаками енцефаліту. Календар щеплень за минулий період неодноразово переглядався і буде надалі вдосконалюватися.

Кінцева мета епідеміологічного нагляду за кором – регіональна ліквідація інфекції. Спільними і конкретними завданнями епідеміологічного нагляду є наступне:

- використання імуногенних серій вакцини, що забезпечується контролем якості препарату фахівцями обласних вірусологічних лабораторій;
- усунення завищених протипоказань до проведення щеплень;
- створення належних умов для транспортування та зберігання термолабільної вакцини;
- оцінка якості вакцинації за показниками щепленості;
- імунологічний контроль щепленості і захищеності дітей;
- активне виявлення хворих на кір і придушення інфекції в осередках за допомогою вакцинації раніше нещеплених, а за показаннями до ревакцинації.

6.2. Модель захворюваності на кір

Для побудови моделі епідемічного процесу кору було застосовано модель ARIMA, описану у попередній главі. Верифікація моделі відбувалась на даних про нові випадки кору в Харківській області з 2010 по 2018 рр. Для програмної реалізації обрано мову програмування R в програмному середовищі R Studio. Модель апробовано в [204 – 207].

6.3. Програмна реалізація моделі захворюваності на кір

Програмний продукт має зрозумілий інтуїтивний інтерфейс, який представлено на *рис. 6.1*.

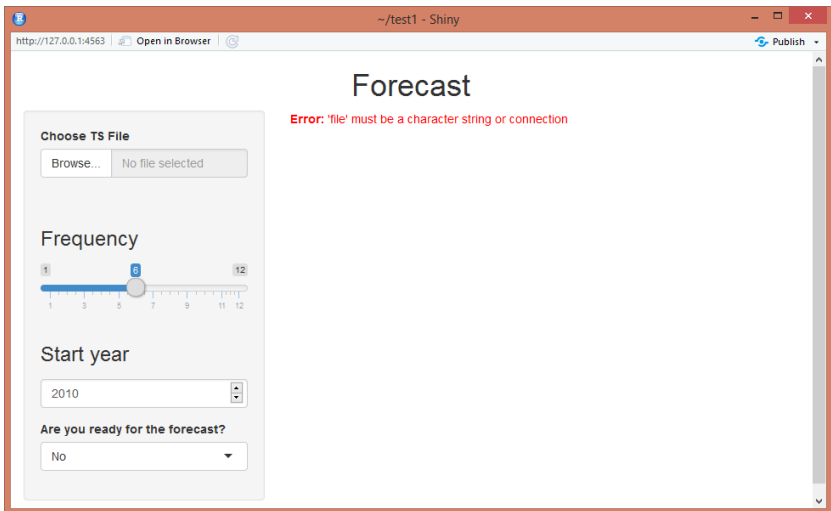


Рис. 6.1. Інтерфейс інформаційної системи моделювання епідемічного процесу кору

Для початку роботи моделі необхідно обрати файл з даними щодо захворюваності на кір за вибраний період на визначеній території.

```
0,0,2,0,1,0,0,6,6,14,10,0,0,1,0,1,10,20,44,45,13,59,1
31,1009,2309,1999,2095,1797,1695,1191,671,212,133,143
,263,238,419,386,241,251,266,257,138,47,149,401,535,2
18,394,260,322,312,384,287,151,38,52,29,60,37,25,22,7
,14,14,7,6,2,2,3,2,1,4,1,0,3,2,0,0,5,11,8,44,24
```

Рис. 6.2. Вибір вхідного файлу

Коли файл завантажено, користувач має обрати кількість спостережень, що було зроблено за рік. На початок цих спостережень. Дані одразу відображаються на графіку за налаштуванням користувача, в режимі реального часу (рис. 6.3).

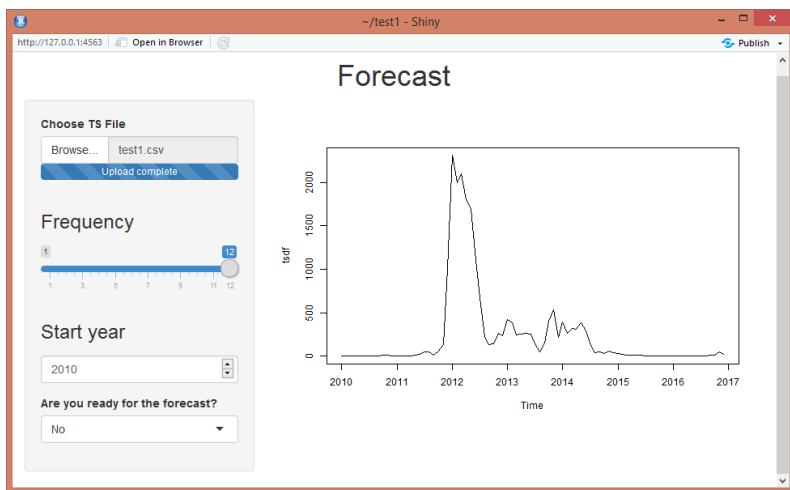


Рис. 6.3. Введення початкових даних

Щоб затвердити введені дані, користувачу достатньо в графі «Are you ready for the forecast» погодитись, і програма

змінить вікно з графіком на меню вибору методу (рис. 6.4). Одразу обравши метод, програма будує графік прогнозу, залишаючи повз користувача підбір параметрів моделі та зведення ряду до потрібного моделі вигляду. Цей крок було зроблено, аби пересічному користувачу було не потрібно було вивчати додаткову інформацію щодо вигляду часового ряду, його перетворень тощо. За замовчуванням встановлено модель ARIMA.

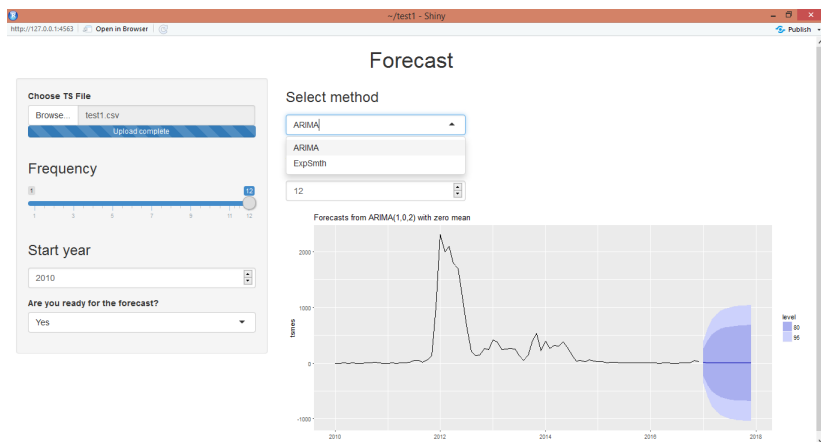


Рис. 6.4. Вибір методу прогнозування

Обравши метод прогнозу, користувач також може вибрати час, на який буде зроблений прогноз. На графіках зображений прогноз та два інтервали: куди прогнозоване значення потрапить з вірогідністю 80% (синій колір) та з вірогідністю 95% (світло-синій колір) (рис. 6.5).

Розроблений програмний комплекс моделювання епідемічного процесу кору дозволяє також застосовувати до часового ряду метод експоненціального згладжування, описаний попередньо у главі 3 (рис. 6.6).

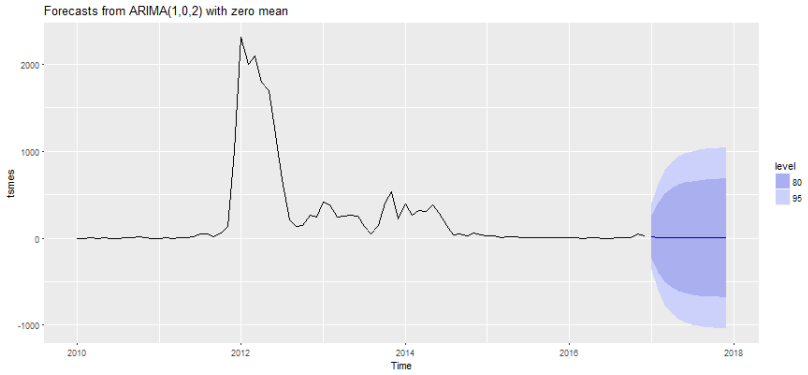


Рис. 6.5. Прогнозування захворюваності на кір моделлю ARIMA

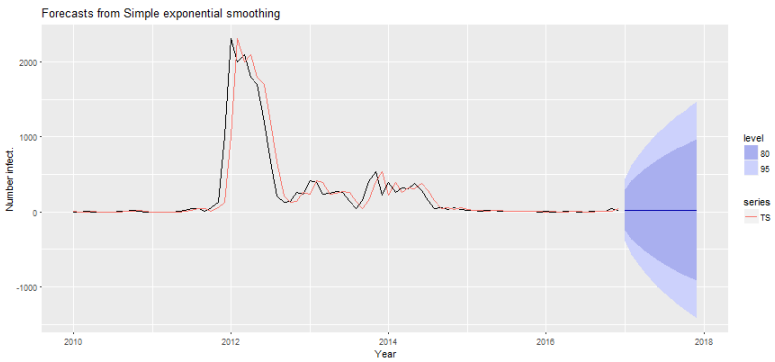


Рис. 6.6. Прогнозування захворюваності на кір методом експоненціального згладжування

Глава 7. Методи оперативного аналізу та побудови порогів захворюваності на грип та грипоподібні захворювання

7.1. Проблема захворюваності на грип та грипоподібні захворювання

На даний момент збільшення захворюваності на грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є важливою проблемою. Одним з основних завдань є проведення профілактичних і протиепідемічних заходів. Своєчасне попередження несприятливої епідемічної ситуації не тільки врятує десятки тисяч людей від захворювання, а й допоможе уникнути незапланованих витрат у бюджеті [208].

Грип та інші ГРВІ – найбільш масові захворювання, що зустрічаються протягом усього року, але найчастіше – восени і взимку. За даними ВООЗ, ГРВІ займають перше місце в структурі інфекційних захворювань і становлять 80–90 % всієї інфекційної патології [209].

Грип – гостре інфекційне захворювання вірусної етіології, яке супроводжується ураженням верхніх дихальних шляхів. Грип знижує захисні сили організму, тому можуть виникати різні захворювання верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів, центральної нервової системи, серця, нирок та інших органів. З урахуванням здатності грипу викликати щорічні епідемії і пандемії в масштабах всієї земної кулі можна говорити, що грип – проблема світового значення. У період епідемії хворіє від 5 до 20 % населення [210]. При пандемії, коли відбувається різка зміна властивостей вірусу, захворює кожна друга людина. Як правило, нові штами грипу вперше з'являються в Китаї та Південно-Східній Азії, а потім швидко поширюються по всьому світу.

Економічні збитки від грипу величезні, причому це збиток як для людини (втрачені робочі дні, витрати на ліки), так і для суспільства. Сезонні спалахи грипу приносять прямі і непрямі збитки на мільярди доларів [211]. Крім безпосередньої шкоди здоров'ю людини, грип здатний загострювати перебіг інших захворювань, що становить особливу небезпеку для людей з хронічними патологіями й ослабленою імунною системою – літніх, новонароджених, пацієнтів серцево-судинних клінік і т. п. Інші гострі респіраторні захворювання викликаються парагрипозними, респіраторно-синцитіальним, адено-, корона-, ентеро-, ріновірусами і іншими збудниками.

Надійно захиститися від цих захворювань можна, використовуючи специфічні (протигрипозні вакцини) і неспецифічні засоби захисту. Сучасні лікарські препарати дозволяють значно підвищити захисні сили організму і створити бар'єр на шляху проникнення респіраторних вірусів, у тому числі і грипу. Таким чином, на сьогоднішній день практика охорони здоров'я має в своєму розпорядженні достатньо широкий набір препаратів різного спектра активності і механізму дії, які можуть бути використані для лікування і профілактики ГРВІ. Їх правильне і своєчасне застосування може істотно знизити показники захворюваності на дані інфекції.

У червні 2009 р. ВООЗ заявила про початок глобальної пандемії грипу А(Н1N1) [212]. Пандемія, яка почалася в Мексиці в 2008 – 2009 рр., поширилась на Європейські країни, з яких вірус потрапив на територію України. У сезон 2009 – 2010 рр. до епідемічного процесу грипу та ГРВІ спочатку було залучено населення західних областей України, а з листопада – грудня 2009 р. – населення східних областей. Перебіг епідемічного процесу грипу характеризувався ураженням

переважно молодих осіб та контингентів із груп ризику, тяжким перебігом хвороби та високою летальністю [213 – 214].

Враховуючи постійну мінливість вірусів грипу та загрозу виникнення чергової пандемії [215], санітарно-епідеміологічна служба повинна в передепідемічний період посилювати організаційно-профілактичні заходи.

Грип та ГРВІ завдають серйозної шкоди здоров'ю, приносять значні економічні збитки і викликають порушення в усіх галузях економіки [216]. Вакцинопрофілактика як найбільш дієвий важіль впливу на епідемічний процес інфекцій дихальних шляхів поки ще недостатньо широко впроваджена в практику охорони здоров'я при грипі, що багато в чому пов'язано з матеріальними труднощами [217]. Тому своєчасне прогнозування динаміки епідемічного процесу, визначення початку підйому захворюваності дозволить своєчасно проводити адекватні профілактичні та протиепідемічні заходи.

7.2. Аналіз епідемічного процесу грипу та грипозподібних захворювань в Харківській області

В Україні нагляд за грипом і ГРВІ регламентований чинним наказом МОЗ України № 30 від 03.02.98 р «Про заходи щодо профілактики і боротьби з грипом та гострими респіраторними інфекціями в Україні», відповідно до якого здійснюється моніторинг за динамікою розвитку епідемічного процесу, циркуляцією вірусів, проведенням профілактичних і протиепідемічних заходів [218].

У Харкові, як і в інших контрольних містах, починаючи з 1990 р. санітарно-епідеміологічна служба здійснює щоденний моніторинг за рівнем захворюваності та динамікою розвитку

епідемічного процесу грипу з використанням показників епідемічних порогів (толерантна межа для середньої неепідемічної захворюваності). У систему епідеміологічного нагляду включені щоденний і щотижневий облік і систематичний аналіз захворюваності на грип та ГРВІ в різних вікових групах населення.

Величини епідемічних порогів захворюваності на грип, які використовувалися до теперішнього часу для прогнозування початку епідемії в 10 контрольних містах України, розраховані на підставі багаторічних показників захворюваності, зареєстрованої в 1990 – 1994 рр. в розрізі всіх вікових груп населення. Перевищення встановленого порогу поточної захворюваності на грип та ГРВІ є ознакою, що починається епідемія [219].

Однак за минулі роки соціальні фактори епідемічного процесу, які, як відомо, відіграють визначальну роль в інтенсивності епідемічного процесу, змінилися. Змінилися умови соціально-економічної сфери життєдіяльності такого мегаполісу, як Харків, посилилися міграційні процеси, збільшилося охоплення щепленнями проти грипу [220 – 222]. Все це вплинуло на показники середньої зареєстрованої неепідемічної захворюваності, в зв'язку з чим виникла об'єктивна необхідність коригування епідемічних порогів, використовуваних для оцінки епідемічної ситуації та визначення початку епідемічного підйому захворюваності на грип та ГРВІ.

На базі Харківської міської санітарно-епідеміологічної станції розроблений і апробований в сезон грипу 2006 – 2007 рр. програмний комплекс оперативного стеження за захворюваністю на грип та прогнозування розвитку епідемій.

Необхідними даними для розрахунку епідемічних порогів є статистичні дані про зареєстровану сумарною захворюваність

на грип та ГРВІ в інтенсивних показниках на 10 000 населення за календарні тижні кожного року протягом останніх 5 – 10 років. У згрупованому за стандартними календарними тижнями ретроспективному масиві інформації в усіх вікових групах і в сукупному населенні визначають тижні, протягом яких в місті була епідемія грипу. При цьому необхідно враховувати, що в різних вікових групах їх тривалість часто різниться. Такі тижні необхідно виділити і виключити з розрахунку. Епідемічні пороги розраховують як верхні толерантні ліміти показників неепідемічної захворюваності на ГРВІ, виходячи з припущення про їх розподіл за нормальним законом [219, 223].

За період спостереження в області захворюваність на грип коливалася в межах від 7,8 (2006 р.) до 899,3 (2000 р.), захворюваність на ГРВІ – від 7 722,4 (2010 р.) до 14 747,0 (2000 р.) на 100 тис. населення [216]. При порівнянні цих показників з захворюваністю на грип та ГРВІ в Україні слід відзначити, що середні багаторічні показники захворюваності в області були нижчими в 6,7 рази щодо грипу та в 1,6 рази щодо ГРВІ.

Динаміка захворюваності на грип та ГРВІ залежить від стану популяційного імунітету, дрейфових змін в антигенній структурі збудника, які відбуваються щорічно, та активності механізму передачі інфекції. Підйоми та спади захворюваності на грип та ГРВІ в області реєструвалися з інтервалом в один рік, а епідемічна тенденція характеризувалася зниженням захворюваності на грип та ГРВІ із середніми щорічними темпами: (- 0,96) – при грипі та (- 0,61) – при ГРВІ. Однак, враховуючи поліетіологічність та мінливість збудників, високу сприйнятливність населення та легкий механізм передачі, відзначену позитивну динаміку епідемічного процесу не можна вважати стабільною. У зв'язку з цим необхідна постійна

епідеміологічна настороженість відносно своєчасного виявлення нових ендемічних чи пандемічних штамів вірусів грипу, оцінки епідемічної ситуації та популяційного імунітету проти грипу серед населення.

Висока сприйнятливість дітей до вірусних інфекцій визначила різні рівні захворюваності на грип та ГРВІ дітей та дорослих. Так, захворюваність на грип серед дітей становила 33,6 – 543,6 на 100 тис. дитячого населення, серед дорослих – 3,6 – 169,5 на 100 тис. дорослого населення; захворюваність на ГРВІ серед дітей – 32 003,0 – 41 658,0, а серед дорослих – 4 920,8 – 7 071,6 на 100 тис. дорослого населення. У віковій структурі захворювань на грип та ГРВІ діти становили 53,4 % серед зареєстрованих хворих на ГРВІ, із них 50,8 % приходилося на школярів, та 25,5 % серед хворих на грип, із них 73,8 % були школярі. Представлені дані свідчать про більш значущу роль дітей в розповсюдженні захворюваності на ГРВІ, ніж на грип, а школярі є провідною соціальною групою ризику, що суттєво може впливати на активізацію епідемічного процесу респіраторних вірусних інфекцій.

У 2005 – 2010 рр. лабораторно обстежено 6023 хворих на грип та ГРВІ, віруси виявлені у 1 551 (25,7 %) хворих. Аналіз етіологічної структури виявлених вірусів показав, що 5,7 % (88 осіб) випадків були обумовлені вірусами грипу, серед яких віруси грипу типу А виявлялись незначно частіше (54,5 %), а 95,0 % (1 463 особи) випадків – іншими вірусами, серед яких домінували віруси парагрипу (52,0 %) та аденовіруси (33,8 %). Слід зазначити, що у 2008 – 2010 рр. зросла етіологічна роль вірусів грипу типу А (H3N2 та H1N1).

Одним із ефективних засобів профілактики грипу в передепідемічний період є імунопрофілактика, яка успішно проводиться у Харківській області особам груп епідемічного

та медичного ризику. До сезону 2008 – 2009 рр. щорічно щеплювали від 29 до 50 тис. населення, що, на наш погляд, сприяло призупиненню виникнення епідемічних підйомів грипу в області. У 2009 р. щеплення проти грипу почали проводити в запізнiлі терміни і щеплено було майже у 5 разів менше осіб, ніж у попередньому році. В сезонний передепідемічний період 2010 р. через недостатню кількість вакцини план профілактичних щеплень в області був виконаний на 18,18 % (9 225 осіб одержали щеплення проти грипу). Зниження рівнів охоплення щепленнями проти грипу населення області може сприяти зростанню частки сприйнятливих до грипу і призвести до погіршення епідемічної ситуації

В період пандемії грипу у Європейському регіоні (2008 – 2009 рр.) у Харківській області ускладнення епідемічної ситуації грипу та ГРВІ було відзначено у жовтні 2009 р., коли темп приросту став +1,2 %, а на 51-му тижні року (14.12 – 20.12) захворюваність (45,46 на 10 тис. населення) перевищувала епідемічний поріг для цього тижня (40,73), проте уже на 53-му тижні (28.12.09 р. – 03.01.10 р.) ситуація стабілізувалася. За 9 тижнів напруженої епідемічної ситуації (31.10 – 31.12.09 р.) в області на грип та ГРВІ, за статистичними даними, перехворіло 5,3 % населення області, що свідчить про незначний рівень захворюваності для епідемії грипу та ГРВІ. Госпіталізовано було 5,8 % хворих, у 10,8 % із них захворювання ускладнилося пневмонією. Летальність становила 0,02 % переважно у осіб молодого та середнього віку (20 – 50 років) з хронічною патологією (ожиріння, цукровий діабет, патологія органів дихання тощо). Необхідно зазначити, що попередити захворювання на грип, особливо його тяжкий перебіг, можливо завдяки своєчасній імунізації проти грипу, тому особи з груп

ризик у обов'язково повинні щеплюватися проти сезонного грипу в передепідемічний період.

На початок 2010 р. епідемічна ситуація залишалася напруженою, передбачався наступний підйом захворюваності після закінчення шкільних канікул та новорічних відпусток працездатних дорослих, але активізації епідемічного процесу не відбулося. Восени 2010 р. на 45-му тижні (08.11-14.11) було зареєстровано 4592 випадки ГРВІ, а за попередній тиждень – 4 227 випадків. Темп приросту визначався на рівні +7,36 %. Показники захворюваності не перевищували епідемічний поріг в жодному з районів області та м. Харкові.

Отже, у Харківській області в період пандемії грипу в кінці 2009 р. відзначався незначний підйом захворюваності на грип та ГРВІ, у 10,8 % осіб спостерігалася ускладнення грипу пневмонією, реєструвалися летальні випадки, спричинені пандемічним штамом грипу H1N1/09, переважно у осіб із груп медичного ризику. У 2010 р. епідемічна ситуація характеризувалася як благополучна, показники захворюваності не перевищували епідемічний поріг. Рівень охоплення щепленнями проти грипу населення області в передепідемічний період 2009 р. та 2010 р. знизився у декілька разів.

За даними епідеміологічного моніторингу захворюваності на грип та ГРВІ в Харківській області в епідемічний сезон 2017 – 2018 рр. перехворіло 263 959 осіб, що склало 9,8 % від загальної кількості населення Харківської області, проти 197 360 за епідемічний сезон 2018 – 2019 років (7,4 % населення відповідно) [224].

Інтенсивність епідемічного процесу впродовж епідемічного сезону 2017 – 2018 рр. була незначною і не набула епідемічного розповсюдження. Епідемічні пороги не були перевищені на жодному тижні. Епідемічний сезон 2018 –

2019 рр. характеризувався високою інтенсивністю епідемічного процесу, показники захворюваності перевищували пороговий рівень протягом трьох тижнів. Показники захворюваності на 100 тис. населення впродовж епідемічного сезону 2017 – 2018 рр. коливались від 280,17 – 291,94 на 40 – 41 тижнях 2017 р. до 529,98 на 8-му тижні 2018 р. Найнижчий показник 147,83 на 100 тис. населення зареєстровано на 19-му тижні 2018 р. Впродовж епідемічного сезону 2018 – 2019 рр. показники захворюваності на 48 – 50 тижнях складала 558,92 – 618,12 – 534,45 на 100 тис. населення відповідно.

У віковій структурі випадків впродовж обох епідемічних сезонів превалювало дитяче населення, питома вага якого склала 68,7 % (181 415 осіб) та 59,3 % (117 158 осіб) у епідемічному сезоні 2017 – 2018 рр. та епідемічному сезоні 2018 – 2019 рр. відповідно. У епідемічному сезоні 2017 – 2018 рр. було госпіталізовано 5 825 осіб (2,2 % від загальної кількості хворих), у епідемічному сезоні 2018 – 2019 рр. – 4 900 осіб (2,4 % від загальної кількості хворих). Серед госпіталізованих превалювали діти – 70,1 % та 71,6 % відповідно.

Вірусологічний моніторинг – невід'ємна складова якісного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ. Дані вірусологічного моніторингу за епідемічний сезон 2017 – 2018 рр. підтвердили циркуляцію на території Харківської області вірусів грипу А (H1N1)sw (виділені з матеріалу від 8 осіб), А (H1N1) сезонного (виділені від 4 осіб), А (H3N2) (від 9 осіб), грипу А нетипованих (від одної особи), грипу В (виділені від 129 осіб). За епідемічний сезон 2018-2019 років віруси грипу А (H1N1)sw виділені від 9 осіб, А (H3N2) від 64 осіб, грипу А нетиповані – від 18 осіб, циркуляція вірусу грипу В не зафіксована. Крім того, під час обох епідемічних сезонів відзначалась циркуляція інших збудників респіраторної групи

вірусів (парагрипу, аденовіруси, РС-віруси) з превалюванням вірусів парагрипу. Спалахів під час зазначених епідемічних сезонів на території Харківської області не було зареєстровано.

З огляду на зміни умов в соціально-економічній сфері життєдіяльності такого мегаполісу, як місто Харків, процеси урбанізації, міграції населення і більш високу інтенсивність спілкування людей практично у всіх регіонах земної кулі показники середньої зареєстрованої неепідемічної захворюваності за останні 10 р. змінилися. У зв'язку з цим на сьогоднішній день виникла об'єктивна необхідність коригування епідемічних порогів, які використовують для оцінки епідемічної ситуації та визначення початку епідемічного підйому захворюваності на грип та ГРВІ.

7.3. Метод оперативного аналізу епідемічної ситуації щодо захворюваності на грип та грипоподібні захворювання

Для проведення оперативного аналізу ситуації щодо захворюваності на грип та ГРВІ в місті необхідно наступне [225].

1. Пронумерувати *i* календарні тижні даного року. Кожен рік складається з 53 календарних тижнів.

2. Обчислити інтенсивні показники (на 10 000 населення) поточної захворюваності на грип та ГРВІ в кожній віковій групі і сумарно по всьому населенню в даному місті за тиждень, який аналізується:

$$I = \frac{N \cdot 10000}{Q}, \quad (7.1)$$

де *N* – кількість тих, що захворіли;

Q – населення в даній віковій групі;

I – інтенсивний показник.

3. Порівняти дані щодо захворюваності поточного тижня з тижневим контрольним рівнем в абсолютних показниках для відповідного місяця і з епідемічними порогоми для аналізованого тижня, представленими в розрахункових таблицях для даного міста.

4. Визначити темп приросту захворюваності на поточному тижні і по відношенню до попереднього тижня ($i - I$) в кожній віковій групі і для всього населення в абсолютних і інтенсивних показниках

$$\frac{P_i - P_{i-1}}{P_{i-1}} * 100\%, \quad (7.2)$$

де P_i – захворюваність за тиждень, що аналізується;

P_{i-1} – захворюваність за попередній тиждень.

Якщо один або кілька днів попереднього тижня виявляються святковими або канікулами у школярів, коли звернення хворих за медичною допомогою знижуються, темпи приросту захворюваності розраховують по відношенню до найближчого робочого тижня.

5. Темп приросту захворюваності на грип та ГРВІ більше ніж 20 % служить додатковою ознакою розвитку епідемії грипу в місті. Винятками є порівняння святкових тижнів зі звичайними і перехідний період від літа до осені (кінець серпня – початок вересня), коли темп приросту захворюваності завжди досить високий. У цих випадках поточна захворюваність не повинна перевищувати епідемічні порогови для аналогічних тижнів.

6. Якщо критерії оцінки ситуації тижня, що аналізується, виявляються нижче контрольного рівня і епідемічних порогів, ситуація щодо захворюваності на грип

та ГРВІ оцінюється як благополучна, а в разі перевищення в окремих вікових групах або серед населення в цілому захворюваність повинна розглядатися як маркер початку епідемії грипу.

7. Для оцінки розвитку поточної епідеміологічної ситуації в місті необхідно використовувати всі три способи в комплексі (тижневий контрольний рівень захворюваності в абсолютних показниках, епідемічні пороги в відносних показниках, темп приросту захворюваності).

8. Ознакою закінчення епідемії є зниження інтенсивного показника захворюваності на грип та ГРВІ до епідемічного порогу.

7.4. Метод визначення ураженості населення під час епідемії

Для обчислення захворюваності за період епідемії всього населення і його окремих вікових груп необхідно.

1. Розрахувати інтенсивні показники щотижневої захворюваності на грип та ГРВІ від початку до кінця епідемії. З огляду на те, що ці групи інфекцій реєструють сумарно, отримані результати щодо захворюваності на грип протягом періоду епідемії є завищеними внаслідок сезонного фону ГРВІ.

2. Для виключення сезонного фону ГРВІ за стандартною розрахунковою таблицею розрахувати середні показники неепідемічної захворюваності на грип та ГРВІ протягом часу, аналогічного періоду епідемії.

3. З сумарного інтенсивного показника щотижневої захворюваності на грип та ГРВІ за епідемію відняти сумарний середній показник неепідемічної захворюваності, яка становить фон ГРВІ в період епідемії. Отримана різниця більш об'єктивно

відображає рівень захворюваності, обумовлений грипом в період епідемії.

7.5. Прогнозування захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції в не епідемічний з грипу період

Отримані за допомогою алгоритму визначення ураженості населення під час епідемії, середні значення неепідемічної захворюваності можна розглядати як прогноз динаміки ГРВІ негрипозної етіології в період між епідеміями. Для того, щоб судити про можливу неепідемічну захворюваність в цілому або в кожній віковій групі населення, необхідно вибрати в розрахунковій таблиці середні значення за тиждень або за інший термін, який цікавить. Вважати найбільш вірогідним показником середню захворюваність. Відхилення від середнього не перевищуватимуть епідемічний поріг з довірчою ймовірністю 95 %.

7.6. Методи розрахунку епідемічних порогів захворюваності на грип та грипоподібні інфекції

Необхідними даними для обчислення епідемічних порогів є статистичні відомості про сумарну захворюваність на грип та ГРВІ в інтенсивних показниках на 10 000 населення за календарні тижні кожного року протягом останніх 5 – 10 років.

У згрупованому за стандартними календарними тижнями ретроспективному масиві інформації в кожному році, згідно з пунктом «Оперативний аналіз ситуації», у всіх вікових групах і у населенні в цілому визначають тижні, протягом яких в місті була епідемія грипу. При цьому необхідно враховувати, що

в різних вікових групах їх тривалість часто не однакова. Такі тижні виділяють і виключають з розрахунку.

Епідемічні пороги розраховують як верхні толерантні межі показників неепідемічної захворюваності на ГРВІ, виходячи з припущення їх розподілу за нормальним законом.

Нехай $X = \{X'_i\}, i = \overline{1, N}$ – множина захворюваності на грип в якомусь місті за i -тий тиждень неепідемічного періоду за N_i років. Розрахунки робляться одним з двох методів, в залежності від кількості спостережень N_i .

7.7. Метод розрахунку епідемічних порогів при достатній кількості спостережень

Достатньою кількістю спостережень вважають $N \geq 5$.

1. Розраховують середнє значення захворюваності:

$$\bar{X}_i = \frac{1}{N_i} \sum_{n=1}^{N_i} X'_n. \quad (7.3)$$

2. Розраховують середнє квадратичне відхилення:

$$S_i = \sqrt{\frac{1}{N_i - 1} \sum_{n=1}^{N_i} (X'_n - \bar{X}_i)^2}. \quad (7.4)$$

3. Розраховують верхню толерантну межу:

$$X'_e = \bar{X}_i + Q_{N_i-2} \sqrt{\frac{N_i - 1}{N_i - 2 + Q^2_{N_i-2}}} \cdot S_i, \quad (7.5)$$

де Q_{Ni-2} – значення критерію Стьюдента для довірчої ймовірності 95% з N_i-2 ступенями свободи. Значення критерію Стьюдента з різними ступенями свободи представлено в *табл. 7.1*.

Таблиця 7.1

Значення критерію Стьюдента

Кількість ступенів свободи	Значення критерію Стьюдента для довірчої ймовірності 95%
2	4,303
3	3,182
4	2,776
5	2,571
6	2,445
7	2,365
8	2,306
9	2,262
10	2,228

7.8. Метод розрахунку епідемічних порогів при малій кількості спостережень

Малою кількістю спостережень вважають $N_i < 5$.

1. Для кожного тижня з кількістю спостережень $N_i > 1$, за які в даний інтервал часу було два або більше року, коли для тижня з номером i дані є, але рік був неепідемічним, розраховують середнє значення X_i і середнє квадратичне відхилення, як у методі розрахунку епідемічних порогів при достатній кількості спостережень. Далі для всіх тижнів з кількістю спостережень $N_i > 1$ розраховують коефіцієнт варіації:

$$V_i = \frac{S_i}{\bar{X}_i} \cdot 100\%, \quad (7.6)$$

де i – порядковий номер тижня в році.

2. Отриманий набір коефіцієнтів варіації розглядається як вибірка, кількість спостережень в якій 53 або менше. За вибіркою розраховують середній коефіцієнт варіації V :

$$\bar{V} = \frac{\sum_{i=1}^k V_i}{k}, \quad (7.7)$$

де k – кількість тижнів, за якими розраховано коефіцієнти варіації.

3. Для кожного тижня з малим числом спостережень розраховують оцінку середнього квадратичного відхилення:

$$\tilde{S}_i = \frac{\bar{V} \cdot \bar{X}_i}{100} \quad (7.8)$$

4. Розраховують значення епідемічного порога

$$X'_e = \bar{X}_i + 1.67 \cdot \tilde{S}_i, \quad (7.9)$$

7.9. Апроксимація вхідних даних

Для коригування вхідних даних використовується апроксимація кубічними сплайнами (B_3) [226], для якої побудуємо функціонал:

$$J = \sum_{j=1}^m \left(\sum_{i=1}^n C_i \varphi_i(x_j) - y_j \right)^2, \quad (7.10)$$

де φ_i – сплайни B_3 ;

y_j – значення, які необхідно апроксимувати;

C_i – шукані коефіцієнти, які будемо визначати з мінімуму функції J .

$$\frac{\partial J}{\partial C_i} = 0. \quad (7.11)$$

Продиференціювавши (7.10) за C_k , отримаємо систему лінійних рівнянь

$$\sum_{j=1}^m \left[\sum_{i=1}^n C_i \varphi_i(x_j) \varphi_k(x_k) - y_j \varphi_k(x_k) \right] = 0 \quad (7.12)$$

$$\sum_{i=1}^n C_i \sum_{j=1}^m \varphi_i(x_j) \varphi_k(x_k) = \sum_{j=1}^m y_j \varphi_k(x_k). \quad (7.13)$$

Розв'язуючи систему (7.12, 7.13), отримаємо коефіцієнти C_i , за допомогою яких отримаємо новий набір вже апроксимованих даних y'_j .

Крім апроксимування, введемо деякий зовнішній вплив. Спочатку передбачалося введення в розгляд даних, скоригованих ваговими функціями, але через недостатню кількість вхідних параметрів це стало неможливим. Тому пропонується зсув вибірок на деякий Δt крок щодо базисної вибірки (базового року), таким чином, щоб при зсуві квадрат відхилення отриманої та базової вибірок був менше, ніж квадрат відхилення вихідної і базової.

Проблемою реалізації даної апроксимації було те, що введення зсуву вихідних вибірок дало позитивні результати лише в найбільш проблемній категорії населення – школярі (7 – 14 років). В інших же вікових категоріях досить було лише апроксимувати початкову вибірку.

Крім того, є фактори, вплив яких на статистичні дані не можна не враховувати. Це температурні показники (при низькій температурі повітря збільшується скупченість населення, що полегшує розповсюдження вірусу грипу); план виконання вакцинації населення, а також серотип вірусу. Маючи дані щодо захворюваності та характеристики епідемічної ситуації за попередні роки, можна розв'язувати зворотну задачу, тим самим порівнюючи результат з реальними статистичними даними.

Глава 8. Модель сезонного авторегресійного інтегрального ковзного середнього захворюваності на грип та грипоподібні захворювання

8.1. Аналіз підходів до моделювання епідемічного процесу грипу та грипоподібних захворювань

Методи математичного моделювання розробляються понад сто років. Серед моделей грипу та ГРВІ можна виділити дослідження Барояна та Рвачова [227], які за допомогою класичних компартментних моделей змоделивав поширення грипу в СРСР у середині ХХ ст.

Інші вчені також використовували апарат систем диференціальних рівнянь для моделювання захворюваності на грип. У статті [228] класична модель «Сприйнятливі – Інфіковані – Ті, що одужали» (SIR) була розширена за рахунок припущень про те, що масштаби передачі не різняться між грипом А та В. Модель була застосована до набору даних Ізраїлю щодо захворюваності на грип.

Автори [229] запропонували розширити модель SIR до високих вимірів, що дозволить моделювати популяцію, заражену безліччю вірусів. Запропонована модель була застосована до п'ятирічного рівня захворюваності, схожого на сезонний грип, за даними Twitter. У статті [230] пропонується мультиштамова модель епідемії SIR із імунітетом, що сформовано шляхом вакцинації. Автори припускають, що новий штам не виявляє перехресного імунітету з вихідним штамом, отже, вакциновані та ті, хто видужав з вихідного стану, стають сприйнятливими до нового штаму. У статті [231] пропонується розширена модель SIR для аналізу динаміки передачі вірусу грипу А, що включає аспект лікарської стійкості.

Чисельне моделювання показує, що, незважаючи на те, що вакцинація знижує кількість відтворених рівня нижче одиниці, грип все ще зберігається в популяції. У статті [232] описано параметричний підхід початкового завантаження для створення змодельованих даних з динамічних систем для кількісної оцінки невизначеності та ідентифікованості параметрів із застосуванням моделі SEIR низької складності для пандемій грипу, лихоманки Ебола і Зіка.

Як ми вже говорили в главі 2, основним недоліком класичних компартментних моделей, що базуються на системах диференціальних рівнянь, є складність внесення змін до моделі. Коли вірулентність вірусу змінюється, індекс інфекційності збільшується і змінюються групи населення, найбільш сприйнятливі до інфекції. Також запровадження профілактичних заходів щодо зниження динаміки захворюваності впливають на правила поширення вірусу. Щоб врахувати параметри системи диференціальних рівнянь, для епідемічного процесу, що динамічно змінюється, такі системи необхідно будувати заново, що призводить до несвоєчасного прийняття рішень щодо контрольних протиепідемічних заходів. Ці недоліки можна усунути, використовуючи статистичні методи та методи машинного навчання моделювання епідемічних процесів.

Автори [233] застосували модель 3-тижневого ковзного середнього для дослідження сезонної динаміки грипу в Європейському регіоні ВООЗ. Автори статті [234] застосували метод експоненціального зваженого ковзного середнього для виявлення початку спалаху у Вікторії (Австралія). У статті [235] досліджується ефективність застосування методу експоненціального зваженого ковзного середнього для своєчасного виявлення спалахів грипу в Ірані. В дослідженні

[236] описується авторегресійна інтегрована модель ковзного середнього, заснована на даних епіднадгляду за захворюваністю на грип з Google Trends для прогнозування сезонного грипу за конкретним типом. У [237 – 238] модель авторегресійного ковзного середнього було запропоновано для дослідження динаміки грипу. Недоліком проаналізованих моделей та методів є те, що вони не враховують сезонну динаміку епідемічного процесу. Тому, пропонується розглянути модель сезонного авторегресійного інтегрованого ковзного середнього, застосовану до епідемічного процесу грипу та ГРВІ.

8.3. Модель сезонного авторегресійного інтегрованого ковзного середнього

Метод сезонного авторегресійного інтегрованого ковзного середнього (SARIMA) для прогнозування часових рядів з одновимірними даними, що містять тенденції та сезонність, є розширенням ARIMA, яке підтримує пряме моделювання сезонної складової ряду [239].

Він додає три нові гіперпараметри для визначення авторегресії (AR), інтеграції (I) та ковзного середнього (MA) для сезонної складової ряду, а також додатковий параметр для періоду сезонності. Модель SARIMA створюється шляхом впровадження додаткових сезонних параметрів в ARIMA. Сезонна частина моделі складається з параметрів, що включають зворотні зміни сезонного періоду.

Модель SARIMA можна представити у вигляді:

$$\varphi_p(L^m)\varphi(L)\nabla_m^D\nabla^d y_t = \theta_Q(L^m)\theta(L)\varepsilon_t, \quad (8.1)$$

де параметри авторегресії та ковзного середнього представлені поліномами $\varphi(L)$ та $\theta(L)$ порядків p і q ,

параметри сезонної авторегресії та ковзного середнього $\phi_P(L_m)$ та $\theta_Q(L_m)$ порядку P та Q ;

∇_m^D та ∇^d – параметри диференціації регулярних та сезонних даних;

L – оператор запізнення;

m – сезонність.

$$\varphi_P(L^m) = 1 - \varphi_1 L^m - \varphi_2 L^{2m} - \dots - \varphi_p L^{pm} \quad (8.2)$$

$$\varphi(L) = 1 - \varphi_1(L) - \varphi_1(L^2) - \dots - \varphi_p(L^p) \quad (8.3)$$

$$\theta_Q(L^m) = 1 + \theta_1(L^m) + \theta_2(L^{2m}) + \dots + \theta_Q(L^{Qm}) \quad (8.4)$$

$$\nabla_m^D = (1 - L^m)^D \quad (8.5)$$

$$\nabla^d = (1 - L)^d \quad (8.6)$$

$$L^k y_t = y_{t-k}. \quad (8.7)$$

Таким чином, на додаток до трьох параметрів моделі ARIMA: p (порядок авторегресії тренду), d (порядок зміни тренду) і q (тренд ковзного середнього) – у моделі SARIMA є чотири сезонні елементи: P (порядок сезонної авторегресії), D (порядок сезонних відмінностей), Q (порядок сезонного ковзного середнього) та m (кількість тимчасових кроків в одному сезонному періоді) [240].

8.4. Підготовка даних

Для дослідження використовувалися дані захворюваності на грип у Харківській області за 2017 – 18, 2018 – 19, 2019 – 20 та 2020 – 21 епідемічні сезони. Дані надано Харківським обласним центром з контролю та профілактики захворювань Міністерства охорони здоров'я України.

Вигляд вихідного кадру даних після імпорту даних показаний на *рис. 8.1*.

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import statsmodels as sm
from statsmodels.graphics.tsaplots import plot_acf, plot_pacf
from statsmodels.tsa.seasonal import seasonal_decompose
from statsmodels.tsa.statespace.sarimax import SARIMAX
# from statsmodels.tsa.stattools import adfuller

df = pd.read_excel('merged17-20.xlsx')
df.head()
```

Неделя	Всього захворіло	у т.ч. дні до 17 років	18 - 29	30 - 64	65 та старші	Госпіталізація	Показник захворюваності	Епідпоріг	Перевищення епідпорогу (%)	
0	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
1	41.0	7891.0	5836.0	639.0	1147.0	269.0	142.0	291.94	527.44	-44.65
2	42.0	6736.0	4928.0	517.0	1029.0	262.0	160.0	249.21	541.73	-54.00
3	43.0	6835.0	4392.0	796.0	1307.0	340.0	147.0	252.87	634.05	-60.12
4	44.0	7595.0	4965.0	870.0	1377.0	383.0	160.0	280.99	568.92	-50.61

Рис. 8.1. Початковий датафрейм

Після попередньої обробки та підготовки даних він представляється у формі, зручній для розуміння та побудови моделі (*рис. 8.2*).

```
df = df.iloc[1:]
dic = list(df.columns)
col_dict = dict(zip(dic, ['week', 'total', 'upto17', '18-29', '30-64', '65+', 'hospital', 'indicator', 'epid', 'epid excess']))
df2 = df.rename(columns = col_dict, inplace = False)
df2[['week', 'total', 'upto17', '18-29', '30-64', '65+', 'hospital']] \
= df2[['week', 'total', 'upto17', '18-29', '30-64', '65+', 'hospital']].astype(int)
# df2.set_index('week', inplace=True, drop=True)
df2.head()
```

week	total	upto17	18-29	30-64	65+	hospital	indicator	epid	epid excess	
1	41	7891	5836	639	1147	269	142	291.94	527.44	-44.65
2	42	6736	4928	517	1029	262	160	249.21	541.73	-54.00
3	43	6835	4392	796	1307	340	147	252.87	634.05	-60.12
4	44	7595	4965	870	1377	383	160	280.99	568.92	-50.61
5	45	8209	5511	894	1448	356	168	303.70	572.42	-46.94

Рис. 8.2. Модифікований датафрейм

Наступний крок включає візуальний аналіз даних щодо епідемічних порогів (*рис. 8.3*) та аналіз розподілу рівня захворюваності за віковими групами та населенням загалом (*рис. 8.4*).

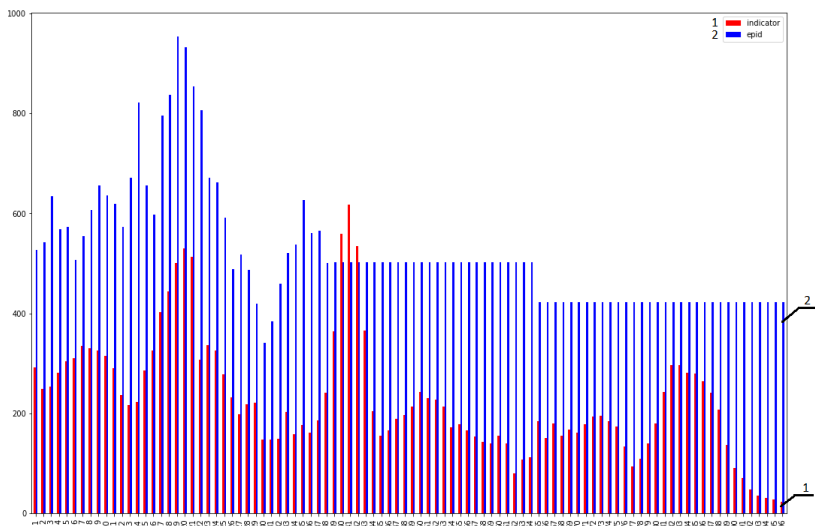


Рис. 8.3. Рівень захворюваності з епідемічними порогоми

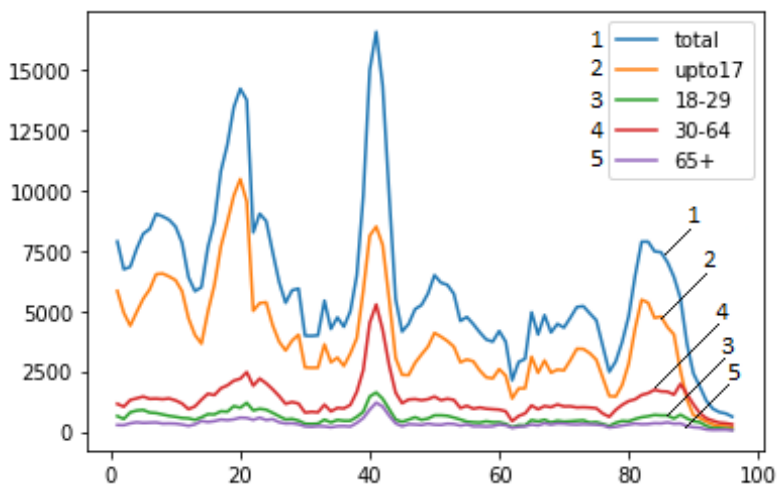


Рис. 8.4. Розподіл захворюваності за віковими групами та населенням загалом

8.5. Попередня обробка даних

Щоб переглянути сезонність даних, було використано сезонну декомпозицію, щоб краще побачити тенденцію вибірки (рис. 8.5).

```
decomposition = seasonal_decompose(df2.total, period=7)
fig = plt.figure()
fig = decomposition.plot()
fig.set_size_inches(10, 20)
```

Рис. 8.5. Сезонна декомпозиція

Графіки до розкладання на сезонність, тренд, сезонність та залишки наведені на рис. 8.6 – 8.9.

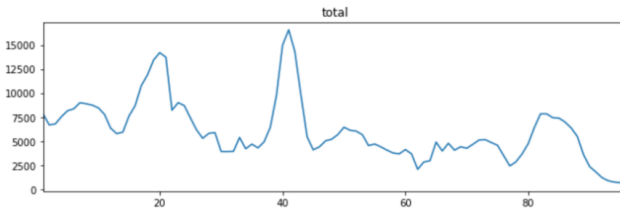


Рис. 8.6. Дані до декомпозиції на сезонність

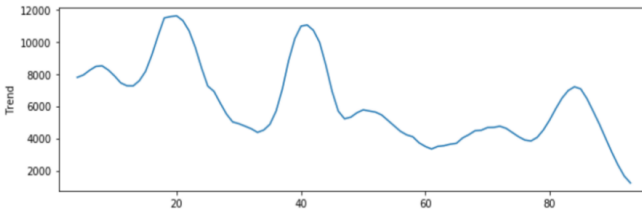


Рис. 8.7. Графік тренду

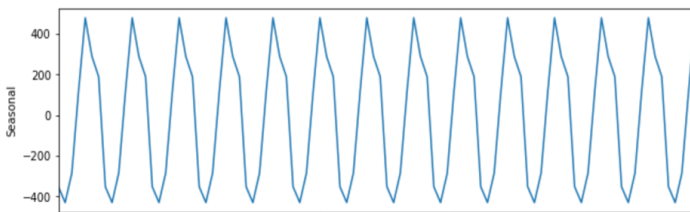


Рис. 8.8. Графік сезонності

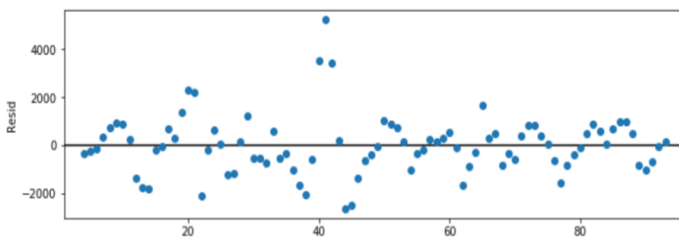


Рис. 8.9. Графік залишкових значень

8.6. Стаціонаризація даних

Під час використання лінійної регресії передбачається, що всі випадки залежать один від одного. Однак ми знаємо, що спостереження за часовими рядами залежать від часу. Виявляється, що багато хороших результатів, які є результатом незалежних випадкових величин (наприклад, закон великих чисел і центральна гранична теорема), відповідають стаціонарним випадковим величинам. Таким чином, зробивши дані стаціонарними, ми можемо практично застосувати способи регресії до цієї залежної від часу змінної.

Найпростіший спосіб перевірити дані на стаціонарність – візуальний. Але для більш точної оцінки є тест Дікі – Фуллера [241]. Якщо статистика тесту більша за критичне значення,

то часові ряди є стаціонарними. Результат перевірки даних стаціонарність показаний *рис. 8.10*.

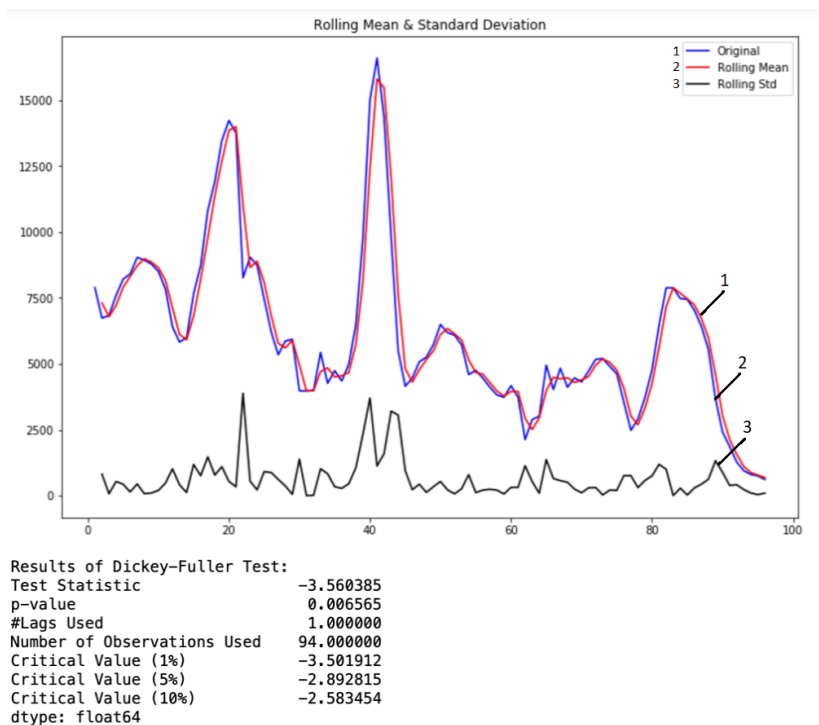


Рис. 8.10. Результати тесту Дікі-Фуллера

Наше завдання – зробити параметр Test Statistic меншим від критичного значення (1%). Незважаючи на те, що ми вже досягли цього, краще досягти більшої кінцевої різниці, тому ми також знайдемо першу різницю для наших даних.

Перша різниця у часових рядах – це серія змін від одного періоду до іншого. Якщо Y_t означає значення часового ряду Y за період t , то перша різниця Y за період t дорівнює $Y_t - Y_{t-1}$. Якщо перша різниця Y є стаціонарною, а також цілком випадковою (не автокорельованою), то Y описується моделлю випадкового

блукання: кожне значення є випадковим кроком від попереднього значення. Якщо перша різниця Y є стаціонарною, але не повністю випадковою, тобто якщо її значення в період t автоматично корелює з її значенням у попередні періоди, то складніша модель прогнозування, така, як експоненціальне згладжування або ARIMA, як у нашому випадку, може бути доречною (рис. 8.11).

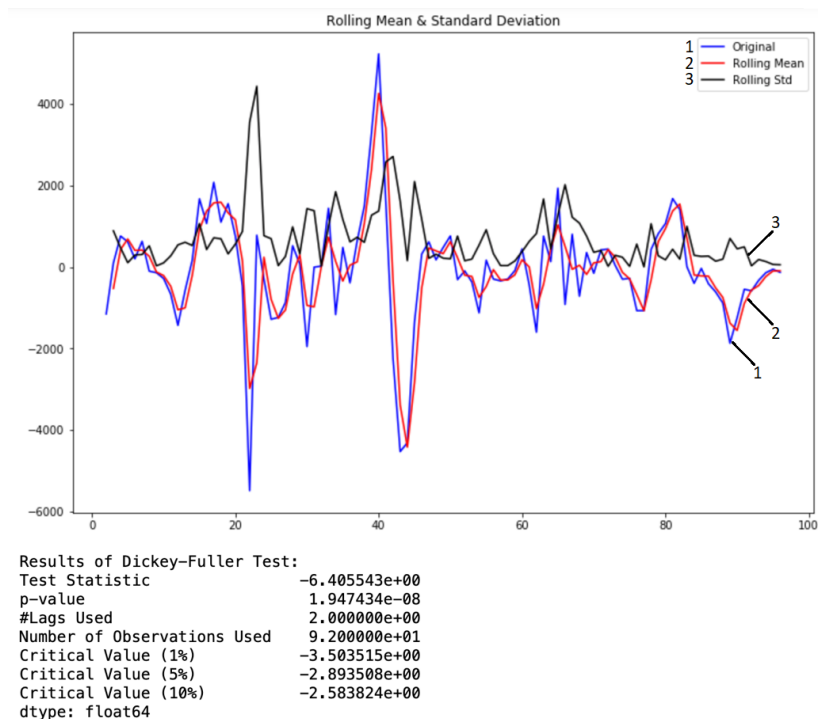


Рис. 8.11. Графік стаціонарності для першої кінцевої різниці

Наступним кроком є пошук оптимальних параметрів моделі за допомогою обчислювальних можливостей мови Python. Усі параметри побудованої моделі показано на рис. 8.12.

Dep. Variable:		total		No. Observations:		96
Model:	SARIMAX(2, 1, 2)x(2, 1, 2, 32)			Log Likelihood		-521.940
Date:	Sat, 03 Jul 2021			AIC		1061.879
Time:	17:32:10			BIC		1081.167
Sample:				HQIC		1069.465
						- 96
						opp
Covariance Type:						
	coef	std err	z	P> z	[0.025	0.975]
ar.L1	1.1559	0.303	3.816	0.000	0.562	1.750
ar.L2	-0.4266	0.264	-1.613	0.107	-0.945	0.092
ma.L1	-0.9006	0.401	-2.247	0.025	-1.686	-0.115
ma.L2	-0.0872	0.393	-0.222	0.824	-0.858	0.684
ar.S.L32	-0.7589	3.700	-0.205	0.837	-8.010	6.493
ar.S.L64	-0.7793	0.436	-1.787	0.074	-1.634	0.075
ma.S.L32	-1.7092	17.578	-0.097	0.923	-36.161	32.742
ma.S.L64	0.9264	47.716	0.019	0.985	-92.596	94.449
sigma2	6.853e+04	0.000	1.78e+08	0.000	6.85e+04	6.85e+04
Ljung-Box (L1) (Q):			2.82	Jarque-Bera (JB):		27.86
Prob(Q):			0.09	Prob(JB):		0.00
Heteroskedasticity (H):			0.47	Skew:		0.99
Prob(H) (two-sided):			0.09	Kurtosis:		5.59

Рис. 8.12. Параметри моделі

8.7. Прогнозування

На основі статистики захворюваності на грип у Харківській області було побудовано короткостроковий прогноз динаміки захворюваності на 10 тижнів (рис. 8.13). Такий прогноз може бути використаний особами, що приймають рішення про застосування протиепідемічних та стримуючих заходів у разі перевищення прогнозом епідемічних порогів захворюваності.

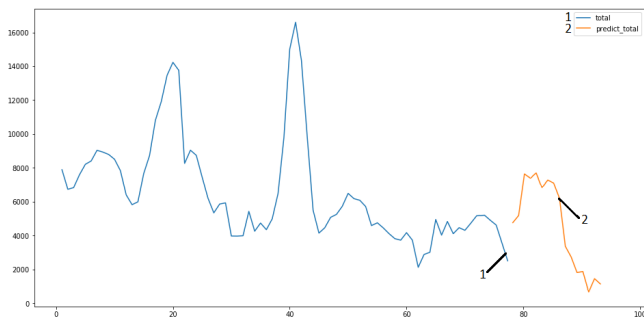


Рис. 8.13. Прогноз епідемічного процесу грипу

8.8. Висновки до глави 8

В главі описуються експериментальні дослідження щодо застосування моделі SARIMA до моделювання епідемічного процесу грипу. Модель було верифіковано на захворюваності на грип у Харківській області для епідемічних сезонів 2017 – 18, 2018 – 19, 2019 – 20 та 2020 – 21 рр. Дані надано Харківським обласним центром з контролю та профілактики захворювань Міністерства охорони здоров'я України.

Новизна дослідження полягає у розробці моделі епідемічного процесу на основі сучасних методів та підходів, що застосовуються до епідемічного процесу грипу на певній території. Відмінною рисою запропонованого дослідження є те, що модель враховує сезонність епідемічного процесу грипу. Це дозволяє підвищити точність прогнозу, що розробляється.

Отриманий результат прогнозування має достатню точність для планування профілактичних та контрольних заходів на наступний епідемічний сезон грипу та грипозодібних захворювань в Україні. Ці заходи включають планування забезпечення лікарень та медичних закладів ліками від грипу, планування надання ліжок та перепланування лікарень, а також посилення інформаційної кампанії щодо необхідності щорічної вакцинації проти грипу. У контексті поточної пандемії COVID-19 надзвичайно важливо спланувати матеріальні ресурси, які можуть бути перенаправлені з кампанії проти грипу на заходи, пов'язані з наданням та підтримкою пацієнтів із новою версією коронавірусу.

Результати прогнозу показують тенденцію до зниження динаміки епідемічного процесу грипу у Харківській області. Це пов'язано з введенням протиепідемічних заходів, вкладених

у боротьбу з COVID-19. Такі дії, як носіння масок, соціальне дистанціювання та ізоляція, також сприяють зниженню епідемій сезонного грипу. Основними переносниками вірусу грипу є діти та молодь, які ведуть найбільш активний спосіб життя, що характеризуються високою ймовірністю контакту. Таким чином, дистанційне навчання у школах та вищих навчальних закладах, закриття громадських місць, обмеження пересувань на громадському транспорті та заборона масових заходів впливають на скорочення поширення вірусу. Зниження діагностики грипу через високу захворюваність на COVID-19 також впливає на зниження захворюваності на грип та грипоподібні інфекції в Україні. Судячи з низького рівня щорічної вакцинації проти грипу в Україні, вона не є вирішальним фактором у зниженні інтенсифікації епідемічного процесу.

Глава 9. Мультиагентна модель епідемічного процесу грипу та грипоподібних захворювань

Детально принципи побудови універсальної мультиагентної моделі епідемічних процесів описано в частині 3 монографії [10].

9.1. Налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі

Розроблена модель розповсюдження захворюваності на грип і ГРВІ ґрунтується на традиційній моделі SIR з її розширенням шляхом додавання стану Exposed (E) – люди, що знаходяться в інкубаційному періоді [242]. Для грипу і ГРВІ агенти знаходяться в інкубаційному періоді від 1 до 14 днів. Схему переходів між станами моделі показано на *рис. 9.1*.

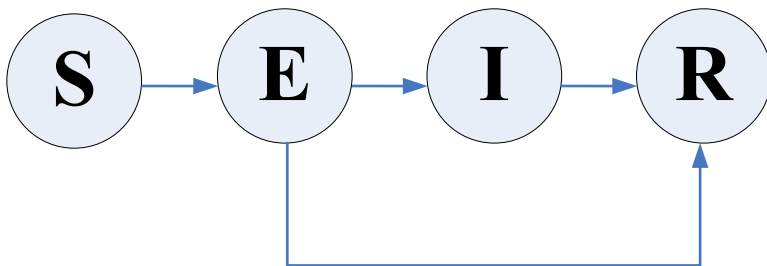


Рис. 9.1. Схема зміни станів у моделі розповсюдження грипу і ГРВІ

Динаміка моделі може бути описана такою схемою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta \frac{I}{N} S(t), \\ \frac{dE}{dt} = \beta \frac{I}{N} S(t) - (\alpha + k)E(t), \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR}{dt} = kE(t) + \gamma I(t). \end{cases} \quad (9.1)$$

де N – кількість всіх агентів мережі;

$S(t)$ – кількість сприйнятливих агентів в момент часу t ;

$E(t)$ – кількість агентів, що знаходяться в інкубаційному періоді в момент часу t ;

$I(t)$ – кількість інфікованих агентів в момент часу t ;

β – швидкість інфікування;

α – швидкість переходу агента зі стану інкубаційного періоду;

k і γ – швидкості лікування.

Також пропонувану структуру мультиагентної моделі можна розширити шляхом додавання стану Dead (D) – агенти, які померли внаслідок захворювання. Однак, оскільки відсоток смертності від грипу і ГРВІ досить низький порівняно з показником смертності від інших хвороб, даним уточненням моделі можна знехтувати [243].

В даному налаштуванні моделі визначено два типи агентів:

– агент – людина: кожен агент моделює поведінку однієї людини;

– агент – локація: локація є навколишнім середовищем для агента і моделює місцезнаходження, в якому розповсюджується інфекція.

Крім того, агенти – люди розрізняються за віком. За даною властивістю, згідно з інформацією, що збирається статистикою та даними, прийнятими щодо захворюваності на грип і ГРВІ, в моделі виділено п'ять вікових груп:

- від 0 до 4 років;
- від 5 до 14 років;
- від 15 до 24 років;
- від 25 до 54 років;
- 55 років і старші.

Вікові групи визначають імовірність контакту з іншими агентами. Такі висновки пов'язані з гіпотезою про те, що діти і люди похилого віку контактують з меншою кількістю людей, ніж молодь. Частка розподілу агентів за віковими категоріями визначається демографічними даними і залежить від території, що моделюється.

Динаміка моделі описується сукупними діями агентів, а також подіями, що породжуються ними. Правила взаємодії агентів описані системою (9.1). Події переходів генеруються агентами. Параметри тривалості станів агентів узгоджуються з характеристиками хвороби. Ймовірності переходів і взаємодій між агентами підлаштовані під розроблену модель на основі результатів проведених експериментів.

Перебуваючи в одній локації, агенти контактують між собою. Результатом контакту між хворим і здоровим агентом може бути інфікування здорового агента. Територія, що моделюється, розбита на окремі комірки. Для зниження обчислювальної складності моделі, контактом між агентами вважається належність їх одній комірці.

Процеси розробленої моделі налаштовуються параметрично в ході налаштування і калібрування процесу моделювання. У разі якщо в початковий момент часу всі агенти

будуть перебувати у стані «Susceptible», тобто будуть здорові, то хворі агенти не з'являться і моделювання захворюваності не відбудеться. Тому в початковий момент модельного часу необхідно, щоб у моделі були присутні і хворі агенти, тобто у станах «Exposed» та «Infected».

Результатом роботи моделі динаміки захворюваності на грип і ГРВІ є рівень захворюваності: відсоток сприйнятливих, хворих і агентів, що видужали в кожен момент модельного часу.

9.2. Програмна реалізація інтелектуальної мультиагентної моделі епідемічного процесу грипу та грипозодібних захворювань

Прототип інтелектуальної мультиагентної моделі динаміки захворюваності на грип і ГРВІ розроблено на мові NetLogo (рис. 9.2) [244]. NetLogo – це кросплатформна середа моделювання, заснована на мові Logo. Однак, незважаючи на це, NetLogo дозволяє використання сторонніх процедур, написаних на інших мовах програмування, наприклад, Java. Мова Logo створювалась з метою навчати дітей за допомогою комп'ютера. Так і NetLogo залишається середовищем моделювання, орієнтованим на навчання, тому придатна для побудови переважно нескладних моделей, хоча і дозволяє проводити їх повноцінний аналіз за допомогою сторонніх засобів.

Через неможливість роботи моделі в NetLogo з великою кількістю агентів кількісні дані і прогноз не відповідають фактичним. Незважаючи на це динаміка поведінки моделі збігається з реальною динамікою (рис. 9.3, 9.4).

Для збільшення точності й отримання адекватних кількісних даних модель розповсюдження на грип і ГРВІ була

реалізована на мові C# та має інтерфейс, що легко сприймається (рис. 9.5).

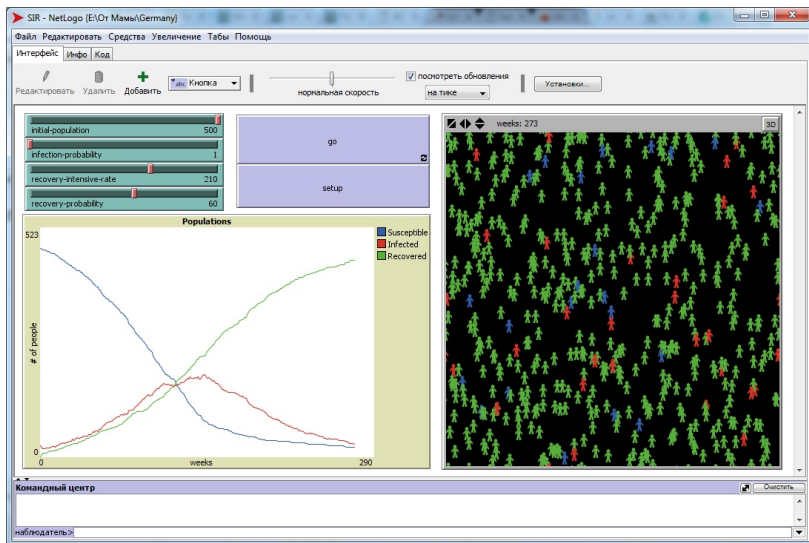


Рис. 9.2. Прототип інтелектуальної мультиагентної моделі захворюваності на грип та ГРВІ в NetLogo

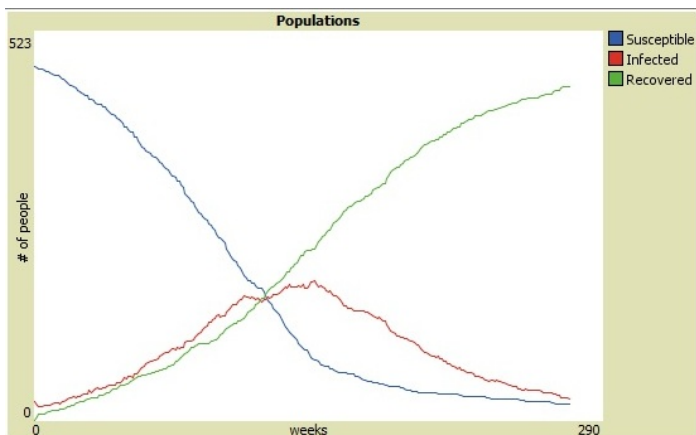


Рис. 9.3. Графік динаміки захворюваності на грип та ГРВІ в моделі NetLogo

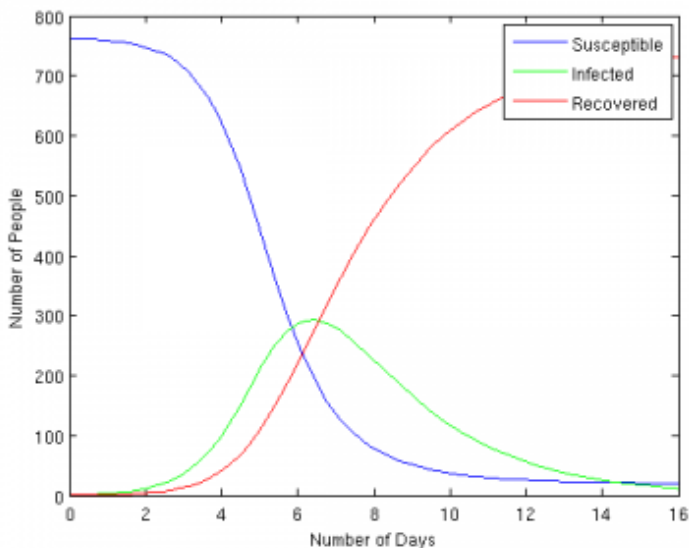


Рис. 9.4. Графік динаміки захворюваності класичної моделі SIR, застосованої до грипу і ГРВІ

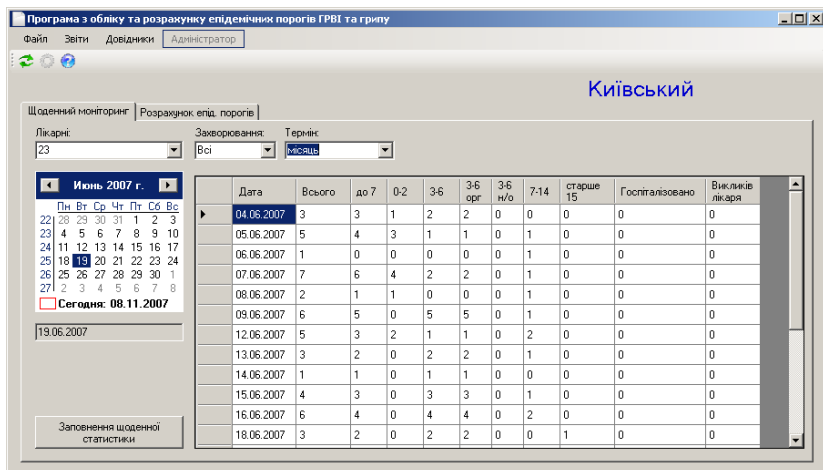


Рис. 9.5. Приклад інтерфейсу. Головне вікно роботи з програмою

Крім моделювання і розрахунку прогнозу захворюваності в модель також включена можливість розрахунку епідемічних порогів захворюваності на грип і ГРВІ для зручної роботи й аналізу програмного продукту лікарями-епідеміологами [245]. Методологічне забезпечення програмного комплексу прогнозування динаміки захворюваності на грип і ГРВІ розглянуте в главі 7.

У продукті реалізовано такі функції:

- збір щоденних даних щодо захворюваності на грип і ГРВІ;
- розрахунок епідеміологічних порогів захворюваності на грип і ГРВІ у вигляді верхніх толерантних меж показників неепідемічної захворюваності;
- передача даних з районів у місто / область;
- формування звітів.

Користувач програмного продукту може бути двох рівнів: рівня району та рівня міста. Користувач рівня району щодня вносить статистичні дані щодо захворюваності на грип та ГРВІ по кожній з лікарень району та за допомогою FTP-сервера відправляє їх у міську установу, яка здійснює епідеміологічний нагляд. Таким чином, інформація збирається та систематизується в режимі реального часу, що дозволяє лікарям-епідеміологам вчасно провести адекватні заходи щодо попередження розвитку епідемії. Крім того, щодня оновлюється інформація про населення, закріплене за кожною лікарнею міста. Це дозволяє максимально коректно розрахувати епідемічні пороги захворюваності на грип і ГРВІ. Для адекватного визначення толерантних меж лікар-епідеміолог може відмітити епідемічні дані, та програма автоматично (рис. 9.6) виключить їх з розрахунків [246].

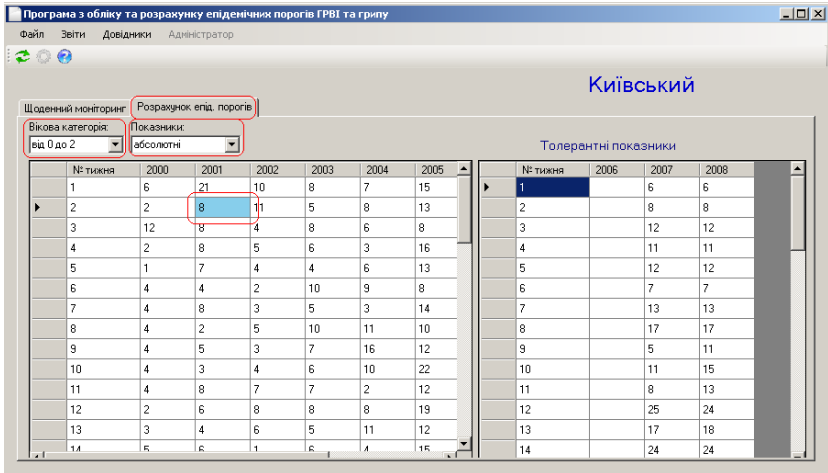


Рис. 9.6. Вікно розрахунку епідемічних порогів

Для запобігання втрати даних про захворюваність населення та толерантні межі в даний програмний комплекс була впроваджена можливість архівації баз даних (рис. 9.7).

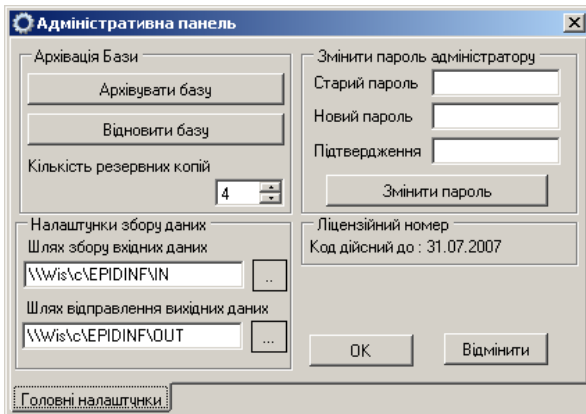


Рис. 9.7. Адміністративна панель архівування баз даних

Запропонований програмний комплекс вирішує поставлені задачі прогнозування динаміки захворюваності

і розвитку епідемії грипу і ГРВІ, що значною мірою полегшує роботу лікарів-епідеміологів щодо профілактики та попередження епідемії даних захворювань.

Адекватність отриманих результатів перевірена на статистичних даних щодо захворюваності на грип і ГРВІ в м. Харків (Україна) (рис. 9.8).

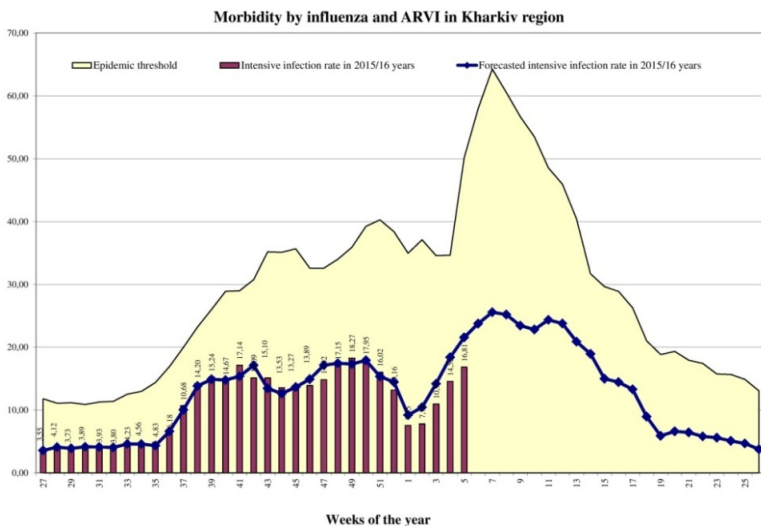


Рис. 9.8. Графік захворюваності на грип та ГРВІ на 10 000 населення (красна гістограма – реальний, синя крива – що моделюється)

Програмний комплекс впроваджено в міській та районних установах Харкова, які здійснюють епідеміологічний нагляд, з 2007 р., що дозволило провести своєчасні профілактичні заходи та попередити епідемічні підйоми захворюваності в м. Харкові.

Глава 10. Мультиагентна модель епідемічного процесу ВІЛ-інфекції

10.1. Проблема захворюваності на ВІЛ-інфекцію

Починаючи з 1981 р., коли у світі було діагностовано перший випадок ВІЛ-інфекції, вже інфіковано 34 млн. людей. За даними Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС), в даний час пандемія ВІЛ-інфекції стабілізувалася, але на дуже високому рівні [247]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на кінець 2016 року в світі налічувалося приблизно 36,7 млн. осіб, що живуть з ВІЛ, а в 2018 р. ВІЛ заразилися 1,8 млн. чоловік. У 2018 р. 1,0 млн. чоловік у всьому світі померли від причин, пов'язаних з ВІЛ [248].

Ключові групи населення – це групи підвищеного ризику зараження ВІЛ, незалежно від типу епідемії або місцевих умов. До таких груп відносяться: чоловіки, які практикують секс з чоловіками, люди, що вживають ін'єкційні наркотики, люди, що знаходяться в тюрмах та інших ізольованих умовах, секс-працівники та їхні клієнти, а також трансгендери [249].

Поведінкові особливості роблять ці групи людей уразливими до ВІЛ і ускладнюють доступ до програм тестування та лікування [250]. Використання антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфікованих може збільшити тривалість життя, поліпшити її якість і знизити ризик передачі інфекції при ризикованій поведінці [251].

За даними ВООЗ, за період з 2000 по 2018 рр. у світі було врятовано 13,1 млн. життів завдяки антиретровірусній терапії (АРТ) [252]. Однак, незважаючи на ефективність АРТ для тривалого збереження життя ВІЛ-інфікованих, це захворювання

залишається невиліковним, що диктує необхідність вдосконалення профілактичних заходів [253].

За десять місяців 2016 р. в Україні за даними Українського центру контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України [254], був зареєстрований 13 381 новий випадок ВІЛ-інфекції (з них 2 349 дітей до 14 років). Усього з 1987 р. в Україні офіційно зареєстровано 293 739 нових випадків ВІЛ-інфекції, за цей час від СНІДу померло 40 816 людей. Найбільш уражені ВІЛ-інфекцією регіони – це Дніпровська, Донецька, Київська, Миколаївська та Одеська області, а також м. Київ.

За десять місяців 2020 р. в Україні, за даними Українського центру з контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України, зареєстрований 13 381 новий випадок ВІЛ-інфекції (з них 2 349 дітей до 14 років). З 1987 р. в Україні офіційно зареєстровано 293 739 нових випадків ВІЛ-інфекції. За цей час від СНІДу померло 40 816 осіб. Регіони, найбільш уражені ВІЛ, – це Дніпровська, Донецька, Київська, Миколаївська та Одеська області, а також Київ [255]. Проте після 2014 р. проблема ВІЛ / СНІД все більше актуальна для Луганської та Донецької областей України.

Відсутність ефективних засобів лікування, вакцинації в даний час не дозволяє органам і установам охорони здоров'я України адекватним чином здійснювати епідеміологічний нагляд, проводити в повному обсязі комплекс заходів з протидії епідемії ВІЛ-інфекції. Сучасний напрямок стратегії боротьби з ВІЛ-інфекцією визначається науково-обґрунтованою системою оцінювання епідеміологічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції за допомогою математичних моделей, які з великою вірогідністю можуть виявити закономірності епідеміологічного процесу, прогнозувати очікуваний рівень захворюваності. В даний час ВООЗ використовує три математичні моделі для

отримання оціночних даних: «Програмний пакет для оцінки і прогнозування (ПОП)», «Робочий журнал», програму «Спектрум» [256]. Дані моделі дозволяють якоюсь мірою отримувати орієнтовні оцінки, що стосуються зміни показника розповсюдження ВІЛ-інфекції в часі, кількості людей, що живуть з ВІЛ, нових випадків інфекцій і смертей унаслідок СНІДу, дітей, осиротілих у результаті СНІДу, потреб у лікуванні. Однак параметри, що становлять основу даних моделей, істотно потребують корекції з урахуванням епідеміологічних і соціологічних досліджень на конкретних територіях. Вирішити ці недоліки дозволяє розроблена в рамках даного дослідження інтелектуальна мультиагентна модель динаміки захворюваності на ВІЛ-інфекцію.

Детально принципи побудови універсальної мультиагентної моделі епідемічних процесів описано в частині 3 монографії [10].

10.2. Налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі епідемічного процесу ВІЛ-інфекції

На основі універсальної інтелектуальної мультиагентної моделі розроблено імітаційну модель розповсюдження ВІЛ-інфекції та визначено правила взаємодії агентів. У моделі прийняті такі основні допущення:

- існує ймовірність взаємодії будь-якого агента з будь-яким іншим з системи;
- одиницею часу є одна ітерація, відлік часу починається з нуля ітерацій, крок часу дорівнює одиниці;
- всі агенти розбиваються на типи, для кожного типу об'єктів визначається система правил.

Схему переходів між станами моделі показано на *рис. 10.1*.

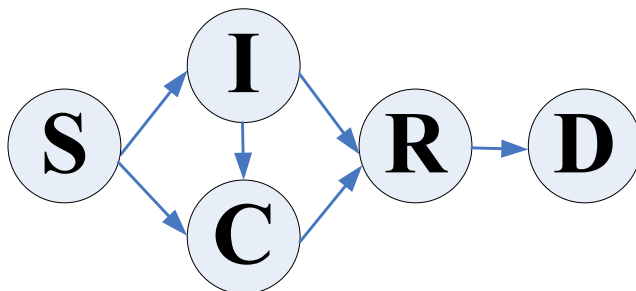


Рис. 10.1. Схема зміни станів у моделі розповсюдження ВІЛ-інфекції

Властивості агента:

- тип агента (розсудливий і нерозсудливий);
- час найближчої події: t ;
- вік агента: t_{old} ;
- локація, в якій знаходиться агент: $current_location$;
- тип найближчої події (смерть, перехід у заражену зону, перехід у безпечну зону або народження);
- позиція агента в локації;
- статус агента щодо хвороби (0 – здоровий, 1 – хворий).

Агенти в системі – об'єкти із загальним набором властивостей, але індивідуальними числовими значеннями. Вони відрізняються за типом, кожен з яких має свою лінію поведінки. Правила поведінки задаються початковими ймовірностями, які залишаються незмінними до закінчення роботи програми.

Локації являють собою одномірні динамічні масиви, розмір кожної задається і максимально може дорівнювати загальній кількості агентів у системі. Зони містять кількість агентів, які перебувають у них у даний період часу, їхні номери, комірки (індекси масиву) з зараженими полями, а також ідентифікатор «зайнятості» комірки. В одному місці локації може перебувати не більше одного агента.

Система являє собою динамічний масив агентів. У ній задаються всі числові характеристики локацій, такі як геометричні розміри (довжина масиву), також відбувається створення кожного з агентів зі своїми унікальними наборами властивостей.

Властивості системи:

- середній вік агента: MaxAge;
- кількість агентів, що обробляється за одну ітерацію;
- ймовірності (різні для кожного типу агентів):
- глобальний час системи.

Вхідні дані розподіляються на два типи: початкові дані для управління системою і дані, що описують індивідуальні властивості агентів.

Параметри для роботи системи: загальна кількість агентів у системі, кількість агентів, що обробляється за одну ітерацію, кількість заражених зон, максимальний вік агента.

В даному випадку на унікальні властивості агентів впливають імовірності переходу з однієї локації в іншу відповідно до типу [257]:

- HealthyInRisk – будучи здоровим перейти в зону ризику;
- SickInRisk – будучи хворим перейти в зону ризику;
- SickInHosp – згода на госпіталізацію;
- HealthOnHosp – успішний результат лікування.

Запропонована система належить до категорії біоморфних мультиагентних систем і являє собою набори агентів з архітектурою

$$Ag_i = (shmP_i, M_i), \quad (10.1)$$

де $shm P_i$ – схема агента, що визначає його внутрішню структуру;

M_i – метод агента, який визначає його поведінку.

Початкове положення агента *current_location* дорівнює 0, тобто всі агенти знаходяться в безпечній зоні. При старті роботи системи відбувається випадкове надання типу найближчої події кожному агенту згідно з початковими ймовірностями і його часу у відрізку від 0 до *MaxAge* (в ітераціях). Основною ідеєю, що реалізовує мультиагентний підхід, є апарат подієвого моделювання. Це досягається завдяки реалізації турнірного алгоритму, або алгоритму побудови хіпа (імпліцитної купи). У ньому знаходяться номери (індекси масиву) агентів – *ind_treat*. Після рандомізації часу і типу найближчого події ведеться початкова побудова купи. Хіп може бути побудований тільки для 2^m об'єктів. У разі, якщо ж загальна кількість агентів не становить ніякого ступеня двійки, масив (хіп) доповнюється фіктивними елементами, час яких свідомо великий. Подієва структура в даному випадку служить лише для стеження за скоординованим часом. На вершині хіпа виявляється агент з мінімальним (тобто з найближчим) часом події. Далі здійснюється обробка даної події для агента *ind_treat*, тобто перехід з поточної локації в ту, яка передбачена даною подією. У свою чергу, поточною (*current_location*) стає локація, в яку перейшов агент. Даному агенту присвоюється новий тип найближчої події і новий, випадковий час. Потім хіп

перебудовується заново. Зазначена обробка здійснюється за допомогою блоку *switch()* і умовних операторів. Ймовірності реалізовані застосуванням генерації випадкових чисел *Random*. Оскільки рандомізація має рівномірний розподіл, то необхідна ймовірність досягається шляхом генерації випадкового числа в межах від 0 до $1/P_i$, де P_i – конкретна задана ймовірність.

Дані переходи можуть спричинити зміну статусу агента. Наприклад, якщо агент перейшов у небезпечну зону на комірку, що заражена, то його статус зміниться з 0 на 1, звичайно, якщо він не був хворим до цього.

Алгоритм реалізує можливість взаємодії агентів між собою. Кожен раз, коли агент *ind_treat* потрапляє в нову *current_location*, йому буде присвоєно випадково обраний індекс у межах розмірності масиву, що представляє локацію. Якщо ж індекс масиву виявився вільним, то туди вставляється номер поточного агента. В іншому випадку відбувається взаємодія агента *ind_treat* з агентом, що знаходиться за отриманим індексом в *current_location*, назвемо його *find_agent*. Приклади взаємодій двох агентів залежно від їх статусу подано в табл. 10.1.

Таблиця 10.1

Приклад взаємодії двох агентів

Статус агентів			
до взаємодії		після взаємодії	
ind_treat	find_agent	ind_treat	find_agent
1	0	1	1
1	2	1	2
0	2	0	2
1	1	1	1
0	0	0	0

Після взаємодії агентів, агент *ind_treat* отримує новий індекс для переміщення й обробка переходу в зазначену локацію починається заново.

Програма моделює взаємодії агентів між собою і зовнішнім середовищем до тих пір, поки не буде подана зовнішня команда, що означає зупинку процесу.

10.3. Інтерполяція результатів моделювання

Для застосування отриманих при моделюванні результатів на практиці були використані інтерполяційні методи. У цьому виникає необхідність, оскільки для дослідження динаміки розповсюдження ВІЛ-інфекції необхідно і дуже важливо знати кількість заражених у будь-який довільний період часу. Отже, потрібно оперувати значеннями функції, що імітує кількість заражених особин у проміжних точках (не вузлових), іншими словами, в моменти часу, в яких не проводилося моделювання, оскільки модель використовує дискретне уявлення часу. Це є визначенням операції інтерполяції цільової функції, в даному випадку функції кількості заражених (здорових або ж померлих людей). Для даного випадку необхідно було застосувати інтерполяційні поліноми для функції двох змінних. Відповідно до моделі захворюваності на ВІЛ-інфекцію були взяті два інтерполяційних поліноми: Ньютона і Лагранжа.

Формула Ньютона для функцій двох змінних, інакше інтерполяційний поліном Ньютона, являє собою клас методів, заснованих на наближенні функцій многочлена n -го ступеня. Дана формула, так само як і в разі білінійної інтерполяції, може бути отримана безпосередньо з полінома Ньютона для одновимірного випадку [258].

Для функції, заданої подвійною таблицею (матрицею) $\{z\}$, можна визначити часткові кінцеві різниці:

$$\Delta_x z_{ij} = z_{i+1,j} - z_{ij} \quad (10.2)$$

$$\Delta_y z_{ij} = z_{i,j+1} - z_{ij}. \quad (10.3)$$

Повторно застосовуючи ці операції, отримаємо подвійні різниці вищих порядків:

$$\Delta^{m+n} z_{ij} = \Delta_{x^m y^n} z_{ij} = \Delta_{x^m} (\Delta_{y^n} z_{ij}) = \Delta_{y^n} (\Delta_{x^m} z_{ij}), \quad (10.4)$$

де $\Delta^{0+0} z_{ij} = z_{ij}$.

Використовуючи різниці функції двох змінних $z = f(x,y)$, можна побудувати інтерполяційний поліном, аналогічний інтерполяційному поліному Ньютона. Для зручності обчислень зазвичай вводять змінні:

$$\frac{x - x_0}{h} = p \quad (10.5)$$

$$\frac{y - y_0}{k} = q. \quad (10.6)$$

Звідси формула Ньютона приймає вигляд:

$$z \approx z_0 + (p\Delta^{1+0} z_{00} + q\Delta^{0+1} z_{00}) + \frac{1}{2!} \left[p(p-1)\Delta^{2+0} z_{00} + 2pq\Delta^{1+1} z_{00} + \right. \\ \left. + q(q-1)\Delta^{0+2} z_{00} \right] + \dots, \quad (10.7)$$

де $x = x_0 + ph$, $y = y_0 + qk$.

При реальних задачах матриця значень цільової функції може досягати розмірності в кілька сотень, а то і тисяч, і точне

обчислення факторіала таких чисел не видається можливим. Для цього використовують наближені формули підрахунку факторіала, наприклад, формулу Стірлінга [259], але це спричиняє збільшення похибки.

Ще одним широко поширеним методом для інтерполяції функцій двох змінних є інтерполяційний поліном Лагранжа [260]. В ній решітка утворена перетином прямих $x = x_n$, $n = 0, \dots, N$; $y = y_m$, $m = 0, 1, \dots, M$; $f_{nm} = f(x_n, y_m)$ – значення функції у вузлі $\{x_n, y_m\}$. Скористаємося, наприклад, апаратом шматково-багаточленної інтерполяції. Для цього спочатку реалізуємо шматково-багаточленну інтерполяцію заданого ступеня по x на кожній прямій y . Потім при кожному значенні x реалізується шматково-лінійна інтерполяція по y з урахуванням значень функції, отриманих на першому кроці. Так, у разі інтерполяції по обох змінних цей метод приводить до інтерполяційного многочлена такого вигляду:

$$F(x, y) = f_{nm} \frac{(x - x_{n+1})(y - y_{m+1})}{(x_n - x_{n+1})(y_m - y_{m+1})} + f_{n+1,m} \frac{(x - x_n)(y - y_{m+1})}{(x_{n+1} - x_n)(y_m - y_{m+1})} + f_{n+1,m+1} \frac{(x - x_n)(y - y_m)}{(x_{n+1} - x_n)(y_{m+1} - y_m)} + f_{nm+1} \frac{(x - x_{n+1})(y - y_m)}{(x_n - x_{n+1})(y_{m+1} - y_m)} \quad (10.8)$$

Подібним чином можна провести послідовну інтерполяцію за Лагранжем, але при кожному фіксованому значенні n з урахуванням першого кроку інтерполяції

$$L_{NM}(x, y) = \sum_{n=0}^N \sum_{m=0}^M f_{nm} \prod_{\substack{i=0, \\ i \neq n}}^N \prod_{\substack{j=0, \\ j \neq m}}^M \frac{(x - x_i)(y - y_j)}{(x_n - x_i)(y_m - y_j)} \cdot \quad (10.9)$$

На відміну від інтерполяційного полінома Ньютона, формула Лагранжа не має обмежень щодо кількості вузлів

інтерполяції, а точніше, збільшення кількості вузлів не тягне за собою істотного збільшення обчислень, оскільки не потрібно розраховувати факторіал.

10.4. Програмна реалізація інтелектуальної мультиагентної моделі

Програмна реалізація моделі виконана в середовищі розробки Visual Studio 2013 на мові програмування С# [261].

При запуску програми буде відкрито вікно введення початкових даних. На верхній панелі розташовано меню навігації по програмі, яке має три вкладки: «Початкові дані», «Робота системи» та «Графік». Користувач може самостійно в будь-який час переходити з однієї вкладки меню на іншу, але працювати з системою стане можливим тільки після коректного введення початкових параметрів. При неправильному введенні даних з'явиться відповідна піктограма, при наведенні курсору на яку можна дізнатися причину і тип помилки. Деякі елементи управління можуть бути недоступні в той чи інший момент. Це означає, що користувач не справив необхідних підготовчих дій, про вид яких буде повідомлено в полі виведення числової статистики роботи системи, у вкладці «Робота системи». Кожен елемент програмного інтерфейсу має підпис, що позначає призначення конкретного компонента управління. Вкладка меню навігації «Початкові дані» містить поля для введення числових значень початкових параметрів. «Робота системи» – вкладка для відображення в реальному часі перебігу захворювання. Крім того, там розміщені компоненти ручного управління процесом моделювання. Нарешті в останній опції меню розташовано поле виведення результату моделювання

у вигляді графіка функції кількості агентів щодо їх стану, залежної від часу.

Вікна даного програмного продукту та інтерфейс з детальними поясненнями до основних елементів показано на *рис. 10.2 – 10.4*.

Рис. 10.2. Вікно введення початкових даних: 1 – кнопка збереження введених початкових даних; 2 – кнопка «задати всі початкові дані за замовчуванням»; 3 – поля для введення параметрів системи; 4 – поля для введення керуючих даних агентів

Блоки введення 3 і 4 на *рис. 10.2* задають відповідні числові параметри для роботи моделі згідно з уведеним користувачем даним. Елемент управління 1 зберігає всі попередньо введені параметри, якщо ж у будь-якому полі була допущена помилка, то поруч з'явиться піктограма, що попереджає про помилку. Елемент управління 2 задає параметри за замовчуванням: після натискання можна відразу

ж побачити їх значення у відповідних полях. Значення числових параметрів за замовчуванням не можна редагувати. Ці дані були спеціально підібрані для найбільш швидкого і наочного демонстрування роботи програми.

Щоб уникнути помилок при роботі програми, були введені обмеження на деякі елементи управління. Точніше, кнопки в той чи інший момент часу можуть бути недоступні для використання. Це пов'язано з тим, що користувач міг некоректно або взагалі не ввести початкові дані. Крім того, це може бути пов'язано з тим, що на початку нового моделювання не було зупинене поточне. Детальніше інформацію про причини виникнення даної ситуації можна знайти в полі 1 (*рис. 10.3*).

Вікно виведення остаточного результату роботи модельованої системи у вигляді графіка проілюстровано на *рис. 10.4*.

За допомогою даного програмного продукту користувач може змоделювати і в реальному часі побачити динаміку розповсюдження епідемічного процесу ВІЛ-інфекції відповідно до початкових параметрів, що задані вручну.

Для тестування даного програмного продукту були перевірені кілька варіантів вхідних даних. При кожному наборі параметрів програма демонструвала хороші часові показники. Було відзначено, що на швидкість роботи впливають два фактори: загальна кількість агентів у системі і кількість агентів, що обробляється за одну ітерацію. Максимальне значення цих двох параметрів при тестуванні досягало 1 000 000.

Початкові ймовірності з переміщення агентів наведено в *табл. 10.2*.

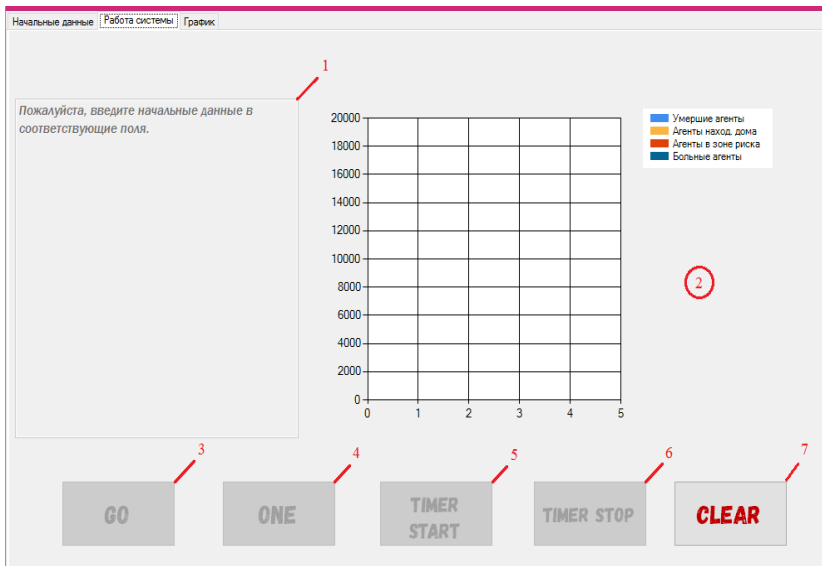


Рис. 10.3. Вікно роботи мультиагентної системи: 1 – поле виведення всієї інформації про кількість агентів у кожній локації; 2 – діаграма, що показує в реальному часі числові результати роботи програми; 3 – кнопка старту моделювання (не активна до введення початкових даних, як і 4, 5, 6); 4 – кнопка ручного управління моделюванням (одне натискання відповідає одній ітерації); 5 – кнопка запуску таймера (автоматичне керування моделюванням); 6 – кнопка зупинки таймера; 7 – кнопка очищення системи для введення нових керуючих параметрів

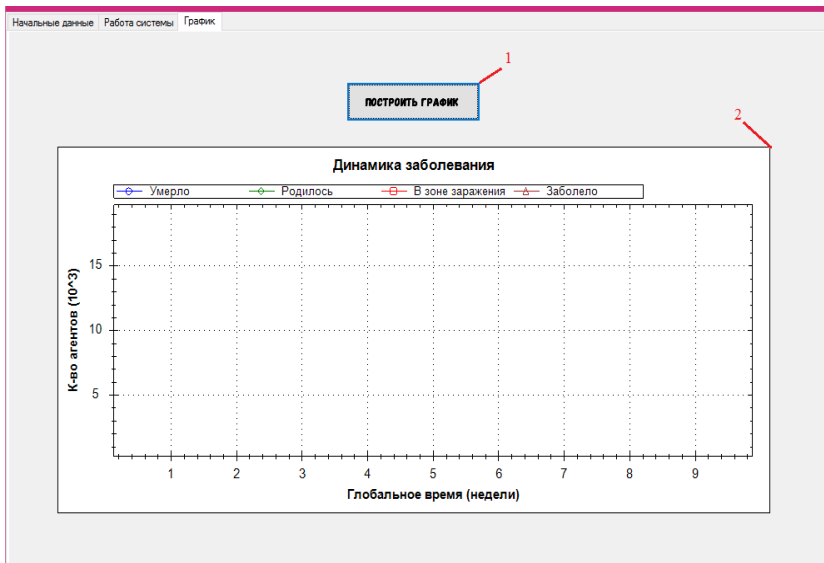


Рис. 10.4. Вікно подання результату: 1 – елемент управління, за допомогою якого ведеться побудування графіка за результатами моделювання; 2 – поле виведення графіка

Таблиця 10.2

Числові значення керуючих параметрів

Ймовірності	Типи агентів	
	I = 0	I = 1
HealthyInRisk	0.1	0.9
SickInRisk	0.1	0.3
SickInHosp	0.9	0.4
HealthOnHosp	0.5	

Основні результати, отримані в процесі моделювання, демонструє *рис. 10.5*.

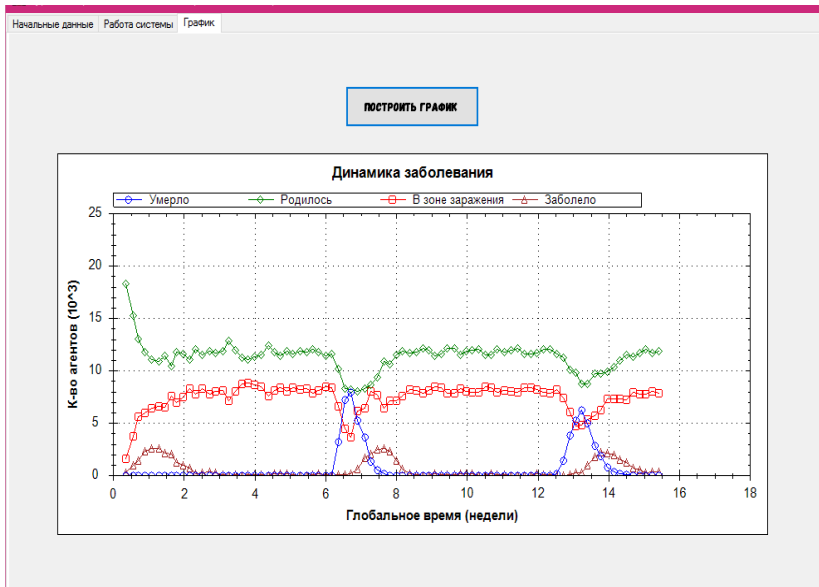


Рис. 10.5. Результат роботи інтелектуальної мультиагентної моделі захворюваності на ВІЛ-інфекцію

Модель демонструє динаміку захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Модель побудована на основі реальних статистичних даних щодо захворюваності на ВІЛ-інфекцію на території України. На *рис. 10.5* видно «спалахи» кількості захворілих агентів, після чого деяка частина з них померла. Ці хвили мають тенденцію до повторення через приблизно рівні проміжки часу, що виявляється і в реальному житті. Якщо продовжити моделювання на більш довгий термін, то, незважаючи на зростаючу похибку, можна спостерігати тенденцію до зменшення кількості хворих у кожен епідемічний період.

Розроблену модель апробовано в [262 – 266].

Глава 11. Мультиагентна модель епідемічного процесу сифілісу

11.1. Проблема захворюваності на сифіліс

Проблема прогнозування розвитку шкірно-венеричних захворювань є однією з найбільш актуальних у сучасному суспільстві через високу соціальну небезпеку захворювань такого роду. Ефективність застосування заходів, таких, як профілактика здорового способу життя та ізоляція хворих, повинна оцінюватися як з гуманітарної, так і з економічної точки зору.

Для моделювання розповсюдження шкірно-венеричних захворювань був обраний сифіліс. Це системне венеричне інфекційне захворювання з ураженням шкіри, слизових оболонок, внутрішніх органів, кісток, нервової системи з послідовною зміною стадій хвороби. В Україні ситуація зі захворюваністю на сифіліс після розпаду СРСР стала значно погіршуватися. У 1991 р. на 100 тис. осіб припадало 7,1 хворого, в 1998 р. було вже 27,2 хворого на 100 тис. чоловік. У 2009 р. даний показник дорівнював 52,2 особи на 100 тис. населення, тобто порівняно з початковим рівнем епідеміологічна ситуація погіршилася в 7,2 рази [267].

Епідеміологічна ситуація щодо сифілісу в Україні за останнє десятиліття покращалася [268]. В даний час спостерігається зниження захворюваності на сифіліс, пік якої припав на 1996 – 1997 рр. (150,9 випадків на 100 тис. осіб у 1996 р.) [269]. У 2007 р. захворюваність на сифіліс склала 13 910 випадків, або 29,9 на 100 тис. осіб [270]. Раннім прихованим сифілісом було 6 643 випадки (52 % раннього

сифілісу), або 14,3 на 100 тис. осіб; пізній сифіліс – 445 випадків, або 1 на 100 тис. осіб [271].

За статистикою, у 2018 р. захворюваність на сифіліс склала 3 220 випадків, або 7,6 на 100 тис. осіб [272]. Раннім прихованим сифілісом було 1 428 випадків (58 % від раннього сифілісу), або 3,4 на 100 тис. осіб; пізній сифіліс – 422, або 1 на 100 тис. осіб [273]. Захворюваність значно знизилася за десять років, але якісна структура сифілісу змінюється – з'являється тенденція до тяжчих клінічних проявів [274].

Детально принципи побудови універсальної мультиагентної моделі епідемічних процесів описано в частині 3 монографії [10].

11.2. Налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі епідемічного процесу сифілісу

Для даного типу захворювання була налаштована універсальна інтелектуальна мультиагентна модель епідемічного процесу, розглянута раніше, але структура агентів була трохи доповнена, враховуючи специфіку шляхів передачі захворювання [275]. Структура моделі подана на рис. 11.1.

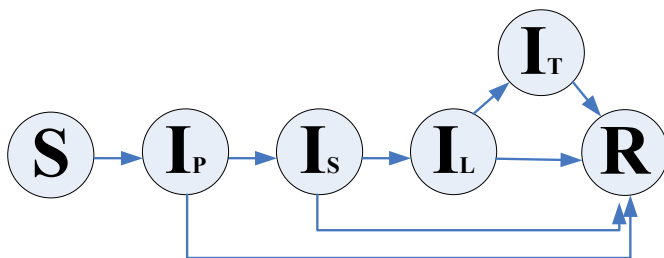


Рис. 11.1. Структура моделі розповсюдження захворюваності на сифіліс

Агенти можуть знаходитись в одному з наступних станів [276]:

- S (Susceptible) – здорові агенти, сприйнятливі до захворювання;

- I_p (Infected Primary) – інфіковані агенти, що знаходяться в первинній стадії захворювання;

- I_s (Infected Secondary) – інфіковані агенти, які перебувають у вторинній стадії захворювання;

- I_L (Infected Latent) – інфіковані агенти, що знаходяться в латентній стадії захворювання;

- I_T (Infected Tertiary) – інфіковані агенти, що знаходяться в третинній стадії захворювання;

- R (Recovered) – агенти, що одужали.

У даній моделі агенти мають такі характеристики:

- infected? – якщо ТАК, агент хворий;

- known? – якщо ТАК, агент знає, що хворий;

- infection-length – як довго агент хворіє;

- coupled? – якщо ТАК, агент має сексуального партнера;

- couple-length – як довго агент має сексуального партнера;

- commitment – як довго агент знаходиться в сексуальних відносинах з одним партнером;

- coupling-tendency – кількість сексуальних партнерів агента;

- condom-use – ймовірність використання засобів контрацепції;

- test-frequency – кількість перевірок на захворювання за рік;

- partner – агент, що є сексуальним партнером даного.

Для представлення розвитку захворювання на сифіліс використане середовище моделювання NetLogo, що дозволяє створювати та досліджувати різні фактори, що впливають на розповсюдження захворювання [277]. Імітаційну модель системи та результати моделювання з мінімальними значеннями керуючих змінних наведено на *рис. 11.2*.

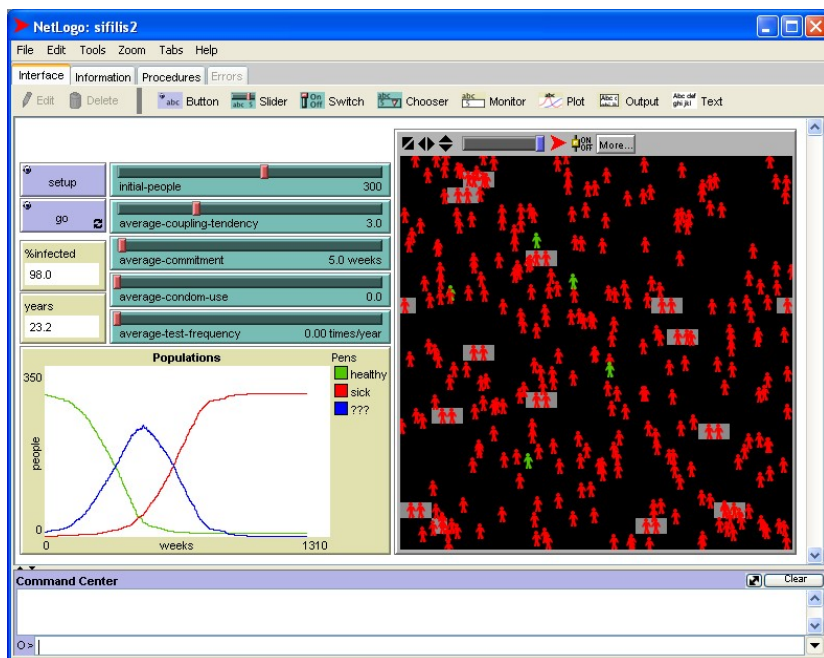


Рис. 11.2. Імітаційна модель розповсюдження захворюваності на сифіліс

У першу чергу дана модель протестована на реальних даних по Харківській області. Наступний крок – визначення найбільш значущих чинників для прийняття рішень щодо методів профілактики захворювання. З цією метою незалежно один від одного проводилися експерименти з кожною керуючою

змінною (від мінімального значення до максимального). Результати експериментів наведено на *рис. 11.3* [278]. По осі x відкладено умовні значення факторів (від мінімального – 0 до максимального – 1), по вісі y – відсоток хворих. Синя крива – частота перевірок на захворювання, чорна – ізоляція хворих, червона – постійність сексуального партнера, зелена – використання засобів контрацепції, жовта – кількість змінюваних партнерів.

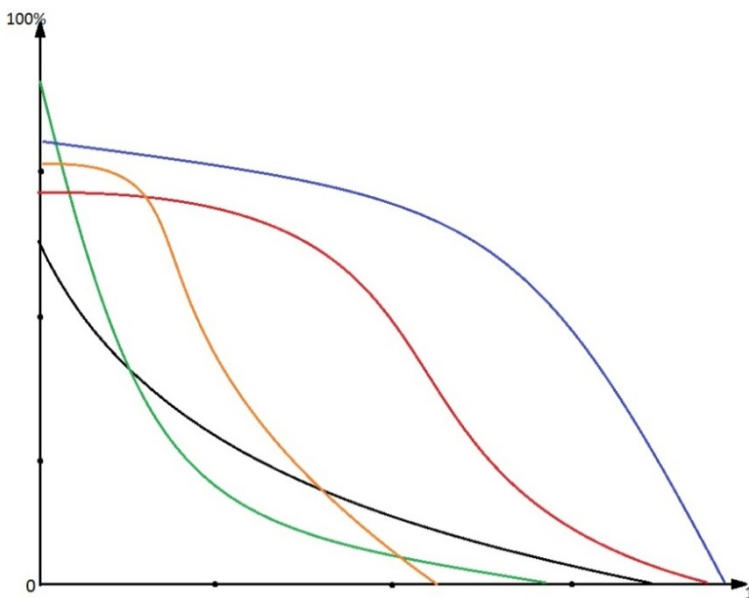


Рис. 11.3. Вплив різних факторів на зменшення захворюваності

Експериментальні дослідження показують, що фактором, що найбільшим чином впливає на зменшення відсотка хворих, є частота перевірок на захворювання та ізоляція хворих. Другим за значущістю фактором є постійність сексуального партнера, третім – використання засобів контрацепції та, нарешті, четвертим – кількість змінюваних партнерів. Результати

моделювання дозволяють визначити напрямки профілактики лікування сифілісу та головні чинники у зменшенні захворюваності. Як видно з результатів моделювання, соціальні чинники превалюють над медичними, що дає підстави для проведення роз'яснювальної політики в галузі охорони здоров'я серед населення, особливо молоді.

Глава 12. Мультиагентна модель епідемічного процесу дифтерії

12.1. Проблема захворюваності на дифтерійну інфекцію в Україні

Дифтерія – інфекційне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом. Характеризується запаленням найчастіше слизових оболонок рото- і носоглотки, а також явищами загальної інтоксикації, ураженням серцево-судинної, нервової та видільної систем. Супроводжується високою летальністю та тяжкими ускладненнями, що закінчуються інвалідністю [279].

На початку ХХ ст. рівень захворюваності на дифтерію в Україні становив близько 1 000 на 100 тис. населення. Завдяки масовій імунізації з 1932 р., відзначено різке зниження захворюваності, найнижчий показник зареєстрований у 1976 р. – 0,02 на 100 тис. [280] Однак відмови батьків від вакцинації дітей, необґрунтоване розширення протипоказань до проведення планової імунізації, використання імунопрепаратів зі зниженим антигенним навантаженням призвели до поступового зниження напруженості колективного імунітету проти дифтерії, що в поєднанні з триваючою циркуляцією збудника (носійство) сприяло розвитку епідемії в країнах Східної Європи, в тому числі і в Україні, починаючи з 1991 р. [281].

Викликає занепокоєння той факт, що в даний час спостерігається розгалуження кампаній проти вакцинації [282], що спричиняє відмову населення від профілактичної вакцинації та призводить до зниження охоплення вакцинацією, створюючи умови для посилення циркуляції збудника дифтерії.

Формування епідемічного штаму з високим ступенем утворення токсинів та новий епідемічний ріст захворюваності [283].

Для дослідження захворюваності на дифтерійну інфекцію в Харківській області проведено аналіз даних епідеміологічного відділу та бактеріологічної лабораторії Харківської обласної санітарно-епідеміологічної станції.

Кількісна характеристика епідемічного процесу дифтерійної інфекції у період проведення масової імунопрофілактики відрізнялася у різні роки. Період відносного благополуччя (1978 – 1990 рр.) характеризувався низькими показниками інцидентності, спорадичною захворюваністю, підтримка епідемічного процесу здійснювалося з допомогою носія *Corynebacterium diphtheria* [284]. До кінця цього періоду сформувався епідемічний штаму дифтерійної палички, який мав високу вірулентність і високий рівень токсиноутворення. Епідемічний період (1991 – 1997 рр.) характеризувався маніфестними формами дифтерії з переважанням токсичних форм та наявністю летальності. З 1998 р. почалося поступове зниження захворюваності на дифтерію, показники реєструвалися практично на одному рівні з невеликими коливаннями від 0,6 до 0,8 на 100 тис. населення (1998 – 2002 рр.) та у 2003 р. досягли рівня 0,1 на 100 тис. населення [285]. У 2004 р. відзначався черговий підйом захворюваності на дифтерію, інтенсивний показник склав 0,48 на 100 тис. населення, однак, починаючи з 2005 р. рівні захворюваності знизилися і склали 0,2 – 0,29 на 100 тис. населення [286].

При співставленні рівнів захворюваності та бактеріоносійства дифтерійної палички встановлено, що в період спорадичної захворюваності на дифтерію (1978 – 1990 рр.) у Харківській області відзначалося зниження

кількості носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії. Початок епідемії у 1991 р. характеризувався різким збільшенням (у 9,8 разів) кількості бактеріоносіїв, проте темпи зростання носійства значно відставали від аналогічних показників маніфестних випадків дифтерії. Так, на одного хворого на дифтерію припадало на початку епідемії 1,4 носіїв (1991 р.), у розпал епідемії – 1,5 (1995 р.), у період згасання епідемічного процесу – 6,8 (1998 р.), у 2004 – 2007 р. 7,3 – 11,2 носіїв. В останні роки епідемічний процес дифтерійної інфекції проявляється у вигляді маніфестних форм та носія серед дорослого населення Харківської області та у вигляді носія – серед дітей, що вказує на ефективність масової імунопрофілактики дифтерії [287].

Існували значні відмінності в частоті носія *Corynebacterium diphtheria* серед осіб, обстежених у плановому порядку та за епідемічними показаннями. Кількість виявлених носіїв, як токсигенних, так і нетоксигенних штамів дифтерійної палички, було вищим при обстеженні за епідемічними показаннями. Однак виділення нетоксигенних культур *Corynebacterium diphtheria* переважало і в тому, і в іншому випадку.

Слід зазначити, що основна етіологічна роль виникнення маніфестних форм дифтерії належала біоваріанту *gravis*, який характеризувався високим ступенем токсиноутворення [288]. Виділені останніми роками штами біоваріанту *mitis* не продукували токсин. Співвідношення токсигенних і нетоксигенних штамів серед виділених культур складало 1:10,6 у 2004 р. і 1:6,3 у 2007 р., що свідчить про наростання токсигенних властивостей циркулюючих штамів коринебактерій дифтерії і є несприятливою прогностичною ознакою, медичних працівників щодо дифтерії.

Аналіз носійства серед міських та сільських жителів виявив відмінності у поширеності носійства в окремі роки у сільській та міській місцевостях [289]. Якщо у 2003 – 2005 рр. переважало носійство серед міського населення, то в 2006 – 10 міс. 2008 р. показники носійства серед сільських жителів перевищували показники городян, що відображає процеси інтенсифікації епідемічного процесу в сільській місцевості. У всі роки відзначалися високі показники носія серед дитячого населення.

Аналіз карт стаціонарного хворого виявив пізню госпіталізацію хворих у стаціонар. За останні два роки тільки один хворий надійшов до клініки на другий день захворювання, решті хворих діагноз «дифтерія» був встановлений тільки після отримання позитивних результатів бактеріологічного обстеження (виділення токсигенних *Corynebacterium diphtheriae*), що свідчить про недоліки у роботі первинної ланки охорони здоров'я та відсутність настороженості щодо дифтерії у лікарів-терапевтів. Разом з тим при важких токсичних формах дифтерії дуже важливо розпочати специфічне лікування (введення протидифтерійної сироватки) якомога раніше, щоб нейтралізувати дію дифтерійного екзотоксину, який відіграє основну роль у патогенезі дифтерії і відноситься до сильнотоксичних бактеріальних токсинів. Дифтерійний токсин викликає системне ураження практично всіх органів, включаючи нервову систему, але найчастіше виражені зміни виявляються у міокарді [290]. Найважчими специфічними ускладненнями дифтерії є міокардити та поліневрити. Крім того, можуть спостерігатися токсичний нефроз та осередкова пневмонія [291].

Проведений аналіз виявив, що пізня госпіталізація хворих супроводжувалася несвоєчасним початком специфічного

лікування, що призводило до тяжкого перебігу захворювання. За досліджуваний період у 45,5 – 75 % хворих було виявлено важкі та середньо-тяжкі форми дифтерії. Летальність була зареєстрована у 2003 та 2007 рр. і склала 25 - 12,5 % відповідно. За 10 міс. 2008 р. випадків смерті від дифтерії зазначено не було.

За літературними даними [292], у хворих, які перенесли токсичні форми дифтерії, відзначаються тривалі (місяці та роки) прояви наслідків захворювання, що часто прогресують. Після дифтерійних міокардитів часто прогресують морфофункціональні порушення серцево-судинної системи у вигляді міокардіосклерозу, в окремих хворих спостерігаються явища дилатаційної міокардіопатії, що може призвести до інвалідизації.

Останніми роками у хворих на дифтерію в Харківській області не було виявлено ускладнення з боку нервової системи та нирок, однак у період епідемічного поширення збудника ці ускладнення реєструвалися [293].

Таким чином, у Харківській області епідемічна ситуація щодо дифтерійної інфекції не може вважатися благополучною. Триває циркуляція токсигенних та нетоксигенних коринебактерій дифтерії, спостерігається наростання токсигенних властивостей циркулюючих штамів. При зниженні популяційного протидифтерійного антитоксичного імунітету можливе епідемічне поширення збудника. Тому підтримка епідемічного благополуччя щодо дифтерії – це ретельне дотримання календаря профілактичних щеплень, дотримання охоплення профілактичними щепленнями проти дифтерії як дитячого, так і дорослого населення. Для своєчасного виявлення носіїв потрібно проводити ретельний відбір контингентів для лабораторного обстеження. Насамперед з діагностичною метою необхідно обстежити осіб з ангінами

та ЛОР-патологією, з профілактичною – осіб із закритих колективів та осіб із високою інтенсивністю спілкування. Своєчасне виявлення носіїв *Corynebacterium diphtheria* дозволить своєчасно санувати джерела інфекції та запобігти поширенню збудника.

12.2. Налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі епідемічного процесу дифтерії

Детально принципи побудови універсальної мультиагентної моделі епідемічних процесів описано в частині 3 монографії [10].

Для створення імітаційної моделі застосовували дані про захворюваність на дифтерію в м. Харкові за 2000 – 2006 рр., дані про імуноструктуру населення в цей же період, теоретичні відомості про джерела інфекції, механізм передачі, мінімальний, середній і максимальний інкубаційний період, контагіозність дифтерійної інфекції, а також дані про щільність населення в м. Харкові, кількість певних верств населення тощо.

Основними задачами даної мультиагентної системи є визначення відсотка населення, що підлягає обов'язковій імунізації для уникнення епідемії дифтерії, прогнозування розвитку захворювання, дослідження значущості впливу різних чинників, як медичних, так і соціальних, на зменшення кількості хворих, управління епідемічним процесом дифтерійної інфекції, а також оптимізація отриманих результатів та досягнення їх максимальної відповідності реальній ситуації [294].

Для моделювання розповсюдження захворюваності на дифтерію застосовувалася структура доповненої моделі типу SIR (рис. 12.1) [295]. У моделі використовувалися такі стани агентів: S (Susceptible) – здорові агенти, схильні до інфікування,

E (Exposed) – агенти, що знаходяться в інкубаційному періоді, I (Infected) – інфіковані агенти, C (Chronic) – інфіковані агенти, стан яких перейшов у хронічне захворювання, R (Recovered) – агенти, що видужали та більш не піддаються захворюванню.

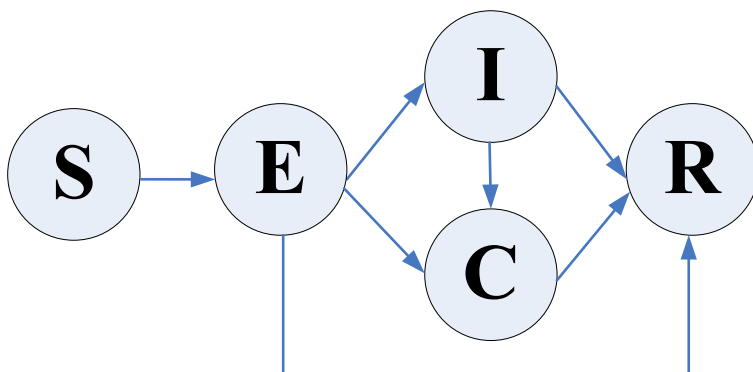


Рис. 12.1. Структура моделі розповсюдження захворюваності на дифтерійну інфекцію

Для розв'язання поставлених задач використовувалася мультиагентна середа NetLogo (рис. 12.2), в якій була задана подана нижче структура моделі [296]. Вхідними даними є розмір популяції, кількість носіїв та кількість хворих з дифтерійною інфекцією, а також контагіозність (як даний параметр використовувалася середня швидкість населення в день).

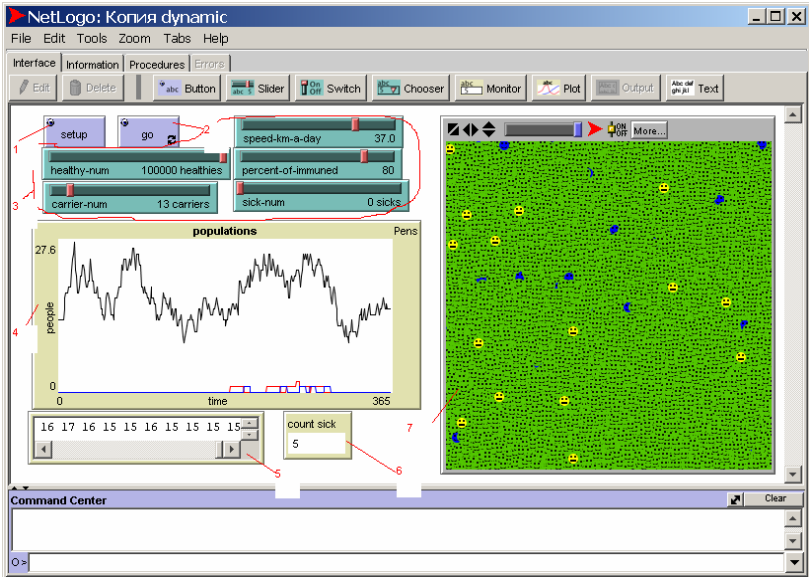


Рис. 12.2. Інтерфейс мультиагентної моделі прогнозування захворюваності на дифтерію:

1 – перезавантаження вхідних даних; 2 – запуск; 3 – регулювання вхідних даних; 4 – графік; 5 – кількість носіїв на кожен день; 6 – кількість хворих за весь період часу; 7 – екран

Розроблена інтелектуальна мультиагентна система являє собою набори агентів з архітектурою

$$Ag_i = \langle shmP_i, M_i \rangle, \quad (12.1)$$

де $shm P_i$ – схема агента, що визначає його внутрішню структуру;

M_i – метод агента, який визначає його поведінку.

При моделюванні епідемічного процесу дифтерії пропонується виділити три множини (breeds) агентів (turtles):

[healthy] – здорові, [carrier] – бактеріоносії і [sick] – хворі на дифтерію.

Нижче наведено опис відповідних схем.

breeds [healthy carrier sick]

turtles-own [age]

carrier-own [days]

healthy-own [immuned]

sick-own [days isolated],

де [age] – вік;

[days] – час від моменту зараження,

[immuned] – показник імунного захисту;

[isolated] – показник ступеня ізольованості хворого.

Усі особи мають вік, який визначається у добах. Здорові люди можуть бути імунними (immuned = true) або сприйнятливими (immuned = false). Для носіїв і хворих фіксується кількість днів захворювання (days), а для хворих фіксується також ізольовані вони або ні (isolated = {true, false}). Візуально дані категорії відрізняються за допомогою форми і кольору.

```
set-default-shape healthy "face happy"
```

```
set-default-shape carrier "face neutral"
```

```
set-default-shape sick "face sad"
```

Перед запуском моделювання необхідно задати кількість агентів та їх базові характеристики. Наприклад, серед здорових є 80 % імунних.

```
create-custom-healthy healthy-num
[ set color green
  ifelse (who < (0.8 * healthy-num)) ;;let 80% are immuned
  [set immuned true
   set size 1.4]
[set immuned false] ]
```

Для носіїв випадковим методом визначається кількість днів заразності (наприклад, від 1 до 90)

```
create-custom-carrier carrier-num
[ set color yellow
  set days random 90 ]
```

Для хворих також випадковим образом визначається кількість днів захворювання (від 1 до 90), а у випадках, коли кількість днів захворювання більше 14, їх вважають ізольованими.

```
create-custom-sick sick-num
[ set color red
  set days random 90
  ifelse (days > 14)
  [set isolated true]
  [set isolated false] ]
```

Усі категорії розміщуються у полі моделювання випадковим образом. Також для усіх визначається вік (від 1 до 36 500).


```

ask turtles [
  setxy (random-float screen-size-x) (random-float screen-size-
y) ;; disperse turtles along X Y axis
  set heading 0           ;; point all turtles up (north)
  set age random 36500]

```

Кількість кожної категорії необхідно задати за допомогою повзунка, після чого натискуванням кнопки *setup* відбувається їх розподіл у полі моделювання. Кожний цикл моделювання відповідає одній добі. На кожному циклі моделювання кожна особа переміщується випадковим чином.

```

to move ;; turtle procedure
  rt random-float 50 - random-float 50
  fd 0.1
end

```

Метод агентів, що функціонують у вирішальній мережі, включає три підфункції: сприйняття, рішення та трансформування.

Підфункція сприйняття

$$Per : E \rightarrow A_{in} \quad (12.2)$$

забезпечує відбір інформації з середовища і присвоєння значень відним атрибутам – [age], [days], [immuned].

Підфункція рішення

$$Dec : A_{in} \rightarrow A_{out} \quad (12.3)$$

визначає значення вихідних змінних (isolated) за значеннями вхідних.

Підфункція трансформування

$$Tran : A_{out} \rightarrow E' \quad (12.4)$$

змінює стан середовища, виконуючи операції переказу елементів множин з одного в інше відповідно до правил, наведених нижче, а також видалення елементів множин.

Загальна структура системи може бути виражена шісткою

$$MAC = \{Ind, Prp, Atr, Inp, Out, Str\}, \quad (12.5)$$

де *Ind* – найменування системи;

Prp – цілі системи;

Atr – загальносистемні характеристики;

Inp – вхід системи;

Out – вихід системи;

Str – структура системи.

$$Str = \{E, R\}, \quad (12.6)$$

де *E* – компоненти системи;

R – зв'язки компонентів.

Найбільш прогресивною технологією реалізації методу є використання продукційних баз знань у вигляді нечітких моделей [297].

Нижче наведені нечіткі відносини, що визначають реалізацію функції (12.5) як найбільш значущої з точки зору взаємодії агентів:

carrier: healthy \rightarrow sick (12.7)

carrier: healthy \rightarrow carrier (12.8)

Наприклад, можна подати такі правила, які реалізують відносини (12.7), (12.8):

If carrier catches healthy with immuned is Low then healthy became carrier,

If carrier catches healthy with immuned is High then healthy became sick,

де Low та High – лінгвістичні змінні.

Результатом моделювання є дослідження часових рядів для мультиагентної системи з такими параметрами:

- розмір популяції – 100 000 осіб,
- носіїв дифтерійної інфекції – 1,
- хворих – 4,
- швидкість переміщення населення – 10 км/день.

На графіках (рис. 12.3 – 12.5) наведено динаміку зміни загальної кількості хворих, а також кількості хворих, ізольованих у перші тридцять днів залежно від кількості імунозахисених. Вісь X – час у днях, вісь Y – кількість хворих, синій графік – кількість хворих, червоний – кількість ізольованих хворих.

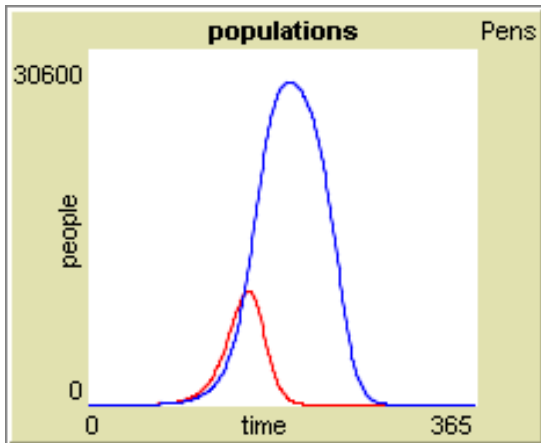


Рис. 12.3. Імітаційне моделювання системи з 0 %
імунозахисчених

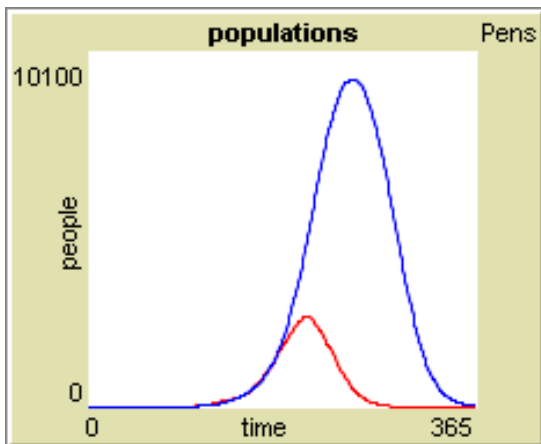


Рис. 12.4. Імітаційне моделювання системи з 50 %
імунозахисчених

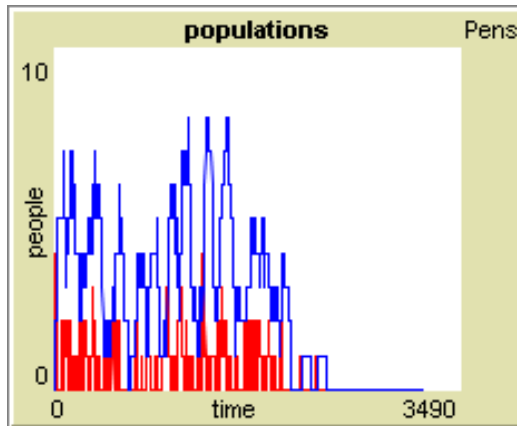


Рис. 12.5. Імітаційне моделювання системи з 93 %
імунізаційних

Адекватність запропонованої моделі прогнозування динаміки розвитку захворюваності на дифтерію перевірена на реальній епідемічній ситуації щодо дифтерійної інфекції, яка склалася в Харківській області за останні шість років. Результати моделювання дозволяють визначити відсоток населення, що підлягає обов'язковій імунізації для запобігання епідемії.

12.3. Висновки до глави 12

Результати моделювання дозволяють визначити питому вагу населення, яке повинно бути захищено від дифтерії шляхом специфічної імунізації дифтерійним анатоксином; виходячи з конкретної епідемічної ситуації (захворюваність на дифтерію, розповсюдженість носійства, якість проведення лікувально-ізоляційних заходів, імуноструктури населення тощо) можна прогнозувати динаміку епідемічного процесу за часом на конкретній території.

Крім того, дані дослідження дозволяють висунути гіпотезу про те, що для запобігання епідемії часовий ряд, що відповідає кількості хворих, не повинен перевищувати деяке граничне значення. Тобто динамічна система, що описує МАС, повинна бути відображенням кінцевої множини I у себе, $МАС: I \rightarrow I$, що для нелінійних відображень, до яких належать нечіткі моделі, є ознакою хаотичної динаміки. Таким чином, актуальним є формування умов у відносинах (12.2) – (12.4), які дозволяють зробити висновок про стійкість динаміки МАС. Дане дослідження є перспективним.

Глава 13. Епідеміологічна діагностика та мультиагентне моделювання вірусного гепатиту В

13.1. Проблема захворюваності на вірусний гепатит В

Вірусний гепатит В (ВГВ) є однією з найголовніших проблем охорони здоров'я в усьому світі, в тому числі і в Україні. Україна належить до регіонів із середньою ендемічністю епідемічного процесу ВГВ [298, 299]. Переважне ураження осіб молодого віку, можливість тяжкого перебігу, схильність до розвитку хронічних уражень печінки (хронічного гепатиту, раку та цирозу печінки) визначають медико-соціальну значущість цієї інфекції [298, 300 – 304]. Приблизно у хронічних носіїв НВ-вірусу в майбутньому можливий розвиток цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Незалежно від форми інфекційного процесу гострий ВГВ у 5 – 15 % хворих трансформується у хронічний, а у дітей, що народилися від інфікованих вірусом гепатиту В матерів, хронічний гепатит розвивається у 90 % випадків.

Джерело інфекції. Хвора людина – усі форми гострого та хронічного гепатиту, але найбільше значення як джерела інфекції при вірусному гепатиті В мають особи з безжовтяничними, субклінічними та інапарантними формами, які в більшості випадків не розпізнаються.

Інфікування пацієнтів від хворих на хронічні форми ВГВ у стаціонарах становить понад 50 % усіх заражень, причому ризик зараження залежить від частоти знаходження хворих на ХВГВ у відділеннях стаціонара [305]. Ризик щорічного інфікування контактних в активних осередках хронічного гепатиту становить 15 – 16 %. Гострий гепатит триває близько 6 – 8 тиж. Летальність при гострому гепатиті становить від

0,4 до 1 %, часто у поєднанні з дельта-вірусом [306]. При інфікуванні дітей на першому році життя частота хронізації інфекційного процесу досягає 90 %, у два-три роки – 40 – 70 %, у чотири-шість років – 10 – 40 %. У хворих на хронічний гепатит В до цього часу діагноз зберігається все життя.

Носії HBsAg (гострі до 3 міс., хронічні, транзиторні). Носії є основним джерелом у поширенні вірусного гепатиту В. На думку ряду дослідників, кількість носіїв у 100 – 200 разів перевищує кількість хворих з діагностованою маніфестною формою HBV – інфекції [307]. За допомогою сучасних клініко-морфологічних, біохімічних, серологічних тестів серед носіїв HBV можна виділити 3 групи: 1) хворі на хронічний активний гепатит (ХАГ); 2) хворі на хронічний персистуючий гепатит (ХПГ); 3) здорові носії, яким не вдається встановити відхилення від норми сучасними методами діагностики. Носійство HBsAg може тривати до 10 і більше років, у деяких випадках може зберігатися довічно. Щороку 1 – 2 % носіїв HBsAg спонтанно елімінують HBsAg. У дорослих, які перенесли гостру форму, хронічне носійство розвивається у 6 – 10 % випадків, у дітей грудного віку може перевищувати 50 %. Хронічними носіями стають 98 % інфікованих немовлят. У чоловіків носійство формується частіше, ніж у жінок.

Інкубаційний період зазвичай триває 60 – 120 днів (мін 6 тиж., мах 6 міс., в середньому 90 днів).

Заразний період хворого на гостру форму становить 69 – 95 днів. У крові хворого вірус з'являється задовго до появи хвороби – за 2 – 8 тиж. до виникнення біохімічних зрушень у крові (45 – 60 днів інкубаційного періоду, 10 – 14 днів продромального періоду та 14 – 21 днів клінічної стадії хвороби) [308]. У стадії реконвалесценції після гострої форми HBsAg виявляється у сироватці крові у 50 % хворих, проте концентрація

його у реконвалесцентів суттєво знижується. Кров залишається заразною протягом усього гострого періоду хвороби, а також при хронічному носійстві, яке формується у 1 – 5 % випадків після перенесеного захворювання.

Механізм зараження ВГВ парентеральний. Зараження може відбуватися природними та штучними шляхами. До природних шляхів передачі відносять статевий (гомота гетеросексуальні контакти); контактено-побутовий (внутрішньосімейне інфікування через кантаміновані предмети побуту: бритви, зубні щітки, рушники, при проникненні збудника в організм через мікротравми на шкірі або слизових оболонках) та вертикальний, тобто зараження від матері до дитини [309]. Серед інфікованих немовлят хронічними носіями стають 98 %.

Частка природних шляхів зараження становить 30 – 35 % і має тенденцію до збільшення [310]. До штучних шляхів передачі ВГВ відносять різноманітні медичні та немедичні парентеральні втручання.

Медичні:

– переливання крові, її компонентів та препаратів. Відсоток посттрансфузійного ВГВ останніми роками значно зменшився;

– трансплантація органів;
– лікувально-діагностичні маніпуляції з порушенням цілісності шкірних покривів та слизових оболонок (ін'єкції, стоматологічні процедури, гінекологічне обстеження тощо).

Немедичні:

– косметичні процедури, нанесення татуювань та ін.;
– введення наркотичних засобів із немедичними цілями.

Факторами передачі вірусу можуть бути забруднені кров'ю голки, медичні прилади та інструменти, органи, що трансплантуються, і тканини тощо.

Поширенню ВГВ сприяють різноманітність шляхів передачі; мінімальна заражаюча доза (100,000001 мл крові – так звана, «прихована кров»); надзвичайно висока стійкість вірусу гепатиту В у навколишньому середовищі [311].

Вірус гепатиту В виявляється практично у всіх секретах організму (кров, сперма, вагінальний секрет, сеча, грудне молоко, слина, слюзи, блювотні маси тощо) [312]. Однак, крім крові, можливість зараження доведена лише через слину і сперму, незважаючи на те, що рівень їхньої контамінації виявився в 100 – 1000 разів нижчим, ніж крові.

Захворюваність на гострий гепатит В реєструється переважно серед молодих людей репродуктивного віку (15 – 35 років). Найбільш висока вона у віковій групі 20 – 29 років. Сезонність гепатиту В не виражена

13.2. Аналіз захворюваності на вірусний гепатит В у Харківській області

Ретроспективний епідеміологічний аналіз проведено за даними зареєстрованої захворюваності на ВГВ за період 1996 – 2009 рр. у м. Харкові [313]. Інтенсивні показники захворюваності дорослого та дитячого населення розраховані на 100 тис. населення. Обчислено темпи зростання та приросту захворюваності на ВГВ за аналізований період. При вивченні помісячної реєстрації випадків захворювання на ВГВ були розраховані середньоденні показники захворюваності (кількість випадків на місяць / кількість днів на місяці), середньоденні показники, перераховані до річного підсумку у відсотках.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Аналіз багаторічної динаміки захворюваності на ВГВ у м. Харкові за період 1996 – 2009 рр. показав, що епідемічний процес ВГВ характеризується вираженою тенденцією до зниження захворюваності на ВГВ, показник інцидентності знизився у 7,5 разів і склав 34,5 та 4,6 на 100 тис. населення у 1996 р. та 2009 р. відповідно.

Середній показник захворюваності на ВГВ за період, що досліджується, склав 16,9 на 100 тис. населення. Показники захворюваності на ВГВ у м. Харкові у 1996 – 2000 рр. та у 2007 р. у 1,2 – 1,7 разу перевищували аналогічні показники в Україні, у 2004, 2006 та 2009 рр. були дещо нижчими за всеукраїнські, а в решту років практично не відрізнялися від показників захворюваності на ВГВ в Україні.

При розрахунку тенденцій захворюваності на ВГВ було встановлено, що темп зниження захворюваності у м. Харкові за період 1996 – 2009 рр. дорівнював 92 % (в Україні – 77,8 %), середньорічний темп зниження захворюваності склав 12,2 % (в Україні – 9,1 %), абсолютне зниження захворюваності – 28,8 % (в Україні – 17,7 %).

Істотне зниження захворюваності на ВГВ та тенденції подальшого зниження захворюваності багато в чому є результатом позитивного впливу профілактичних та протиепідемічних заходів, що проводяться: систематичного поліпшення якості обробки медичного інструментарію, розширення використання одноразових шприців, систем для переливання крові та ін., карантинізації донорської крові тощо. Велике значення мала розпочата вакцинація проти ВГВ медичних працівників (1999) та новонароджених дітей (2000). Крім того, покращилася лабораторна діагностика носійства

HBsAg, що дозволило проводити своєчасні заходи щодо джерел інфекції [314].

Порівняння динаміки захворюваності на ВГВ до запровадження вакцинації і після її початку показало, що в довакцинальний період (1996 – 2000 рр.) темп зниження захворюваності населення дорівнював 18,8 %, середньорічний темп зниження захворюваності становив 5,2 %. Протягом наступних п'яти років від початку проведення специфічної профілактики ВГВ (2001 – 2005 рр.) темп зниження захворюваності досяг 59,2 %, а середньорічний темп зниження – 21 %, що в 4 рази вище, ніж у довакцинальний період. Отримані дані свідчать про позитивний вплив вакцинації на епідемічний ВГВ.

Особливістю ВГВ є поліморфізм клінічних симптомів від виражених жовтяничних форм до носійства, при цьому значну частку становлять малосимптомні безжовтяничні форми ВГВ, тому для оцінки епідемічного процесу ВГВ необхідно проведення лабораторних досліджень на наявність HBsAg.

При аналізі результатів дослідження різних контингентів упродовж 1996 – 2009 рр. на наявність HBsAg з діагностичною метою та з метою епіднагляду було встановлено, що у $(2,1 \pm 0,01)$ % випадків результат був позитивний, що свідчить про наявність прихованого епідемічного процесу ВГВ. Слід зазначити, що у 1996 р. HBsAg було виявлено у $(6,5 \pm 0,09)$ % випадків, у 1997 – 2004 рр. відсоток позитивних результатів коливався в межах $(1,6 \pm 0,05)$ % – $(2,3 \pm 0,06)$ %, а до 2008 – 2009 рр. цей показник склав $(1,4 \pm 0,04)$ та $(0,7 \pm 0,03)$ % відповідно. Отримані результати досліджень узгоджуються з такими ж інших авторів [315 – 317].

Вивчення матеріалів помісячної реєстрації ВГВ дозволило виявити нерівномірність у внутрішньорічному розподілі хворих.

За останні три роки (2007 – 2009 рр.) найбільше випадків ВГВ реєструвалося в осінній період, середньоденний показник, перерахований до річного підсумку, становив $(32,73 \pm 2,9) \%$.

У літній період цей показник становив $(19,37 \pm 2,5) \%$ і був найменшим на рік. Порівняння рівнів захворюваності на ВГВ у сезон з найбільшими значеннями (осінь) та показниками сезону з найменшими значеннями (літо) показало достовірність відмінностей ($t = 3,5$, $P < 0,01$), що дозволяє говорити про наявну сезонність, причини якої потребують додаткового вивчення.

При оцінці захворюваності дитячого населення було встановлено, що показник інцидентності цього контингенту знизився у 2,7 разів (з 12,7 у 1999 р. до 4,7 на 100 тис. населення у 2006 р.), а у 2007 – 2009 рр. маніфестних випадків ВГВ серед дітей не було зареєстровано.

Темп зниження захворюваності серед дітей за аналізований період становив 94,9 %, а середньорічний темп зниження захворюваності на ВГВ дитячого населення – 12,9 %. Подібні темпи зниження спостерігалися серед дорослого населення: 93,2 % – за період, що вивчається, і 12,5 % – середньорічний. Абсолютне зниження захворюваності за 14 років серед дітей становило 8,76 %, що у 3,8 рази нижче, ніж серед дорослого населення.

Слід наголосити, що у 2000 р. відповідно до чинних нормативних документів у м. Харкові почали проводити вакцинацію новонароджених проти ВГВ [318, 319]. У 2003 р. охоплення щепленням перевищувало показник 95 %, але у 2008 р. цей показник знизився через відмови батьків від вакцинації.

При епідеміологічному аналізі виявлено зміну вікової структури хворих на ВГВ протягом 1996 – 2009 рр. Так,

у 1993 – 1995 рр. питома вага хворих у віці 15 – 19 років була вдвічі вищою, ніж у 2007 – 2009 рр., і становила ($21,6 \pm 0,98$) та ($11,2 \pm 3,8$) % відповідно ($t = 2,7$, $P \leq 0,05$). Слід зазначити, що частка хворих у вікових групах 50 – 59 років та 60 років і старша збільшилась у 1,6 – 1,8 раза у 2007 – 2009 рр. проти 1993 – 1995 рр. Однак у всі роки досліджуваного періоду епідемічний процес залучалися переважно особи віком 20 – 29 років, тобто найбільш сексуально активна група і та, в якій виявляється більше наркозалежних осіб. Питома вага цього контингенту у середньому становить ($42,8 \pm 0,9$) %.

Серед усіх хворих на ВГВ ($4,4 \pm 0,3$) % склали діти, з яких ($59,4 \pm 3,9$) % у віці 7 – 14 років, ($24,5 \pm 3,5$) % дітей у віці 0 – 2 років та ($16,1 \pm 2,9$) % дітей віком 3 – 6 років.

При вивченні шляхів та факторів передачі інфекції слід мати на увазі, що до 2007 р. облік передбачуваних шляхів інфікування здійснювався спільно для ВГВ та вірусного гепатиту С. Аналіз передбачуваних шляхів інфікування вірусами парентеральних гепатитів В та С показав, що природний шлях зараження спостерігався у ($20,5 \pm 0,6$) % випадків, штучний у ($49,6 \pm 0,8$) %. В інших ($29,9 \pm 0,7$) % випадків шляху та факторів передачі не було встановлено.

У структурі природних шляхів зараження спостерігалось переважно інфікування статевим шляхом, співвідношення статевого та побутового шляхів передачі склало 1:5, перинатальне інфікування було зареєстровано у 2005 – 2006 рр. і склало ($1,8 \pm 1,01$) % та ($0,7 \pm 0,7$) % відповідно.

Серед штучних шляхів зараження протягом усього аналізованого періоду переважали медичні втручання. Їхня питома вага коливалася в межах ($31,9 \pm 2,3$) – ($50,7 \pm 4,1$) %. Зараження при внутрішньовенному введенні наркотичних речовин відзначалося у ($7,9 \pm 0,4$) % випадків. Слід зазначити,

що частка осіб, які заразилися таким способом, знизилася з $(11,6 \pm 1,5) \%$ у 1998 р. до $(1,05 \pm 0,7) \%$ у 2004 р., однак у наступні роки відсоток хворих на ін'єкційну наркоманію збільшився. Так, у 2008 та 2009 рр. він склав $(4,5 \pm 1,9)$ та $(9,3 \pm 2,9) \%$ відповідно. Питома вага осіб, у яких в анамнезі відзначалися маніпуляції поза лікувально-профілактичними закладами, склала $(1,3 \pm 0,2) \%$ зареєстрованих випадків зараження.

При аналізі шляхів інфікування ВГВ у м. Харкові за 2007 – 2009 рр. було встановлено, що у $(50,6 \pm 3,1) \%$ випадків зараження відбувалося внаслідок штучного шляху передачі, $(33,2 \pm 2,9) \%$ хворих інфікувалися природним шляхом. Не встановленими шляхи передачі даної інфекції залишилися у $(16,2 \pm 2,3) \%$ випадків.

Таким чином, можна зробити висновок, що динаміка епідемічного процесу ВГВ у м. Харкові характеризується тенденцією до зниження захворюваності населення. Зниження захворюваності на ВГВ дитячого населення відбувається більш повільними темпами. Зазначені тенденції обумовлені вакцинацією медичних працівників і новонароджених дітей, що проводиться, і поліпшенням дезінфекційно-стерилізаційного режиму стаціонарів. До епідемічного процесу ВГВ у м. Харкові найчастіше залучалися особи молодого репродуктивного віку (20 – 29 років), що, мабуть, пов'язане із сексуальною активністю цього контингенту та парентеральним вживанням наркотиків значною частиною осіб цієї вікової групи. У віковій структурі дитячого населення переважають діти віком 7 – 14 років, що підтверджує ефективність вакцинації. Провідним механізмом передачі ВГВ у м. Харкові є парентеральний. Це диктує необхідність поновлення стерилізаційної апаратури у стерилізаційних відділеннях лікарень м. Харкова.

13.3. Спосіб епідеміологічної діагностики вірусного гепатиту В у лікувально-профілактичному закладі

В основу розробленого способу покладено задачу розширення арсеналу способів епідеміологічної діагностики епідемічної ситуації з інфекційних захворювань в лікувально-профілактичних закладах, підвищення інформативності й точності оцінки епідемічної ситуації в лікувально-профілактичних закладах, що дає можливість з високим ступенем достовірності оцінити епідемічну ситуацію, а у разі виявлення нестійкої або неблагополучної ситуації своєчасно провести адекватні профілактичні та протиепідемічні заходи [320].

Задачу, яку покладено в основу способу, вирішують тим, що у відомому способі оцінки епідемічної ситуації у лікувально-профілактичному закладі обчислюють показник епідемічного благополуччя:

$$I = (-0,01 T_{Зм} - 0,01 T_{Зп} + 0,1 H_m + 0,1 H_n + 10 C_k - 0,01 B_m - 0,01 B_n) * T_c * P_n, \quad (13.1)$$

де I – епідеміологічний показник,

Z_m – темп змінення показників захворюваності медичних працівників,

Z_n – темп змінення показників захворюваності пацієнтів,

H_m – відсоток носіїв HbsAg серед медичних працівників,

H_n – відсоток носіїв HbsAg серед пацієнтів,

B_m – відсоток вакцинованих медичних працівників,

B_n – відсоток вакцинованих пацієнтів,

C_k – відсоток позитивних результатів тестів на скриту кров,

T_c – показник типу стаціонара,

P_n – показник парентерального навантаження.

Якщо I менше за 0,5 епідемічна ситуація з ВГВ може бути розцінена як благополучна, якщо епідеміологічний показник дорівнює 0,51 – 1,5, епідемічна ситуація розглядається як не стійка, а якщо епідеміологічний показник сягає 1,51 та більше, це свідчить про неблагополучну епідемічну ситуацію.

Даний спосіб оцінки епідемічної ситуації з ВГВ виконується наступним чином. Визначається щорічний темп змінення показників захворюваності на ВГВ окремо серед медичних працівників та пацієнтів закладу за формулою:

$$TЗ = \frac{PЗ \text{ поточного року} - PЗ \text{ попереднього року}}{PЗ \text{ попереднього року}} \times 100 \quad (13.2)$$

Враховують кількість носіїв HbsAg серед пацієнтів та медичних працівників ЛПЗ (окремо), а також обчислюють показник охоплення цих контингентів щепленнями проти ВГВ. Враховують і додають до загальної суми результати, отримані при проведенні тестів на скриту кров. Показник типу стаціонара визначається залежно від ступеня епідеміологічного ризику можливого внутрішньолікарняного розповсюдження ВГВ.

При проведенні епідеміологічної діагностики у відділеннях максимального ризику можливого внутрішньолікарняного розповсюдження ВГВ (відділення гемодіалізу, гематології та переливання крові, гастроентерології) використовують коефіцієнт 0,4, у відділеннях високого ризику (кардіології, неврології, пульмонології) – 0,3, у відділеннях проміжного ризику (онкології, амбулаторно-поліклінічне) – 0,2, у відділеннях найменшого ризику (терапії, гінекології, хірургії, травматології та ортопедії) – 0,1.

При кратності парентеральних втручань за добу 1 – 5 на одного пацієнта використовують коефіцієнт 1, при парентеральному навантаженні 6 - 10 маніпуляцій – коефіцієнт 2; 10 і більше – коефіцієнт 3.

Ефективність розробленого способу ілюструє наступний приклад.

Приклад 1. У кардіологічному стаціонарі працює 756 медичних робітників, з них щеплені проти ВГВ 711 осіб, захворюваність на ВГВ серед персоналу в минулому році склала 1,2 на 1 000 медичних працівників, в поточному році захворювань на ВГВ не зареєстровано. Серед пацієнтів показник захворюваності в минулому та поточному роках склав відповідно 0,2 та 0,1 на 1000 пацієнтів, що виписались. При обстеженні медичних працівників на HbsAg всі результати негативні, серед обстежених пацієнтів HbsAg виявлено у 1,9 % випадків. При проведенні якості предстерилізаційної обробки виявлено 0,03 % позитивних проб на скриті кров, парентеральне навантаження не перевищувало 5 на 1 пацієнта.

Визначаємо темп змінення показників захворюваності на ВГВ серед медичних працівників і пацієнтів закладу по формулі:

$$TZ_M = \frac{0 - 1,2}{1,2} \times 100\% = -100\%; \quad (13.3)$$

$$TZ_n = \frac{0,1 - 0,2}{0,2} \times 100\% = -50\%; \quad (13.4)$$

$$B_M = \frac{711}{756} \times 100\% = 94\%; \quad (13.5)$$

$$H_M = 0 \%; \quad (13.6)$$

$$H_n = 1,9 \%; \quad (13.7)$$

$$C_K = 0,03 \%. \quad (13.8)$$

$T_c = 0,3$ – кардіологічний стаціонар відноситься до стаціонарів високого ризику можливого внутрішньолікарняного розповсюдження ВГВ, тому використовуємо коефіцієнт 0,3;

$P_n = 1$ – показник парентерального навантаження.

Одержані значення вимірів вводимо у формулу:

$$I = (-100 * -0,01 + 0,01 * 50 + 0,1 * 0 + 0,1 * 1,9 + 10 * 0,03 - 0,01 * 94 - 0,01 * 0) * 0,3 * 1 = 0,315. \quad (13.9)$$

При проведенні підрахунків згідно з розробленими коефіцієнтами епідеміологічний показник складає 0,3, що свідчить про благополучну епідемічну ситуацію з ВГВ.

Приклад 2. У стаціонарі хірургічного профілю працює 305 медичних працівників, захворюваність на ВГВ серед них в минулому році склала 0,8 на 1000 медичних працівників, у поточному році захворювань на ВГВ не зареєстровано. Серед пацієнтів показник захворюваності залишився на тому ж рівні та склав 0,2 на 1000 пацієнтів, що виписалися. При обстеженні медичних працівників на HbsAg всі результати негативні, серед обстежених пацієнтів HbsAg виявлено в 1,3 % випадків. Охоплення щепленнями медичних працівників дорівнювало 69 %. При проведенні якості предстерилізаційної обробки виявлено 0,5 % позитивних проб на скриті кров, парентеральне навантаження склало 5 маніпуляцій на 1 пацієнта за добу.

$$T_{3n} = \frac{0,2 - 0,2}{0,2} \times 100\% = 0\%. \quad (13.10)$$

При проведенні підрахунків згідно з розробленими коефіцієнтами, епідеміологічний показник складає 0,54,

що свідчить про нестійку епідемічну ситуацію з ВГВ у даному стаціонарі, та може призвести до росту ВГВ серед медичних працівників і пацієнтів закладу.

13.4. Налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі епідемічного процесу гепатиту В

Детально принципи побудови універсальної мультиагентної моделі епідемічних процесів описано в частині 3 монографії [10].

Перевірку моделі природно провести на реальних статистичних даних про епідемічний процес. Для проведення експериментів вибрано захворюваність на вірусний гепатит В та його статистичні дані по Харківській області з 1994 по 2016 рр.

Дані для проведення експериментальних досліджень надано Державною установою «Харківський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України», яка веде нагляд за епідемічним процесом, розробляє та впроваджує профілактичні та протиепідемічні заходи для зменшення рівня захворюваності [321]. Статистичні дані епідемічного процесу вірусного гепатиту В включали помісячну захворюваність по Харківській області з 1994 по 2016 рр. З 1994 по 2009 рр. захворюваність розподілялася на наступні вікові групи: діти до двох років, діти від 3 до 6 років, діти від 7 до 14 років, підлітки від 14 до 18 років, дорослі від 19 до 30 років, дорослі від 31 до 40 років, дорослі від 41 до 50 років, дорослі від 51 до 60 років, дорослі старші 61 року [322].

Також з 1994 по 2009 рр. дані включали передбачувані шляхи зараження: природний, статевий, побутовий, вертикальний, через медичні втручання, через наркотичні

ін'єкції, через маніпуляції поза лікувально-профілактичними закладами. У свою чергу дані про парентеральний шлях зараження через медичні втручання розділися на ін'єкції, переливання крові, хірургічні маніпуляції, гінекологічні маніпуляції, забір крові на лабораторний аналіз і стоматологічну допомогу [323].

Всі дані розділялися на абсолютні показники, тобто реальну кількість хворих, та інтенсивні показники, тобто захворюваність на 100 тис. населення [324]. З 2009 по 2016 рр. статистичні дані були надані без розділення на вікові групи та передбачувані шляхи зараження. Це пов'язано із зміною стандартів Міністерства охорони здоров'я України про збір даних про захворюваність.

Враховуючи структуру отриманих даних і специфіку розповсюдження епідемічного процесу, було проведено налаштування розробленої інтелектуальної мультиагентної моделі [325]. Були враховані вікові та соціальні групи, додано умови, що агенти є повнолітніми і взаємодія відбувається не в області «Лікарня», тому що передача збудника від людини до людини найчастіше здійснюється статевим шляхом.

Для моделювання епідемічного процесу вірусного гепатиту В було вибрано структуру популяції агентів, представлену на *рис. 13.1*, де показано також переходи між станами.

$$S = \{Susceptible, Exposed, Infected, Convalescent, Recovered, Dead\} \quad (13.11)$$

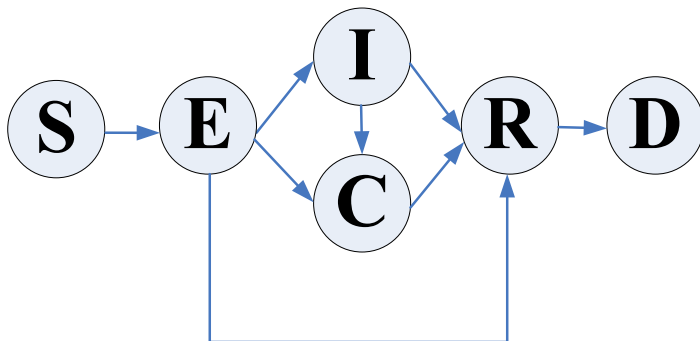


Рис. 13.1. Перехід між станами при моделюванні епідемічного процесу вірусного гепатиту В

Вектор ймовірностей \bar{P} , який був використаний для налаштування інтелектуальної мультиагентної моделі розповсюдження вірусного гепатиту В, описаний в *табл. 13.1*.

Таблиця 13.1

Перелік ймовірностей, використаних для перевірки адекватності моделі

Опис	Значення, %
Ймовірність зараження	1,0
Знижена ймовірність зараження	0,5
Ймовірність виявлення захворювання	5,0
Ймовірність статевого контакту	5,0
Ймовірність випадкової передачі	1,0

13.5. Перевірка точності прогнозу

Точність побудови прогнозу виконано порівнянням зі статистикою щодо захворюваності на вірусний гепатит В

в Харківській області за абсолютними (рис. 13.2) та інтенсивними (рис. 13.3) показниками [326 – 327]. По осі абсцис розташовані роки, по осі ординат – показники. Червона суцільна лінія – статистичні дані, синя переривчаста – розрахований побудованою моделлю прогноз.



Рис. 13.2. Порівняння абсолютних показників щодо захворюваності на вірусний гепатит В в Харківській області та побудованого прогнозу



Рис. 13.3. Порівняння інтенсивних показників щодо захворюваності на вірусний гепатит В в Харківській області та побудованого прогнозу

Показники точності, розраховані за допомогою розробленої інтелектуальної мультиагентної моделі прогнозу інтенсивної захворюваності на вірусний гепатит В, наведені в *табл. 13.2*.

Таблиця 13.2

Показники точності побудованої моделі

Середня абсолютна похибка	2,94%
Середньоквадратична похибка	0,017
Середня похибка	-0,54
Стандартна похибка	0,12
Середнє відхилення	1,95%

Таким чином, точність побудованого прогнозу становить 97,06 %.

13.6. Висновки до глави 13

Модель дає змогу враховувати типи та структуру населення, особливості поширення епідемічного процесу вірусного гепатиту В. Описана узагальнена модель реалізує всі особливості мультиагентного підходу та є найбільш універсальною та сприйнятливою до типу епідемічного процесу. Перевагою такої побудови моделі є легкість поліпшення та ускладнення структури моделі, що моделюється. Не змінюючи вже певних шаблонів моделювання, користувач може додавати нові параметри керування, значно ускладнювати та розширювати обсяг предмета та переходити на більш високі або нижчі рівні абстракції. Проведено експериментальні дослідження інтелектуальної мультиагентної системи епідемічного процесу гепатиту В. Налаштування моделі показано на прикладі захворюваності на вірусний гепатит В, яка враховує специфіку епідемічного процесу цього захворювання, поділ на вікові та соціальні групи, шляхи зараження. Розрахований за допомогою побудованої моделі прогноз було перевірено на статистичних даних про захворюваність на вірусний гепатит В у Харківській області. Точність прогнозу – 97,06 %.

Глава 14. Інтелектуальна інформаційно-аналітична система розповсюдження шкідливого програмного забезпечення типу «мережевий хробак» у повнозв'язних гетерогенних мережах

14.1. Технічні динамічні системи з епідемічним характером

Широке використання і легкий доступ до мережі Інтернет робить її головною мішенню для зловмисної діяльності. Зокрема, Інтернет став потужним механізмом для розповсюдження шкідливого програмного забезпечення. Мережеві хробаки, автономні програми, що поширюються через комп'ютерні мережі за допомогою автоматичного пошуку, атак та зараження віддалених комп'ютерів, розробляються практично 30 років з моменту першого хробака Морріса. За сучасних умов, комп'ютерна інфраструктура більш уразлива, ніж будь-коли раніше, тому що швидкість розвитку технологій набагато вище швидкості розробки їх захисних заходів [328]. Інциденти хробаків Code Red і Nimda 2001 р. показали, наскільки вразливі комп'ютерні мережі і як швидко може розповсюджуватись мережевий хробак. Крім того, Вівер подав певні принципи розробки хробаків, використовуючи які вони могли б поширюватися ще швидше [329]. Для того щоб захиститися від атак можливих хробаків у майбутньому, необхідно розуміти різні їх властивості й особливості поведінки: паттерни розповсюдження хробаків протягом їх життєвого циклу; розробку патчів; обізнаність та інші людські контрзаходи; топологію мережі і т.д.

Розробка точної моделі Інтернет-хробака дасть уявлення про його поведінку. Це дозволить виявити слабкі місця

в динаміці мережевого хробака, а також створити прогноз її розповсюдження з метою оцінити збиток від діяльності хробака. В епідеміологічних дослідженнях існує кілька детермінованих і стохастичних моделей розповсюдження вірусних захворювань. Крім того, деякі моделі існують і для моделювання розповсюдження Інтернет-хробаків.

Кепхарт, Вайт та Чесс з IBM провели серію експериментів моделювання хробаків з 1991 по 1993 рр., ґрунтуючись на епідеміологічних моделях вірусних інфекцій [330]. Усі традиційні епідеміологічні моделі мають гомогенний характер, тобто будь-який інфікований хост може з однаковою ймовірністю заразити будь-який сприйнятливий хост [330]. З огляду на локальні взаємодії вірусів у той час [331] епідеміологічні моделі були застосовані до деяких негомогенних мереж: випадкового графа, двовимірної решітки та ієрархічного графа типу «дерево». Незважаючи на те, що в той час гіпотеза про локальну взаємодію була вірна завдяки спільному використанню носіїв інформації, в сучасному світі для моделювання поведінки хробаків вона не підходить, тому що абсолютна більшість хробаків поширюються через Інтернет та можуть уразити ціль безпосередньо. Крім того, для моделювання була досліджена модель Сприйнятливий – Заражений – Сприйнятливий (SIS), яка передбачає, що вилікуваний комп'ютер може бути інфіковано повторно негайно.

Ванг та його колеги подали результати моделювання розповсюдження простого мережевого хробака в кластерних та деревовидних ієрархічних мережах [332]. Вони показали, що вибіркова імунізація в деяких мережевих топологіях може значно сповільнити поширення вірусу. Однак їхній висновок

ґрунтувався на деревовидній ієрархічній топології, яка не підходить для мережі Інтернет.

Епідемія хробака Code Red у липні 2001 р. стимулювала активну дослідницьку діяльність моделювання й аналізу хробака в мережі Інтернет. Станіфорд з колегами використовували класичні найпростіші епідемічні рівняння для моделювання розповсюдження хробака Code Red відразу після інциденту 19-го липня [333]. Їхня модель досить точно відповідала реальним даним з обмеженими спостереженнями. Мур надав дані, що спостерігаються, а також аналіз поведінки хробака Code Red [334]. Уївер запропонував деякі підходи у проектуванні хробаків, які можуть бути використані для розповсюдження шкідливого коду швидше, ніж хробаки Code Red і Nimda [328].

В галузі моделювання епідемічного процесу передбачається, що рівень вірусної інфекції постійний. Описані моделі Інтернет-вірусів і мережевих хробаків оцінюють час, необхідний для пошуку мети зараження хоста, як константу, незалежно від того, чи заражений він вже чи ні. Уївер розглядав рівень інфекції як випадкову величину з огляду на невдалі спроби IP-сканування хробака. Однак середнє значення швидкості розповсюдження інфекції, як і раніше, передбачається постійним, що справедливо для моделювання епідемій захворюваності, але не може відповідати дійсності для Інтернет-вірусів і хробаків.

14.2. Передумови мережевого хробака Code Red

12 липня 2001 р. новий хробак почав розповсюдження через Інтернет. Він поки не мав назви, але це було перше втілення того, що згодом стало відомим як хробак Code Red.

Ця первісна версія хробака зазвичай згадується як CRv1. 19 липня наступна версія хробака, що включала практично весь код першої версії хробака, почала розповсюджуватись ще швидше свого попередника [335]. Повідомляється, що новою версією хробака Code Red були інфіковані понад 250 000 систем всього за дев'ять годин. Цей варіант хробака тепер зазвичай називають CRv2.

Хробак сканував Інтернет, визначав уразливі системи та заражав їх шляхом самоустановлення. Швидкість сканування стрімко збільшувалась, тому що кожен знову встановлений хробак приєднувався до інших, уже існуючих. Крім того, результатом установки хробака було знеособлення веб-сторінок на інфікованих системах, його неконтрольоване зростання при скануванні, що призвело до зменшення швидкості передачі даних через Інтернет та викликало атаку типу «Відмова в обслуговуванні» (DoS). Це призвело до великої кількості відмов серед усіх типів систем, а не тільки Microsoft IIS, системи якого були заражені їм безпосередньо.

4 серпня новий хробак експлуатував ту ж уразливість, що й оригінальний хробак Code Red, у веб-сервері Microsoft IIS. Незважаючи на те, що початковий код нового хробака не мав практично нічого спільного з першими двома версіями оригінального шкідливого програмного забезпечення, він був названий Code Red II, бо в його коді містилося ім'я, а також він використовував ту ж уразливість у службі індексування IIS. Крім оригінального Code Red і хробака Code Red II, існують й інші можливі варіанти хробака. Проте в цьому дослідженні основна увага буде приділена Code Red (CRv2) та хробакові Code Red II.

В результаті безпрецедентно швидкого розповсюдження хробака Code Red через Інтернет як підприємства, так і приватні особи у всьому світі відчували перебої в роботі мережі Інтернет.

Як повідомлялося в пресі, в результаті хробака Code Red Міністерство оборони США (the U.S. Department of Defense) зазнало руйнівних проблем. DoS атака, що сталася внаслідок роботи хробака, спонукала Білий дім змінити свою IP-адресу. Крім того, DoS-атака, викликана хробаком Code Red, призвела до необхідності DOD у блокуванні трафіку 80 порту TCP, що виходить з невійськових мереж, спрямованих у Пентагон, та інші DOD-мережі. В результаті користувачі не DOD мереж при спробі отримання доступу до урядових сайтів були заблоковані або зазнали серйозних погіршень обслуговування. Це призвело до численних скарг користувачів, починаючи від неможливості брати участь у торгах за державними контрактами та тендерами, закінчуючи відсутністю можливості подати заявку на державні пости.

Моделювання розповсюдження хробака Code Red дозволить виявити тенденції його розповсюдження (*рис. 14.1*) [336], знайти чинники, що впливають на розповсюдження Інтернет-хробака. Крім того, побудована модель допомагає визначити ефективні профілактичні і превентивні заходи щодо запобігання епідемії шкідливого програмного забезпечення. Для вирішення завдання зі створення перспективних механізмів захисту від мережевих хробаків проведено дослідження різних підходів до моделювання розповсюдження мережевих хробаків.

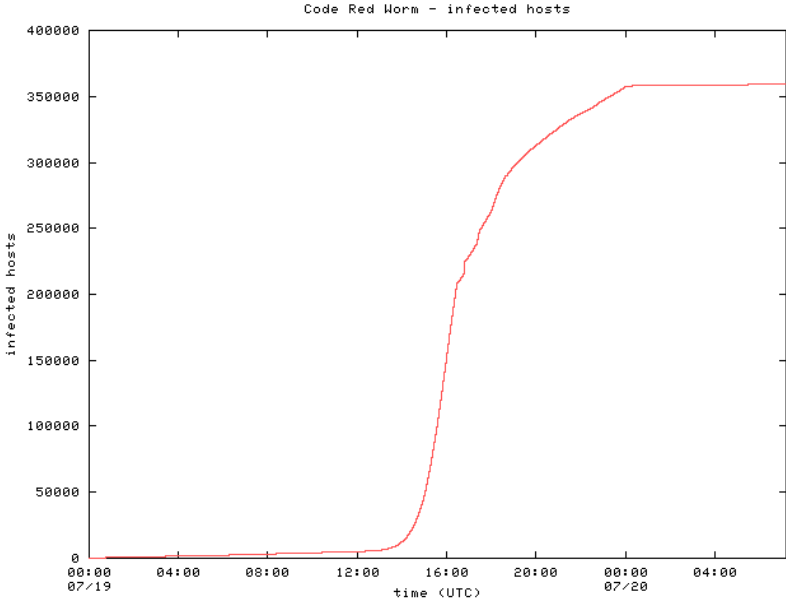


Рис. 14.1. Кількість заражених хостів мережевим хробаком Code Red

На відміну від моделей розповсюдження захворюваності прогнозування епідемічного процесу шкідливого програмного забезпечення має специфіку [337]. Таким чином, у цій главі розглянуто деякі структури моделей, які доцільно використовувати для прогнозування інфікування шкідливим програмним забезпеченням типу «хробак».

14.3. Найпростіша SI-модель з експоненціальним розповсюдженням

Модель SI є найпростішою епідемічною моделлю, хости в якій можуть приймати два стани: S – сприйнятливий та I – інфікований, чи заражений. Зміна станів у даній моделі може

відбуватися тільки зі стану сприйнятливою у стан інфікованого (рис. 14.2).

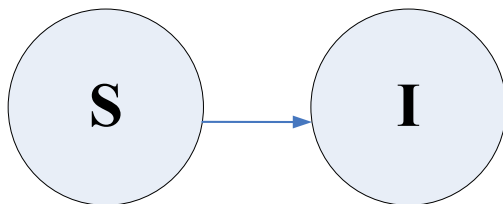


Рис. 14.2. Зміна станів в SI моделі з експоненціальним розповсюдженням

Нехай мережа N має $I(0)=I_0$ заражених хостів у час $t_0 = 0$. Нехай кожен хост виконує β успішних заражень за час t . Звідси виведемо загальну залежність поширення:

$$I(t) = (1 + \beta)^t \text{ or } I(t) = I_0 \exp(\beta t). \quad (14.1)$$

Диференціальні рівняння є зручнішою формою опису динаміки поведінки мережевого черв'яка [338]. Для цього потрібно вважати час безперервним.

В результаті остаточні формули наближено описують динаміку епідемії. Припустивши, що кількість заражених комп'ютерів зростає лінійно з коефіцієнтом β на нескінченно малому проміжку часу $\Delta t \rightarrow 0$, побудуємо елементарне збільшення

$$\Delta I = I(t + \Delta t) - I(t) = [I(t) + \beta I(t)\Delta t] - I(t) = \beta I(t)\Delta t \quad (14.2)$$

та отримаємо диференціальне рівняння

$$\frac{dI(t)}{dt} \approx \frac{\Delta I}{\Delta t} = \beta I(t), \quad (14.3)$$

яке приблизно описує динаміку епідемії мережевого черв'яка в найпростішій SI-моделі. Результатом розв'язання збудованого диференціального рівняння є експонента.

Поширення мережевих хробаків, які заражають тільки сприйнятливі хости і відтворюють себе експоненціально [339], можливе в таких випадках: копії хробака обмінюються списком раніше заражених хостів або копії хробака для зараження використовують фрагменти адресного простору, що не перетинаються. У реальних умовах можлива лише друга ситуація, але вона все одно не підходить для поширення хробака Code Red.

14.4. SI-модель з обмеженими ресурсами

Мережевий хробак Code Red використовує випадкову стратегію пошуку цілей для інфікування. Внаслідок цього неминучі ситуації, коли хробак здійснює певний відсоток безрезультатних операцій, намагаючись заразити вже інфікований хост. Цей відсоток зростатиме з розвитком епідемії та скороченням кількості сприйнятливих хостів (*рис. 14.3*).

Формально це означає, що ймовірність успішного поширення хробака становить

$$P(t) = S(t) / N = 1 - I(t) / N, \quad (14.4)$$

де N – кількість всіх хостів;

$I(t)$ – кількість інфікованих хостів;

$S(t) = N - I(t)$ – кількість сприйнятливих хостів.

Тоді збільшення кількості інфікованих хостів на нескінченно малому проміжку часу складе

$$\Delta I = I(t)\beta(1 - I(t)/N)\Delta t, \quad (14.5)$$

а диференціальне рівняння, що приблизно описує динаміку епідемії, можна записати наступним чином:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t) - \beta I^2(t)/N. \quad (14.6)$$

Рішенням складеного рівняння є

$$I(t) = \frac{1}{\frac{1}{N} + \frac{1}{\beta} \exp(-\beta(t + C))}; C = -\frac{1}{\beta} \ln\left(\frac{\beta}{I_0} - \frac{\beta}{N}\right). \quad (14.7)$$

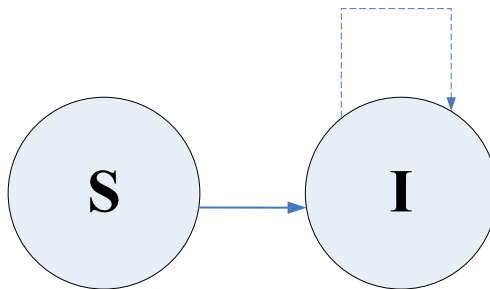


Рис. 14.3. Зміна станів в SI моделі з обмеженими ресурсами

Графік функції $I(t)$ являє собою логістичну криву, яка спочатку веде себе як експонента, потім уповільнює ріст і наближується до асимптоти N . Таким чином, завжди існує невелика кількість хостів, що залишаються в неінфікованому стані постійно.

Результат моделювання поширення хробака Code Red на основі SI-моделі з обмеженими ресурсами показано на *рис. 14.4*. Параметрична ідентифікація моделі представлена наступним набором параметрів:

$$N \approx 350\,000; \beta \approx 1,5 \div 2; I_0 \approx 1. \quad (14.8)$$

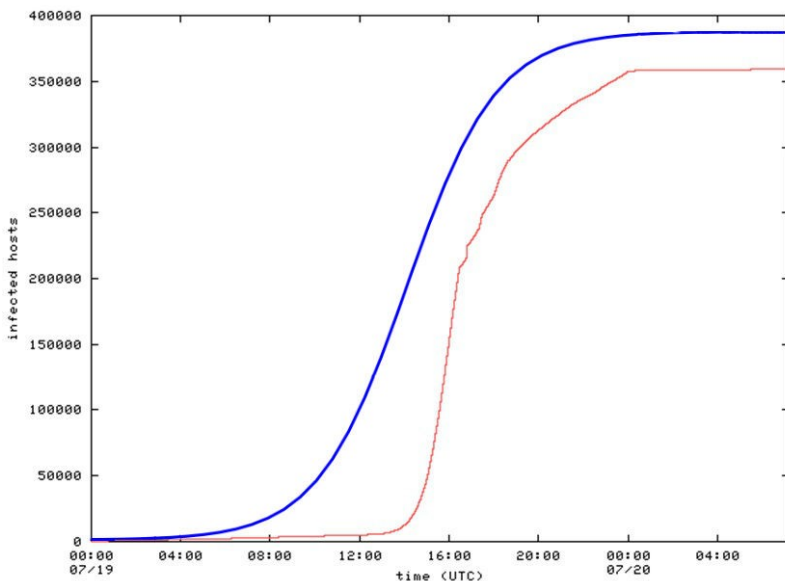


Рис. 14.4. SI модель розповсюдження хробака (темний) та реальні дані розповсюдження хробака Code Red (світлий)

14.5. SIS-модель

SIS-модель є ще однією простою моделлю поширення вірусних інфекцій, яка широко використовується в епідеміології. У цій моделі передбачається, що існує N хостів, кожен з яких знаходиться в одному з двох станів: S (сприйнятливий) та I (інфікований), і може змінювати свій стан від інфікованого до неінфікованого та навпаки [340]. Шляхом видалення мережевого хробака або установки патчів, хост повертається в сприйнятливий стан, але пізніше знову може бути інфікований комп'ютерним черв'яком. Таким чином, процес інфікування є послідовністю переходів між станами від Сприйнятливого до Інфікованого та від Інфікованого до Сприйнятливого (рис. 14.5). Тому представлена модель називається SIS моделлю (Susceptible-Infected-Susceptible). Тут $S + I = N$.

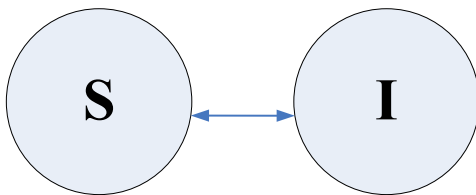


Рис. 14.5. Зміна станів в SIS моделі

Кожен вузол мережі має швидкість поширення β , тому пошук та інфікування мережевим черв'яком займає $1/\beta$ секунд. Динаміка поширення описується так:

$$I(t) = \beta * I(t) * S(t) \quad (14.9)$$

$$S(t) = -\beta(t) * S(t) \quad (14.10)$$

Швидкість інфікування тісно пов'язана зі швидкістю мережі. Загалом вона визначена як

$$\beta = \frac{N_v}{N_{ip}}, \quad (14.11)$$

де v – кількість хостів, атакованих мережевим хробаком за секунду,

N_{ip} – розмір адресного простору.

Динаміка поширення інфекції описується як

$$\frac{di}{dt} = \beta(1-i) * i; i = \frac{I}{R}. \quad (14.12)$$

Тоді показник інфікування

$$i(t) = \frac{1}{1 + \left[\frac{1}{i_0} - 1 \right] \exp(-\beta t)} \quad (14.13)$$

Можна зробити висновок, що розповсюдження мережевого хробака в моделі SIS визначається двома параметрами: швидкістю розповсюдження інфекції β і початковим показником інфікування мережі i_0 . Таким чином, у моделі SIS виявлення інфекції може бути ефективним лише за малого β , тобто. епідемії можна запобігти вчасно. При цьому залежність (14.13) є логістичною функцією (рис. 14.6).

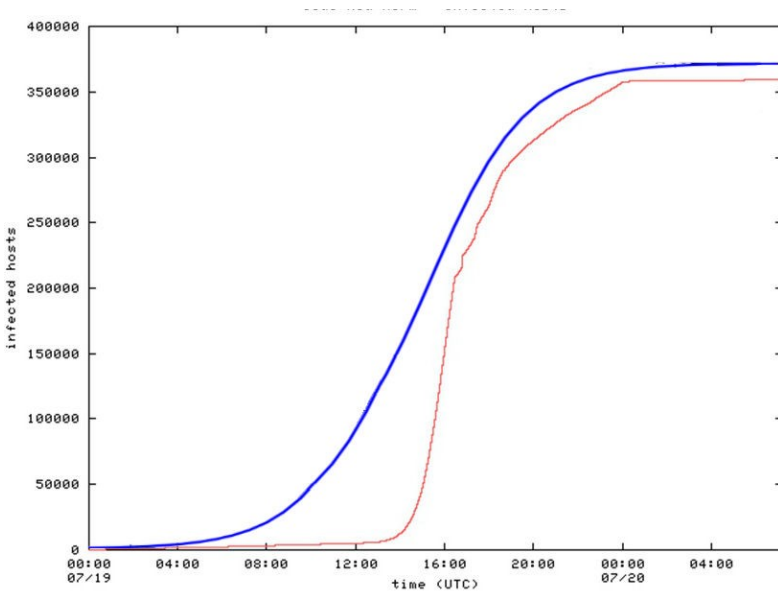


Рис. 14.6. SIS-модель розповсюдження хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження хробака Code Red (світлий)

Результат моделювання дозволяє зробити висновок, що в межах застосування SIS моделі динаміка епідемії не залежить від масштабу мережі. Тобто, наприклад, мережа, що складається з одного мільйона хостів, в якій у початковий момент часу заражений один хост, буде заражена практично повністю за той же проміжок часу, що й подібна мережа, що складається зі ста мільйонів хостів, в якій початковий момент часу інфіковано сто хостів. У випадку з хробаком Code Red цей час не перевищуватиме п'ятдесяти хвилин.

14.6. SIR-модель

Для ефективного зниження рівня інфікування необхідно створити імунізацію хостів для запобігання можливому зараженню мережевим хробаком у майбутньому. На практиці імунізатором може бути брандмауер або антивірусний підпис. Для того, щоб оцінити фактори, що впливають на зниження рівня епідемії мережевим черв'яком, доцільно використовувати SIR-модель [341]. У цій моделі кожен хост може бути в одному з трьох станів: Сприйнятливий (S), Інфікований (I) та Вилікований (R) (рис. 14.7). Таким чином, $S+I+R=N$. Для повноцінного формування моделі потрібно визначити швидкості переходів між станами. Нехай перехід між станами S та I визначається як β (швидкість контакту), між I та R – γ (одужання або смерть).

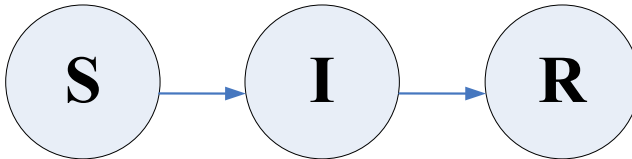


Рис. 14.7. Перехід між станами в SIR моделі

SIR модель може бути визначена наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS, \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I. \end{cases} \quad (14.14)$$

Виходячи з побудованої залежності, можна визначити, що динаміка інфікування мережевими хробаками високою мірою залежить від базового репродуктивного числа $R_0 = \beta/\gamma$ (очікуване число нових інфікувань від одного мережевого хробака). Можна зробити висновок, що якщо:

$$R_0 > \frac{N}{S(0)}, \quad (14.15)$$

то епідемія розвиватиметься із значним збільшенням кількості заражених хостів. З іншого боку, якщо:

$$R_0 < \frac{N}{S(0)}, \quad (14.16)$$

то незалежно від початкової кількості S епідемія зможе розвиватися досить швидко задля досягнення критичних наслідків.

Результати моделювання розповсюдження мережевого хробака Code Red на підставі SIR-моделі показано на *рис. 14.8*.

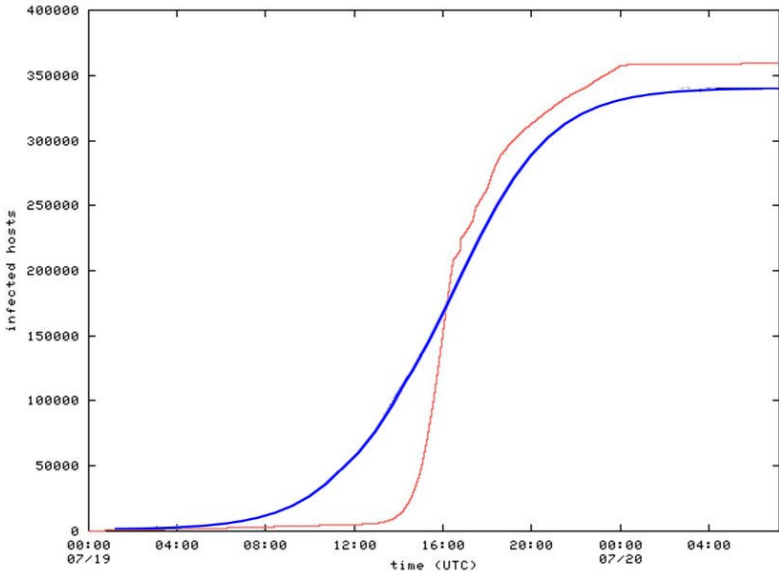


Рис. 14.8. SIR модель розповсюдження хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження хробака Code Red (світлий)

14.7. SEIR-модель

Модель SEIR є модифікацією моделі SIR. У ній хости можуть перебувати у чотирьох станах: Сприйнятливий (S), Незахищений (E), Інфікований (I) та Вилікуваний (R) (рис. 14.9). Ця модель включає незахищений стан, в якому хост розглядається як заражений, але не розповсюджує мережевого хробака. У певний час незахищений хост отримує можливість поширювати мережевого хробака шляхом зараження інших вузлів мережі і переходить у стан I. Модель SEIR має ще один відмінний від SIR-моделі показник – перехід між станами E та I. Дана модель дозволяє моделювати динаміку поведінки шкідливого програмного забезпечення з більш складною

структурою, що має інкубаційний період, протягом якого вірус не є активним. Слід також зазначити, що, з іншого боку, SIR модель можна розглядати як спрощену версію моделі SEIR, в якій відносини між станами E та I такі, що мережевий черв'як перетворюється на стан I відразу після того, як приймає стан E.

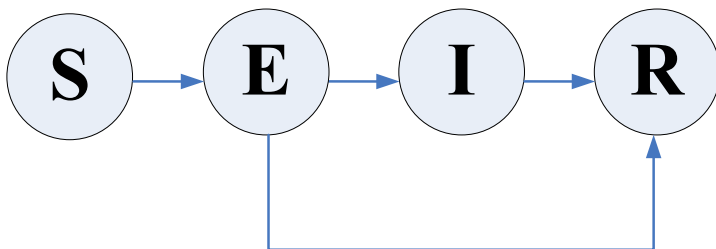


Рис. 14.9. Перехід станів в SEIR моделі

Динаміка моделі описується наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta \frac{I}{N} S(t), \\ \frac{dE}{dt} = \beta \frac{I}{N} S(t) - (\alpha + k)E(t), \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR}{dt} = kE(t) + \gamma I(t). \end{cases} \quad (14.17)$$

де N – кількість всіх хостів мережі,

$S(t)$ – кількість сприйнятливих хостів у момент часу t ,
 $E(t)$ – кількість незахищених хостів у момент часу t ,
 $I(t)$ – кількість інфікованих хостів у момент часу t ,
 β – швидкість інфікування,
 α – швидкість переходу мережевого хробака з латентного стану,
 k та γ – швидкості лікування.

Результати моделювання розповсюдження мережевого хробака Code Red на засадах моделі SEIR показані на *рис. 14.10*.

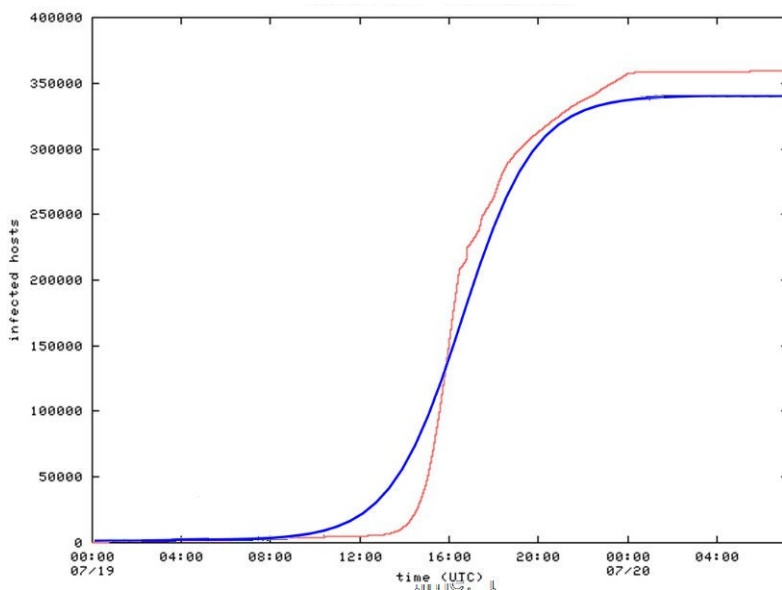


Рис. 14.10. SEIR модель розповсюдження мережевого хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження мережевого хробака Code Red (світлий)

14.8. SEIQR-модель

У моделі SEIQR хости можуть приймати один із п'яти станів: Сприйнятливий (S), Інфікований (I), Незахищений (E), Вилікований (R), Ізольований (Q) [342] (рис. 14.11). При цьому переходи між станами здійснюються наступним чином: з E в R, з E в I, з I в Q, а потім в R, з I в R.

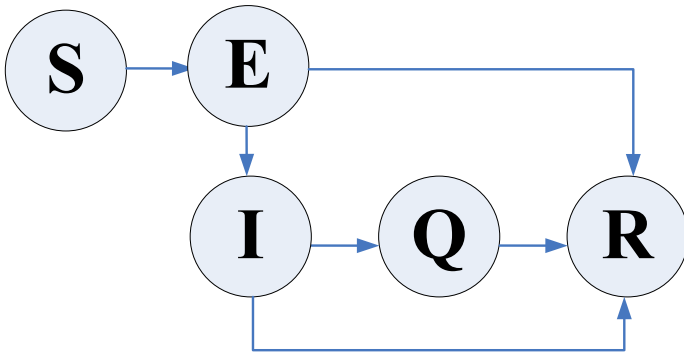


Рис. 14.11. Перехід станів в SEIQR моделі

Динаміка поведінки системи описується наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta I(t)}{N} S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = \frac{\beta I(t)}{N} S(t) - (\alpha + k)E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha E(t) - (\gamma + \delta)I(t), \\ \frac{dQ(t)}{dt} = \delta I(t) - \gamma Q(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = kE(t) + \gamma(Q(t) + I(t)). \end{cases} \quad (14.18)$$

де β – швидкість поширення мережевого хробака,
 δ – швидкість ізолювання,
 k, γ – швидкість лікування,
 α – швидкість переходу зі стану E в стан I.

Результати моделювання розповсюдження мережевого хробака Code Red на підставі SEIQR-моделі показано на *рис. 14.12*. Результати моделювання свідчать про те, що впровадження додаткових видів об'єктів керування, а також можливість ізоляції заражених мережних вузлів підвищує точність кінцевого результату за умови, що антивірусне програмне забезпечення оновлюється в належний час.

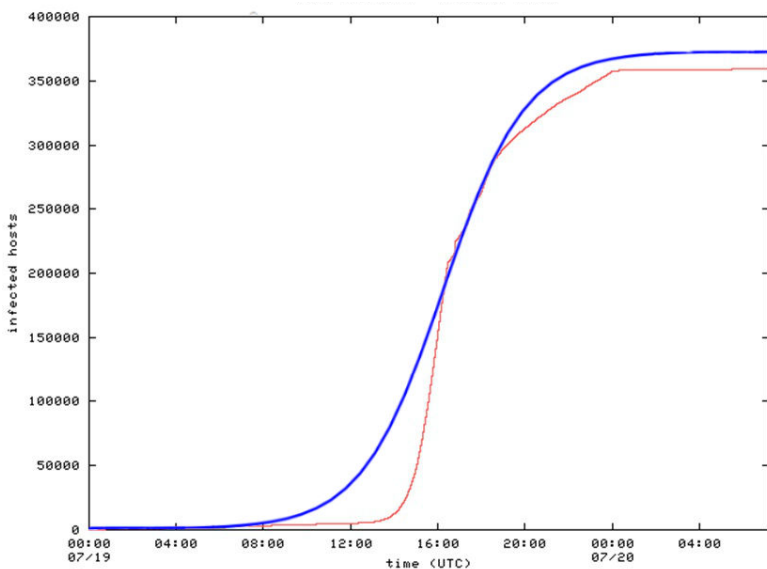


Рис. 14.12. SEIQR модель розповсюдження мережевого хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження мережевого хробака Code Red (світлий)

14.9. SAIR-модель

SAIR-модель розроблена для симулювання наявності антивірусного програмного забезпечення у хостах. У цій моделі існують такі стани: Сприйнятливий (S), Протівірусний (A), Інфікований (I), Вилікуваний (R) [343]. Протівірусний стан показує, що хост має встановлене антивірусне програмне забезпечення, а отже, менш сприйнятливий до зараження мережевим хробаком. Переходи між станами в моделі SAIR показані на *рис. 14.13*.

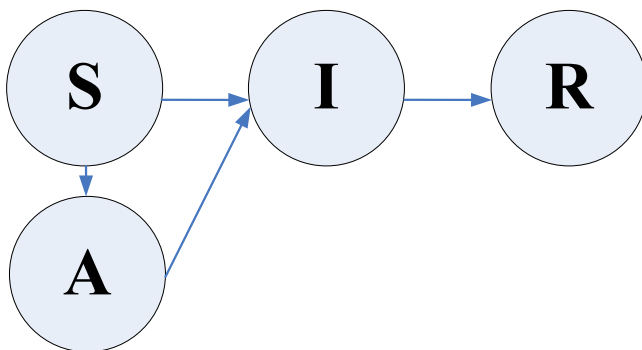


Рис. 14.13. Перехід станів в SAIR моделі

Динаміка моделі описується наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = N - \alpha SA - \beta_{SI} SI - \mu S + \sigma_{IS} I + \sigma_{RS} R, \\ \frac{dI}{dt} = \beta_{SI} SI + \beta_{AI} AI - \sigma_{IS} I - \delta I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} = \delta I - \sigma_{RS} R - \mu R, \\ \frac{dA}{dt} = \alpha SA - \mu A - \beta_{AI} AI. \end{cases} \quad (14.19)$$

де N – коефіцієнт додавання нових хостів в мережу,

μ – показник смертності хоста з причин, відмінних від зараження мережевим хробаком,

β_{SI} – коефіцієнт інфікування сприйнятливих хостів,

β_{AI} – коефіцієнт інфікування хостів з антивірусним програмним забезпеченням,

δ – коефіцієнт видалення інфікованих хостів,

σ_{IS} – коефіцієнт одужання інфікованих хостів,

σ_{RS} – коефіцієнт лікування видалених хостів.

Для спрощення побудованої моделі частота додавання нових хостів розглядається як $N = 0$, при цьому маючи на увазі, що нові хости не додаються під час епідемії. Також вважатимемо, що $\mu = 0$. Зважаючи на прийняті спрощення, можемо описати систему, що моделюється таким чином:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha SA - \beta_{SI} SI + \sigma_{IS} I + \sigma_{RS} R, \\ \frac{dI}{dt} = \beta_{SI} SI + \beta_{AI} AI - \sigma_{IS} I - \delta I, \\ \frac{dR}{dt} = \delta I - \sigma_{RS} R, \\ \frac{dA}{dt} = \alpha SA - \beta_{AI} AI. \end{cases} \quad (14.20)$$

Оскільки

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dA}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0, \quad (14.21)$$

то

$$S + A + I + R = T = \text{const} \quad (14.22)$$

для будь-яких t .

Результати моделювання розповсюдження мережевого хробака Code Red на підставі моделі SAIR показані на *рис. 14.14*.

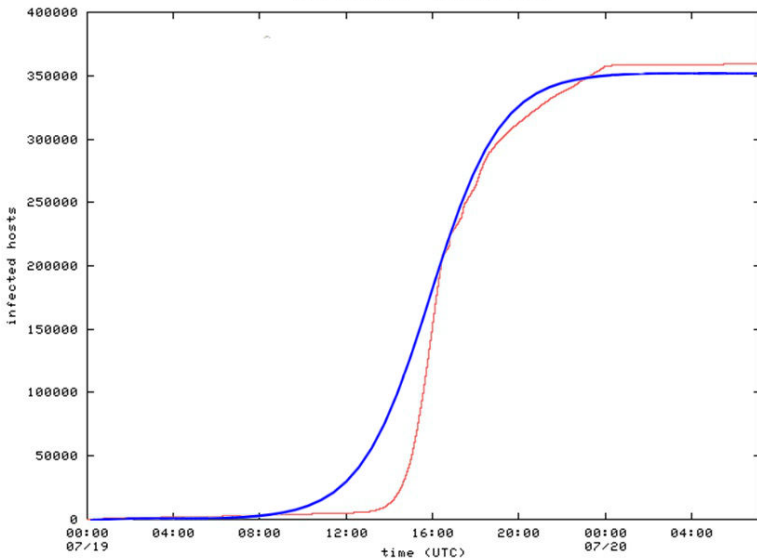


Рис. 14.14. SAIR модель розповсюдження мережевого хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження мережевого хробака Code Red (світлий)

14.10. Прогресивна SIDR-модель (PSIDR)

Прогресивна SIDR-модель або PSIDR модель враховує два фактори [344] (рис. 14.15):

1. На ранньому етапі розвитку епідемії, тривалість якої становить π , діє класична SI модель.

2. Подальший розвиток епідемії описується шляхом впровадження додаткового стану D (Виявлено), до станів S, I та R класичної SIR моделі. Хост перебуває у стані D, коли у ньому виявлено наявність мережевого хробака, але активні контрзаходи ще не вжито.

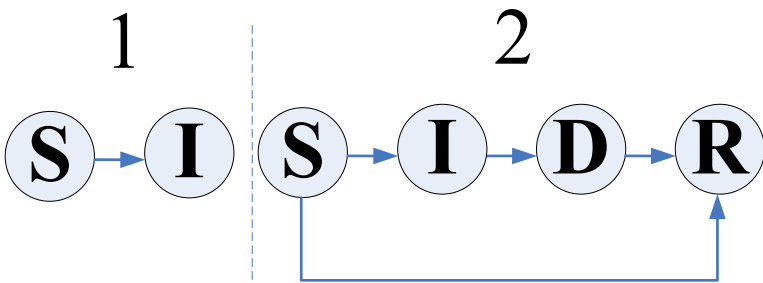


Рис. 14.15. Перехід станів в PSIDR моделі

Інфікування та лікування хостів реалізовано способом, аналогічним попереднім моделям, із середньою швидкістю мережевого хробака β та γ та швидкістю переходу μ хостів в одиницю часу зі стану I у проміжний стан D.

На першому етапі, коли $t < \pi$, справедливе таке твердження:

$$S(t) + I(t) = N \quad (14.23)$$

а система описується наступною системою рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI. \end{cases} \quad (14.24)$$

На другому етапі, коли $t \geq \pi$ справедливе таке твердження:

$$S(t) + I(t) + D(t) + R(t) = N, \quad (14.25)$$

а система описується наступною системою рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I, \\ \frac{dD}{dt} = \mu I - \delta D, \\ \frac{dR}{dt} = \delta D + \mu S. \end{cases} \quad (14.26)$$

Результати моделювання розповсюдження мережевого хробака Code Red на засадах PSIDR моделі показані на *рис. 14.16*.

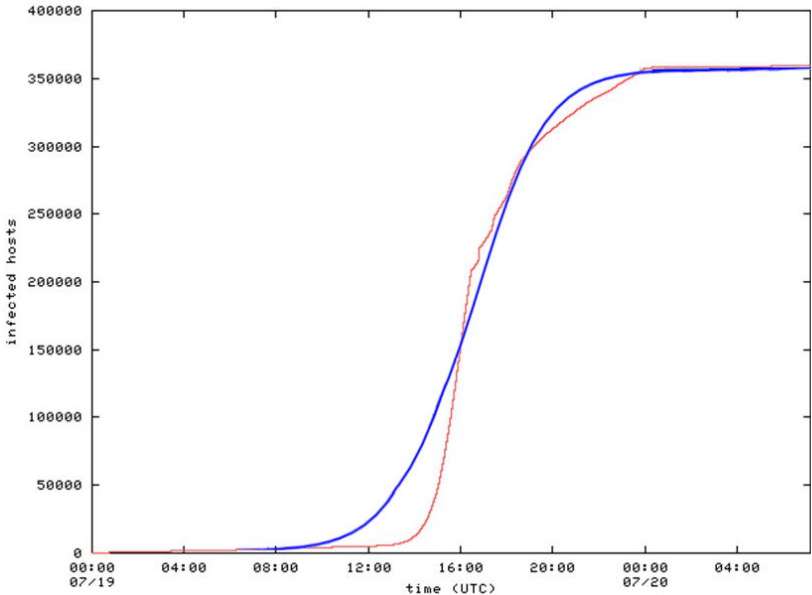


Рис. 14.16. PSIDR модель розповсюдження мережевого хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження мережевого хробака Code Red (світлий)

14.11. Мультиагентна модель розповсюдження шкідливого програмного забезпечення

Для усунення недоліків детермінованих моделей, розглянутих вище, було застосовано інтелектуальну мультиагентну модель, описану в розділах 2 і 3, яка дозволила розглядати велику кількість факторів, що впливають на процес розповсюдження вірусного програмного забезпечення [345].

Адекватність імітаційної моделі здебільшого залежить від кількості агентів у системі. Використання великих популяцій і деталізація властивостей агентів приводить до необхідності застосування найбільш сучасних інформаційних засобів

і технологій, зокрема, алгоритмів, оптимальних за кількістю виконуваних машинних операцій. При мультиагентному підході процес моделювання ґрунтується на побудові і обробці черги подій, які можна розподілити на два типи:

1. Зміна стану агента з точки зору зовнішнього середовища (фізичне становище агента).

2. Зміна внутрішнього стану агента. Події цього типу виникають у результаті взаємодії агента з іншими агентами, а також із зовнішнім середовищем.

Завданням є пошук і використання такого набору властивостей і методів агентів як об'єктів, який дозволив би найбільшою мірою використовувати переваги мультиагентного підходу.

У програмному комплексі «Мультиагентна система розповсюдження комп'ютерних хробаків у повнозв'язних гетерогенних мережах «MASWorm» [346] пропонується формальний опис побудованої моделі. Агент може бути розглянутий як набір параметрів:

$$a = \langle s, s_t, c, l \rangle, \quad a \in A, s \in S, c \in C, \quad (14.27)$$

де s_t – час перебування агента в стані s ;

A – кількість агентів;

S – кількість можливих станів;

l – тривалість життя;

C – множина комірок робочої області.

Множина станів агента визначена попередньо і є постійною. У розробленій моделі множину станів визначено як:

$$S = \{Susceptible, Antidotal, Infected, Detected, Recovered\} \quad (14.28)$$

Використання такого набору станів ґрунтується на ідеї поділу всієї популяції на підмножини виходячи з їх станів за епідемічними ознаками. Запропонований набір характеризує модель як аналог розширеної моделі типу SAIR.

Переходи між станами показано на *рис. 14.17*:

- Susceptible – агент здоровий. Це стан агентів, які сприйнятливі до зараження певним хробаком.
- Antidotal – агент здоровий. Агенти в цьому стані мають встановлене антивірусне програмне забезпечення, тому не можуть бути заражені.
- Infected – агент інфікований і може бути переносником вірусу на інші хости.
- Detected – зараження агента виявлено антивірусним програмним забезпеченням, і хост ізольовано з мережі.
- Recovered – агент вилікуваний і більш не сприйнятливий до даного типу хробака.

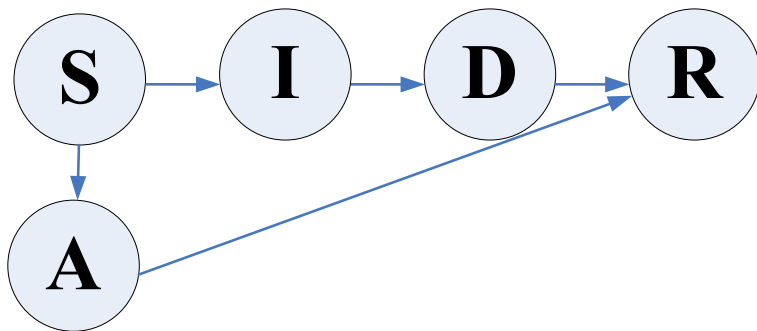


Рис. 14.17. Перехід станів інтелектуальної мультиагентної моделі

Мультиагентна модель розповсюдження хробака Code Red була реалізована за допомогою мультиагентного програмного пакета NetLogo (рис. 14.18). Перевагою використання даної моделі є простий інтерфейс. Однак реалізація запропонованої моделі з великою кількістю агентів у NetLogo вимагає дуже великої обчислювальної потужності [347].

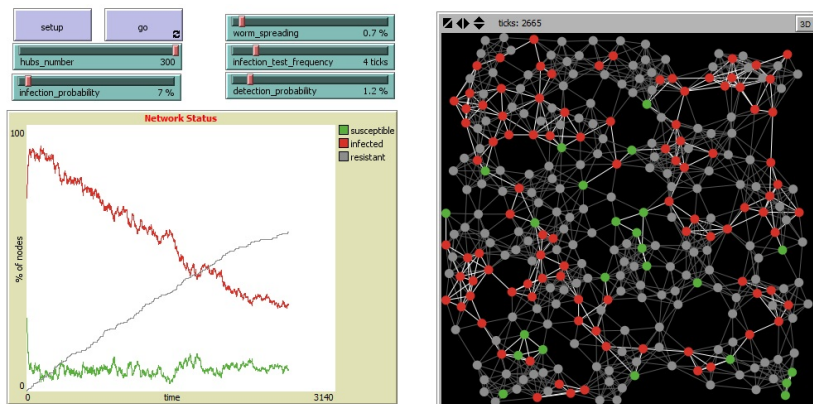


Рис. 14.18. Реалізація моделі в NetLogo

Це не дозволяє змоделювати реальні процеси, що відбуваються в мережі з великою кількістю хабів. Для вирішення даної проблеми модель була реалізована на мові програмування Python. Результати моделювання показують поведінку, аналогічну реальній згідно зі статистичними даними (рис. 14.19).

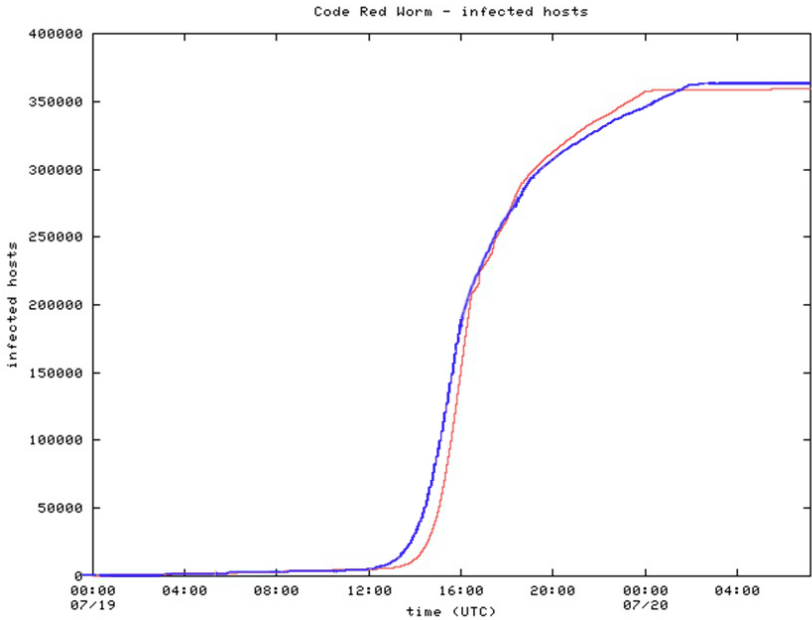


Рис. 14.19. Мультиагентна модель розповсюдження мережевого хробака Code Red (темний) та реальні дані розповсюдження мережевого хробака Code Red (світлий)

14.12. Висновки до глави 14

У цій главі було розроблено та проаналізовано детерміновані аналітичні моделі поширення мережевих хробаків на прикладі хробака Code Red. Досліджено як класичні епідемічні моделі поширення вірусних інфекцій, так і доповнені моделі, що враховують специфіку поширення мережевих хробаків. Зокрема, розглянуті SI модель експонентного поширення, SI модель з обмеженими ресурсами, SIS, SIR, SEIR, SEIQR, SAIR та PSIDR моделі. SI модель експонентного поширення не підходить для моделювання поширення мережевих черв'яків у реальних умовах. SI модель з обмеженими

ресурсами, SIS, SIR та SEIR моделі можуть бути використані для моделювання динаміки поведінки мережевих хробаків високого рівня. SEIQR, SAIR та PSIDR моделі підходять для більш детального моделювання та є найбільш наближеними до реальних умов. При цьому модель PSIDR показала результати, наближені до реальних даних.

Результати дослідження мультиагентної моделі дозволяють висунути гіпотезу про те, що для невникнення епідемії часовий ряд, який відповідає кількості заражених хабів, не повинен перевищувати деяке порогове значення [348].

ВИСНОВКИ

В монографії розглянуто практичне застосування моделей, методів та інформаційних технологій до досліджень епідемічних процесів. Формалізація епідемічних процесів та виявлення актуальних для України захворювань дозволяють спрямувати підходи до моделювання на певні важливі об'єкти досліджень. Огляд сучасного стану моделювання епідемічних процесів дозволяє виявити недоліки та переваги певних підходів до вирішення певних задач. Всі описані моделі верифіковано на реальних даних захворюваності на визначеній території. Всі описані підходи мають високу точність та адекватність, проте спрямовані на дослідження різних об'єктів та вирішення різних завдань. Зокрема, статистичні моделі дозволяють досить легко і швидко дослідити динаміку епідемічних процесів та розрахувати прогнозну захворюваність, базуючись на різних факторах. Мультиагентні моделі дозволяють виявити фактори, що впливають на розвиток епідемічного процесу, проводити експериментальне дослідження з системами популяційної динаміки, що враховують інтелектуальну поведінку суспільства. Методи дослідження та аналізу епідемічних процесів, побудови порогових значень захворюваності, епідеміологічної діагностики дозволяють якісно покращити побудовані моделі та розширити галузі їх застосування. Прикладні моделі, описані в монографії, впроваджено в інституції Громадської охорони здоров'я України та можуть бути застосовані для досліджень як епідемічних процесів, так і підходів до їх моделювання.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ABS – agent-based system
ACF – autocorrelation function
AIC – Akaike information criterion
AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome
AR – autoregression
ARIMA – autoregressive integrated moving average
ARMA – autoregressive moving average
ARVI – Acute respiratory viral infection
BIC – Bayesian information criterion
CDC – Center for Disease Control and Prevention
COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019 (коронавірусна інфекція 2019 року)
CRv1 – Code Red version 1
CRv2 – Code Red version 2
DOD – Department of Defense
DoS – Denial of Service
ECDC – European Center for Disease Control
EMA – exponential moving average
FTP – File Transfer Protocol
GEC – gastroenterocolitis
IBM – International Business Machines
IP – Internet Protocol
HB – Hepatitis B
HBsAG – Hepatitis B virus surface antigen
HBV – Hepatitis B Virus (вірус гепатиту B)
HIV – Human Immunodeficiency virus
IIS – Internet Information Service
LASSO – Least absolute shrinkage and selection operator
MA – moving average

MLVA – Multiple Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis
PACF – partial autocorrelation function
PSIDR – Progressive Susceptible-Infected-Detected-Recovered
SAIDR – Susceptible-Antidotal-Infected-Detected-Recovered
SAIR – Susceptible-Antidotal-Infected-Removed
SARIMA – seasonal autoregressive integrated moving average
SEIQR – Susceptible-Infected-Exposed-Removed-Quarantine
SEIR – Susceptible-Exposed-Infected-Recovered
SEIRS – Susceptible-Exposed-Infected-Recovered-Susceptible
SI – Susceptible-Infected
SIDR – Susceptible-Infected-Detected-Recovered
SIR – Susceptible-Infected-Recovered
SIS – Susceptible-Infected-Susceptible
SMA – simple moving average
US – United States
WHO – World Health Organization
АР – автономна республіка
АРТ – антиретровірусна терапія
ВГВ – вірусний гепатит В
ВГС – вірусний гепатит С
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕК – гастроентероколіт
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
ГРІ – гостра респіраторна інфекція
ДР – державна реєстрація
ІКБ – іксодовий кліщовий бореліоз
КПК – кір, паротит, краснуха
ЛБ – Лайм-бореліоз
ЛОР – Оториноларингологія

ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
МАС – мультиагентна система
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НДІ – науково-дослідний інститут
НФДУ – Національний Фонд досліджень України
ООН – організація об'єднаних націй
ПОП – програмний пакет для оцінки і прогнозування
ПСПЕ – підгострий склерозуючий коровий паненцефаліт
РЛЦ – регіональний лабораторний центр
РНК – рибонуклеїнова кислота
СЕС – санітарно-епідеміологічна станція
СНІД – синдром надбаного імунодефіциту
СРСР – Союз Радянських Соціалістичних Республік
США – Сполучені штати Америки
ТП – термінове повідомлення
ФРВ – форма розслідування випадку в осередку інфекційного захворювання
ХАГ – хронічний активний гепатит
ХПГ – хронічний персистуючий гепатит
ХВГВ – хронічний вірусний гепатит В
ЦГЗ – Центр громадського здоров'я
ЮНЕЙДС – Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ / СНІДу

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chilamakuri R. COVID-19: Characteristics and Therapeutics [Text] // R. Chilamakuri, S. Agarwal // Cells. – 2021. – vol. 10, no. 2. – pp. 206. doi: 10.3390/cells10020206
2. Akin L. Understanding dynamics of pandemics [Text] // L. Akin, M.G. Gozel // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2020. – vol. 50, no. S1-1. – pp. 515-519. doi: 10.3906/sag-2004-133
3. Rodríguez-Frías F. Microorganisms as Shapers of Human Civilization, from Pandemics to Even Our Genomes: Villains or Friends? A Historical Approach [Text] // F. Rodríguez-Frías, J. Quer, D. Tabernero, M.F. Cortese, S. Garcia-Garcia, A. Rando-Segura, T. Pumarola // Microorganisms. – 2021. – vol. 9, iss. 12. – pp. 2518. doi: 10.3390/microorganisms9122518
4. Pokrovsky V.I. Gromashevsky's creative legacy (on the occasion of the 100th Birthday anniversary) [Text] // V.I. Pokrovsky // Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology. – 1989. – vol. 33, no. 2. – pp. 129-133.
5. Cock K.M.D. Reflections on 40 years of AIDS [Text] // K.M.D. Cock, H.W. Jaffe, J.W. Curran // Emerging Infectious Diseases Journal. – 2021. – vol. 27, no. 6. doi: 10.3201/eid2706.210284
6. Chowell G. Mathematical models to characterize early epidemic growth: a review [Text] // G. Chowell, L. Sattenspiel, S. Bansal, C. Viboud // Physics of Life Reviews. – 2016. – vol. 18. – pp. 66-97. doi: 10.1016/j.plprev.2016.07.005
7. Mei W. On the dynamics of deterministic epidemic propagation over networks [Text] // W. Mei, S. Mohagheghi, S. Zampieri,

- F. Bullo // Annual Reviews in Control. – 2017. – vol. 44. – pp. 116-128. doi: 10.1016/j.arcontrol.2017.09.002
8. Ganyani T. Simulation and analysis methods for stochastic compartmental epidemic models [Text] // T. Ganyani, C. Faes, N. Hens // Annual Reviews of Statistics and its Application. – vol. 8, no. 1. – pp. 69-88. doi: annurev-statistics-061120-034438
 9. Wang L. Artificial Intelligence for COVID-19: A Systematic Review [Text] // L. Wang, Y. Zhang, D. Wang, X. Tong, T. Liu, S. Zhang, J. Huang, L. Zhang, L. Chen, H. Fan, M. Clarke // Frontiers in Medicine. – vol. 8. doi: 10.3389/fmed.2021.704256
 10. Чумаченко Д.І. Математичні моделі та методи прогнозування епідемічних процесів: монографія [Текст] / Д.І. Чумаченко, Т.О. Чумаченко. – Харків: ТОВ «Планета-Прінт», 2020. – 180 с.
 11. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология [Текст] / Л.В. Громашевский. – М.: Медгиз, 1965. – 344 с.
 12. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология [Текст] / Б.Л. Черкасский. – М.: Практическая медицина, 2008. – 447 с.
 13. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Electronic resource]. – 2008. Access mode: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
 14. Breteler J. K. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis [Text] // J.K. Breteler, J.S. Tam, M. Jit, J.C. Ket, M.R. De Boer // Vaccine. – 2013. – vol. 31, iss. 45. – pp. 5168-77. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.056

15. Konala V.M. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19 [Text] / V.M. Konala, et. al. // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2020. – vol. 8. – 2324709620934674. doi: 10.1177/2324709620934674
16. World Health Organization. Measles [Electronic resource]. – 2018. Access mode: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
17. World Health Organization. Measles in Europe: record number of both sick and immunized [Electronic resource]. – 2019. Access mode: <https://www.euro.who.int/en/mediacentre/sections/press-releases/2019/measles>
18. World Health Organization Salmonella (non-typhoidal) [Electronic resource]. – 2018. Access mode: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
19. U.S. Food & Drug Administration. Salmonella (Salmonellosis) [Electronic resource]. – 2018. Access mode: <https://www.fda.gov/food/foodborne-pathogens/salmonella-salmonellosis>
20. Brouqui P. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe [Text] / P. Brouqui, F. Bacellar, G. Baranton et al. // Clinical microbiology and infection. – 2004. – vol. 10, iss. 12. – pp. 1108-1132.
21. European Union concerted action on Lyme borreliosis [Electronic resource]. – 2009. Access mode: <http://meduni09.edis.at/eucalb/>
22. Stanek S. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis [Text] / S. Stanek, S. O'Connell, M. Cimmino et al. // Wiener Klinische Wochenschrift. – 1996. – vol. 108, № 23. – pp. 741-747.

23. Lindgren E. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures [Text] / E. Lindgren, T. Jaenson // WHO, 2006. – 25 p.
24. World Health Organization HIV/AIDS [Electronic resource]. – 2019. Access mode: https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1
25. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Hepatitis B [Electronic resource]. – 2019. Access mode: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/hepatitis/en/
26. World Health Organization. Hepatitis C [Electronic resource]. – 2020. Access mode: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
27. Kermack W. Contributions to the mathematical theory of epidemics – I [Text] / W. Kendrick, A. McKendrick // Bulletin of Mathematical Biology. – 1991. – vol. 53, iss. 1-2. – pp. 33-55. doi: 10.1007/BF02464423
28. Kermack W. Contributions to the mathematical theory of epidemics – II. The problem of endemicity [Text] / W. Kendrick, A. McKendrick // Bulletin of Mathematical Biology. – 1991. – vol. 53, iss. 1-2. – pp. 57-87. doi: 10.1007/BF02464424
29. Kermack W. Contributions to the mathematical theory of epidemics – III. Further studies of the problem of endemicity [Text] / W. Kendrick, A. McKendrick // Bulletin of Mathematical Biology. – 1991. – vol. 53, iss. 1-2. – pp. 89-118. doi: 10.1007/BF02464425

30. Ross R. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on Malarial blood [Text] / R. Ross // *BMJ*. – 1929. – vol. 2. – pp. 1986-1788.
31. Бароян О.В. Математика и эпидемиология [Текст] / О.В. Бароян, Л.А. Рвачев. – М.: «Знание», 1977. – 64 с.
32. Baroyan O.V. Deterministic models of epidemics for a territory with a transport network [Text] / O.V. Baroyan, L.A. Rvachev // *Cybernetics*. – 1967. – vol. 3. – pp. 55-61. doi: 10.1007/BF01120008
33. Tolles J. Modeling Epidemics With Compartmental Models [Text] / J. Tolles, T. Luong // *Journal of American Medical Association*. – 2020. – vol. 323, iss. 24. – pp. 2515–2516. doi: 10.1001/jama.2020.8420
34. Trawicki M.B. Deterministic SEIRS epidemic model for modeling vital dynamics, vaccinations, and temporary immunity [Text] / M. B. Trawicki // *Mathematics*. – 2017. – vol. 5, iss. 7. – 19 p. doi: 10.3390/math5010007
35. Dashtbali M. A compartmental model that predicts the effect of social distancing and vaccination on controlling COVID-19 [Text] / M. Dashtbali, M. Mirzaie // *Scientific Reports*. – 2021. – vol. 11. – 8191. doi: 10.1038/s41598-021-86873-0
36. Wang T. A four-compartment model for the COVID-19 infection – implications on infection kinetics, control measures, and lockdown exit strategies [Text] / T. Wang, Y. Wu, J. Lau, et. al. // *Precision Clinical Medicine*. – 2020. – vol. 3, iss. 2. – pp. 104-112. doi: 10.1093/pcmedi/pbaa018
37. Ghostine R. An extended SEIR model with vaccination for forecasting the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia using an ensemble Kalman filter [Text] / R. Ghostine, M. Gharamti,

- S. Hassrouny, I. Hoteit // *Mathematics*. – 2021. – vol. 9. – 636.
doi: 10.3390/math9060636
38. Miller J.C. Edge-based compartmental modelling for infectious disease spread [Text] / J.C. Miller, A.C. Slim, E.M. Volz // *Journal of Royal Society Interface*. – 2012. – vol. 9. – pp. 890-906. doi: 10.1098/rsif.2011.0403
39. Gounane S. An adaptive social distancing SIR model for COVID-19 disease spreading and forecasting [Text] / S. Gounane, Y. Barkouch, A. Atlas, M. Bendahmane, F. Karami, D. Meskine // *Epidemiologic Methods*. – 2021. – vol. 10, no. S1. – pp. 20200044. doi: 10.1515/em-2020-0044
40. Romezani S.B. Empowering compartmental modeling with mobility and Shelter-in-Place analysis [Text] / S.B. Romezani, S. Rahimi, A. Amirlatifi, M. Hudnall, J. Pete, A. Parrish, P. Penmetsa, X. Qian // *Frontiers in Future Transportation*. – 2021. – vol. 2. – 646751. doi: 10.3389/ffutr.2021.646751
41. Trebeit S. Compartment models for vaccine effectiveness and non-specific effects for Tuberculosis [Text] / S. Trebeit, H. Brunner, M. Ehrhardt // *Mathematical Biosciences and Engineering*. – 2019. – vol. 16, iss. 6. – pp. 7250-7298. doi: 10.3934/mbe.2019364
42. Avey C. An Economists's guide to epidemiology models of infectious disease [Text] / C. Avey, W. Bossert, A. Clark, G. Ellison, A. F. Ellison // *The Journal of Economic Perspectives*. – 2020. – vol. 34, no. 4. – pp. 79-104.
43. Mohammadi A. Compartment model of COVID-19 epidemic process in Ukraine [Text] / A. Mohammadi, T. Chumachenko, L. Makhota, D. Chumachenko // *CEUR Workshop Proceedings*. – 2021. – vol. 2824. – pp. 100-109.

44. Mohammadi A. Comparative study of linear regression and SIR models of COVID-19 propagation in Ukraine before vaccination [Text] / A. Mohammadi, I. Meniaïlov, K. Bazilevych, S. Yakovlev, D. Chumachenko // Radioelectronic and Computer Systems. – 2021. – vol. 99, iss. 3. – pp. 5-18. doi: 10.32620/reks.2021.3.01
45. Roberts M. Nine challenges for deterministic epidemic models [Text] / M. Roberts, V. Andreasen, A. Lloyd, L. Pellis // Epidemics. – 2015. – vol. 10. – pp. 49-53. doi: 10.1016/j.epidem.2014.09.006
46. Roosa K. Assessing parameter identifiability in compartmental dynamic models using a computational approach: application to infectious disease transmission models [Text] / K. Roosa, G. Chowell // Theoretical Biology and Medical Modelling. – 2019. – vol. 16. – 1. doi: 10.1186/s12976-018-0097-6
47. Deng Q. Dynamics and development of the COVID-19 epidemic in the United States: a compartmental model enhanced with deep learning techniques [Text] / Q. Deng // Journal of Medical Internet Research. – 2020. – vol. 22, no. 8. – e21173. doi: 10.2196/21173
48. Irhaif N.H. Using the moving average and exponentially weighted moving average with COVID-19 [Text] / N.H. Irhaif, Z.I. Kareem, A.D. Abdul Kareem, S.M. Al-joboori // Periodicals of Engineering and Natural Sciences. – 2021. – vol. 9, no. 3. – pp. 625-631. doi: 10.21533/pen.v9i3.2206.g907
49. Lynch C.J. Application of one-, three-, and seven-day forecasts during early onset on the COVID-19 epidemic dataset using moving average, autoregressive, autoregressive moving average, autoregressive integrated moving average, and naïve forecasting methods [Text] / C.J. Lynch, R. Gore // Data in

- Brief. – 2021. – vol. 35. – 106759.
doi: 10.1016/j.dib.2021.106759
50. Khan F. Forecasting daily new infections, deaths and recovery cases due to COVID-19 in Pakistan by using Bayesian Dynamic Linear Models [Text] / F. Khan, S. Ali, A. Saeed, R. Kumar, A.W. Khan // PLoS One. – 2021. – vol. 16, iss. 6. – e0253367. doi: 10.1371/journal.pone.0253367
51. Chu J. A statistical analysis of the novel coronavirus (COVID-19) in Italy and Spain [Text] / J. Chu // PLoS One. – 2021. – vol. 16, iss. 3. – e0249037. doi: 10.1371/journal.pone.0249037
52. He Y. Moving average based index for judging the peak of the COVID-19 epidemic [Text] / Y. He, X. Wang, H. He, J. Zhai, B. Wang // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – vol. 17, iss. 15. – 5288. doi: 10.3390/ijerph17155288
53. Syaharuddin Modify alpha value of EMA method and brown method: a data forecasting comparison of COVID-19 [Text] / Syaharuddin, H.R.P. Negara, M. Ibrahim, Ahmad, M. Zulfikiri, G. Primajati, V. Yustitia, S. Panggabean, R. Rohayu, N. Septyanun // AIP Conference Proceedings. – 2021. – vol. 2329, iss. 1. – 060016. doi: 10.1063/5.0042120
54. Buckingham-Jeffery E. Correcting for day of the week and public holiday effects: improving a national daily syndromic surveillance service for detecting public health threats [Text] / E. Buckingham-Jeffery, R. Morbey, T. House, A.J. Elliot, S. Harcourt, G.E. Smith // BMC Public Health, - 2017. – vol. 17. – 477. doi: 10.1186/s12889-017-4372-y
55. Steiner S.H. Detecting the start of an influenza outbreak using exponentially weighted moving average charts [Text] / S.H. Steiner, K. Grant, M. Coory, H.A. Kelly // BMC Medical

- Informatics and Decision Making. – 2010. – vol. 10. – 37.
doi: 10.1186/1472-6947-10-37
56. Dansana D. Global forecasting confirmed and fatal cases of COVID-19 outbreak using autoregressive integrated moving average model [Text] / D. Dansana, R. Kumar, J.D. Adhikari, M. Mohapatra, R. Sharma, I. Priyadarshini, D.N. Le // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – vol. 8. – 580327. doi: 10.3389/fpubh.2020.580327
57. He Z. Epidemiology and ARIMA model of positive-rate of influenza viruses among children in Wuhan, China: A nine-year retrospective study [Text] / Z. He, H. Tao // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – vol. 74. – pp. 61-70. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.003
58. Jerónimo-Martínez L.E. Forecasting acute respiratory infection cases in Southern Bogota: EARS vs. ARIMA and SARIMA [Text] / L.E. Jerónimo-Martínez, R.E. Menéndez-Mora, H. Bolívar // *2017 Congreso Internacional de Innovacion y Tendencias en Ingenieria (CONIITI)*. – 2017. – pp. 1-6. doi: 10.1109/CONIITI.2017.8273326.
59. Martinez E.Z. Predicting the number of cases of dengue infection in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil, using a SARIMA model [Text] / E.Z. Martinez, E.A. Silva // *Cadernos de Saude Publica*. – 2011. – vol. 27, iss. 9. – pp. 1809-18. doi: 10.1590/s0102-311x2011000900014
60. Lau K. SARIMA-modelled greater severity and mortality during the 2010/11 post-pandemic influenza season compared to the 2009 H1N1 pandemic in English hospitals [Text] / K. Lau, I. Dorigatti, M. Miraldo, K. Hauck // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – vol. 105. – pp. 161-171. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.070

61. Gao J. Time series analysis of cumulative incidences of typhoid and paratyphoid fevers in China using both Grey and SARIMA models [Text] / J. Gao, J. Li, M. Wang // PLoS One. – 2020. – vol. 15, iss. 10. – e0241217. doi: 10.1371/journal.pone.0241217
62. Britton T. Introduction to statistical inference for infectious diseases [Text] / T. Britton, F. Giardina // Journal de la Societe Francaise de Statistique. – 2016. – vol. 157, iss. 1. – pp. 53-70.
63. Riley S. Transmission dynamics if the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions [Text] / S. Riley et. al. // Science. – 2003. – vol. 300 (5627). – pp. 1961-1966. doi: 10.1126/science.1086478
64. Yu P.L.H. Statistical exploration from SARS [Text] / P.L.H. Yu, J.S.K. Chan, W.K. Fung // The American Statistician. – 2006. – vol. 60, no. 1. – pp. 81-91. doi: 10.1198/000313006X91421
65. Goldstein E. Predicting the Epidemic Sizes of Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B: A Statistical Method [Text] / E. Goldstein, S. Cobey, S. Takahashi, J. C. Miller, M. Lipsitch // PLoS Medicine. – 2011. – vol. 8, iss. 7. – e1001051. doi: 10.1371/journal.pmed.1001051
66. Dawood F.S. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study [Text] / F.S. Dawood et. al. // The Lancet. Infectious Diseases. – 2012. – vol. 12, iss. 9. – pp. 687-695. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4
67. Khaleque A. An empirical analysis of the Ebola outbreak in West Africa [Text] / A. Khaleque, P. Sen // Scientific Reports. – 2017. – vol. 7. – 42594. doi: 10.1038/srep42594

68. Ferguson N.M. The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions [Text] / N.M. Ferguson, C.A. Donnelly, R.M. Anderson // *Science*. – 2001. – vol. 292 (5519). – pp. 1155–1160. doi: 10.1126/science.1061020
69. Boschi T. Functional data analysis characterizes the shapes of the first COVID-19 epidemic wave in Italy [Text] / T. Boschi, J. Di Lorio, L. Testa, M.A. Cremona, F. Chiaromonte // *Scientific Reports*. – 2021. – vol. 11. – 17054. doi: 10.1038/s41598-021-95866-y
70. Salg G.A. A reporting and analysis framework for structured evaluation of COVID-19 clinical and imaging data [Text] / G.A. Salg, et. al. // *npj Digital Medicine*. – 2021. – vol. 4. – 69. doi: 10.1038/s41746-021-00439-y
71. Imai C. Time series regression model for infectious disease and weather [Text] / C. Imai, B. Armstrong, Z. Chalabi, P. Mangtani, M. Hasizume // *Environmental Research*. – 2015. – vol. 142. – pp. 319-327. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.040
72. Bakuli A. Effects of pathogen dependency in a multi-pathogen infectious disease system including population level heterogeneity – a simulation study [Text] / A. Bakuli, F. Klawonn, A. Karch, R. Mikolajczyk // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2017. – 14:26. – 17 p. doi: 10.1186/s12976-017-0072-7
73. Daniyal M. Predictive modeling of COVID-19 death cases in Pakistan [Text] / M. Daniyal, R.O. Ogundokun, K. Abid, M.D. Khan, O.E. Ogundokun // *Infectious Disease Modelling*. – 2020. – vol. 5. – pp. 897-904. doi: 10.1016/j.idm.2020.10.011
74. Mokhort H. Multiple linear regression model of Meningococcal disease in Ukraine: 1992-2015 [Text] /

- H. Mokhort // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2020. – vol. 2020. – ID 5105120. doi: 10.1155/2020/5105120
75. Mohammadi A. Machine Learning Model of COVID-19 Forecasting in Ukraine Based on the Linear Regression [Text] / A. Mohammadi, D. Chumachenko, T. Chumachenko // 2021 IEEE 12th International Conference on Electronics and Information Technologies (ELIT). – 2021. – pp. 149-153. doi: 10.1109/ELIT53502.2021.9501122.
76. Hong Z. Prediction of 2019-nCoV epidemic by linear regression [Text] / Z. Hong // ISAIMS 2020: Proceedings of the 2020 International Symposium on Artificial Intelligence in Medical Sciences. – 2020. – pp. 1-5. doi: 10.1145/3429889.3429890
77. Kartono A. Predicting of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemic Using Estimation of Parameters in the Logistic Growth Model [Text] / A. Kartono, S.T. Wahyudi, A.A. Setiawan, I. Sofian // Infectious Disease Reports. – 2021 – vol. 13. – pp. 465–485. doi: 10.3390/idr13020046
78. Kapusta D. Machine learning approach to COVID-19 epidemic process simulation using polynomial regression model [Text] / D. Kapusta, Mohammadi A., Chumachenko D. // CEUR Workshop Proceedings. – 2021. – vol. 3003. – pp. 83-91.
79. Saqib M. Forecasting COVID-19 outbreak progression using hybrid polynomial-Bayesian ridge regression model [Text] / M. Saqib // Applied Intelligence. – 2021. – vol. 51. – pp. 2703–2713. doi: 10.1007/s10489-020-01942-7
80. Chen Y. The utility of LASSO-based models for real time forecasts of endemic infectious diseases: A cross country comparison [Text] / Y. Chen, C. W. Chu, M. I. C. Chen,

- A. R. Cook // Journal of Biomedical Informatics. – 2018. – vol. 81. – pp. 16-30. doi: 10.1016/j.jbi.2018.02.014
81. Jin M. Classification of asymptotic behavior in a stochastic SEIR epidemic model [Text] / M. Jin, Y. Lin // Applied Mathematics Letters. – 2021. – vol. 118. – 107184. doi: 10.1016/j.aml.2021.107184
82. Polyakov P. Classification of Spatiotemporal Data for Epidemic Alert Systems: Monitoring Influenza-Like Illness in France [Text] / P. Polyakov, C. Souty, P.Y. Böelle, R. Breban // American Journal of Epidemiology. – 2019. – vol. 188, iss. 4. – pp. 724–733. doi: 10.1093/aje/kwy254
83. Alessa A. Preliminary flu outbreak prediction using Twitter posts classification and linear regression with historical Centers for Disease Control and Prevention Reports: prediction framework study [Text] / A. Alessa, M. Faezipour // JMIR Public Health and Surveillance. – 2019. – vol. 5, No 2. – e12383. doi: 10.2196/12383
84. Yang X. Classification and regression tree model study on correlation between influenza epidemic and meteorological factors in different areas of Gansu, 2010 to 2016 [Text] / X. Yang, D. Liu, J. He, F. Gou, H. Liu, Y. Zheng, K. Wei, Y. Cheng, X. Liu // Disease Surveillance. – 2019. – vol. 34, iss. 5. – pp. 440-445. doi: 10.3784/j.issn.1003-9961.2019.05.015
85. Li F. A Bayesian classification model for discriminating common infectious diseases in Zhejiang province, China [Text] / F. Li, Y. Shen, D. Lv, J. Lin, B. Liu, F. He, Z. Wang // Medicine. – 2020 – vol. 99, iss. 8. – e19218. doi: 10.1097/MD.00000000000019218
86. Базілевич К.О. Виділення зон розповсюдження захворюваності на коронавірус COVID-19 на основі

- методів кластерного аналізу [Текст] / К.О. Базілевич, Меняйлов Є.С., Чумаченко Д.І. // Сучасний стан наукових досліджень та технологій в промисловості. – 2021. – № 1 (15). – С. 5–13. doi: 10.30837/ITSSI.2021.15.005
87. Jung S. Cluster-based analysis of infectious disease occurrences using tensor decomposition: a case study of South Korea [Text] / S. Jung, J. Moon, E. Hwang // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – vol. 17. – 4872. doi: 10.3390/ijerph17134872
88. Hamid J.S. Cluster analysis for identifying sub-groups and selecting potential discriminatory variables in human encephalitis [Text] / J.S. Hamid, C. Meaney, N.S. Crowcroft, J. Granerod, J. Beyene // BMC Infectious Diseases. – 2010. – vol. 10. – 364. doi: 10.1186/1471-2334-10-364
89. Mehta S.R. Phylogenetic cluster analysis: persons with undiagnosed infection drive Human Immunodeficiency Virus transmission in a population with high levels of virologic suppression [Text] / S. R. Mehta, S. J. Little // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – vol. 72, iss. 12. – pp. 2184–2186. doi: 10.1093/cid/ciaa401
90. Ismayilova R. Patterns of Brucellosis infection symptoms in Azerbaijan: a latent class cluster analysis [Text] / R. Ismayilova, E. Nasirova, C. Hanou, R.G. Rivard, C.T. Bautista // Journal of Tropical Medicine. – 2014. – vol. 2014. – ID 593873. doi: 10.1155/2014/593873
91. Frasca M. Dimensionality reduction in epidemic spreading models [Text] / M. Frasca, A. Rizzo, L. Gallo, L. Fortuna, M. Porfiri // EPL Europhysics Letters. – 2015. – vol. 111, iss. 6. – 68006. doi: 10.1209/0295-5075/111/68006
92. Tu C. Dimensionality reduction of complex dynamical systems [Text] / C. Tu, P. D’Odorico, S. Suweis // iScience. –

2021. – vol. 24, iss. 1. – 101912.
doi: 10.1016/j.isci.2020.101912
93. Abellana D.P. Modelling the interdependent relationships among epidemic antecedents using fuzzy multiple attribute decision making approaches [Text] / D.P. Abellana // *Open Computer Science*. – 2021. – vol. 11, no. 1. – pp. 305-329.
doi: 10.1515/comp-2020-0213
94. Yao Z. Application of the multifactor dimensionality reduction method in evaluation of the roles of multiple genes/enzymes in multidrug-resistant acquisition in *Pseudomonas aeruginosa* strains [Text] / Z. Yao, Y. Peng, J. Bi, C. Xie, X. Chen, Y. Ki, X. Ye, J. Zhou // *Epidemiology and Infection*. – 2015. – vol. 144, iss. 4. – pp. 856-863.
doi: 10.1017/S0950268815001788
95. Chumachenko D. On-Line Data Processing, Simulation and Forecasting of the Coronavirus Disease (COVID-19) Propagation in Ukraine Based on Machine Learning Approach [Text] / D. Chumachenko, T. Chumachenko, I. Meniailov, P. Pyrohov, I. Kuzin, R. Rodyna // *Communications in Computer and Information Sciences*. – 2020. – vol. 1158. – pp. 372-382. doi: 10.1007/978-3-030-61656-4_25
96. Jombart T. Real-time monitoring of COVID-19 dynamics using automated trend fitting and anomaly detection [Text] / T. Jombart // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. – 2021. – vol. 376, iss. 1829. – 20200266.
doi: 10.1098/rstb.2020.0266
97. Homayouni H. Anomaly Detection in COVID-19 Time-Series Data [Text] / H. Homayouni, I. Ray, S. Ghosh, S. Gondalia, M. G. Kahn // *SN Computer Science*. – 2021. – vol. 2. – 279. doi: 10.1007/s42979-021-00658-w

98. Chowell G. Real-time forecasting of epidemic trajectories using computational dynamic ensembles [Text] / G. Chowell, R. Luo, K. Sun, K. Roosa, A. Tariq, C. Viboud // *Epidemics*. – 2020. – vol. 30. – 100379. doi: 10.1016/j.epidem.2019.100379
99. Marzouk M. Deep learning model for forecasting COVID-19 outbreak in Egypt [Text] / M. Marzouk, N. Elshaboury, A. Abdel-Latif, S. Azab // *Process Safety and Environmental Protection*. – 2021. – vol. 153. – pp. 363-375. doi: 10.1016/j.psep.2021.07.034
100. Nikparvar B. Spatio-temporal prediction of the COVID-19 pandemic in US counties: modeling with a deep LSTM neural network [Text] / B. Nikparvar, M.M. Rahman, F. Hatami, J.C. Thill // *Scientific Reports*. – 2021. – vol. 11. – 21715. doi: 10.1038/s41598-021-01119-3
101. Alessa A. A review of influenza detection and prediction through social networking sites [Text] / A. Alessa, M. Faezipour // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2018. – vol. 15. – 2. doi: 10.1186/s12976-017-0074-5
102. Wong A. Quantification of Sepsis model alerts in 24 US hospitals before and during the COVID-19 pandemic [Text] / A. Wong, J. Cao, P. G. Lyons, S. Dutta, V. J. Major, E. Otles, K. Singh // *JAMA Network Open*. – 2021. – vol. 4, iss. 11. – e2135296. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35286
103. Rustam F. A performance comparison of supervised machine learning models for Covid-19 tweets sentiment analysis [Text] / F. Rustam, M. Khalid, W. Aslam, V. Rupapara, A. Mehmood, G.S. Choi // *PLoS ONE*. – 2021. – vol. 16, iss. 2. – e0245909. doi: 10.1371/journal.pone.0245909
104. Amara A. Multilingual topic modeling for tracking COVID-19 trends based on Facebook data analysis [Text] / A. Amara, M.A.H. Taieb, M.B. Aouicha // *Applied*

- Intelligence. – 2021. – vol. 51. – pp.3052-3073.
doi: 10.1007/s10489-020-02033-3
105. Prasanth S. Forecasting spread of COVID-19 using Google Trends: a hybrid GWO-deep learning approach [Text] / S. Prasanth, U. Singh, A. Kumar, V.A. Tikkiwal, P. H. J. Chong // *Chaos Solutions Fractals*. – 2021. – vol. 142. – 110336. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110336
106. Bengtsson L. Using Mobile Phone Data to Predict the Spatial Spread of Cholera [Text] / L. Bengtsson, J. Gaudart, X. Lu, S. Moore, E. Wetter, K. Sallah, S. Rebaudet, R. Piarroux // *Scientific Reports*. – 2015. – vol. 5. – 8923. doi: 10.1038/srep08923
107. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. International World Health Organization. ISBN 978 92 4 156516 5 World Health Organization. – 2015. – 255 p.
108. Lin B. What is the global prevalence of viral gastroenteritis? [Text] / B. Lin // *Medscape*. – 2018.
109. Grytdal S.P. Incidence of Norovirus and other viral pathogens that cause acute Gastroenteritis (AGE) among Kaiser permanente member populations in the United States, 2012-2013 [Text] / S.P. Grytdal, E. DeBess, L.E. Lee, D. Blythe, P. Ryan, C. Biggs, M. Cameron, M. Schmidt, U.D. Parashar, A.J. Hall // *PLoS One*. – vol. 11, iss. 4. – 2016. – e0148395. doi: 10.1371/journal.pone.0148395. eCollection 2016
110. Burke R.M. Norovirus and Other Viral Causes of Medically Attended Acute Gastroenteritis Across the Age Spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States [Text] / R.M. Burke, C.P. Mattison, Z. Marsh, K. Shioda, J. Donald, S.B. Salas,

- A.L. Naleway, C. Biggs, M.A. Schmidt, A.J. Hall // *Clinical Infectious Diseases*. – vol. 73, iss. 4. – 2021. – pp. e913-e920. doi: 10.1093/cid/ciab033
111. Clark A. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements [Text] / A. Clark, R. Black, J. Tate, A. Roose, K. Kotloff, et. al. // *PLoS One*. – vol. 12, iss. 9. – 2017. – e0183392. doi: 10.1371/journal.pone.0183392
112. Salami A. Prevalence, risk factors and seasonal variations of different Enteropathogens in Lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis [Text] / A. Salami, H. Fakhri, M. Chakkour, L. Salloum, H.F. Bahmad, G. Ghsein // *BMC Pediatrics*. – vol. 19, iss. 1. – 2019. – 137. doi: 10.1186/s12887-019-1513-8
113. Wang H. Time-series analysis of tuberculosis from 2005 to 2017 in China [Text] / H. Wang, C. W. Tian, W. M. Wang, X. M. Luo // *Epidemiology and Infection*. – 2018. – vol. 146, iss. 8. – pp. 935-939. doi: 10.1017/S0950268818001115
114. Zhou L. Time series model for forecasting the number of new admission inpatients [Text] / L. Zhou // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. – 2018. – vol. 18. – pp. 18-39. doi: 10.1186/s12911-018-0616-8
115. Ngo L. Application of exponential smoothing for nosocomial infection surveillance [Text] / L. Ngo, I. B. Tager, D. Hadley // *American Journal of Epidemiology*. – 1996. – vol. 143, iss. 6. – pp. 637-47. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008794
116. Kapusta D. Holt's linear model of COVID-19 morbidity forecasting in Ukraine [Text] / D. Kapusta, S. Krivtsov,

- D. Chumachenko // CEUR Workshop Proceedings. – 2021. – vol. 2817. – pp. 16-25.
117. Yonar H. Modeling and forecasting for the number of cases of the COVID-19 pandemic with the curve estimation models, the Box-Jenkins and exponential smoothing methods [Text] / H. Yonar, A. Yonar, M. A. Tekindal, M. Tekindal // Eurasian Journal of Medicine and Oncology. – 2020. – vol. 4, iss. 2. – pp. 160-165. doi: 10.14744/ejmo.2020.28273
118. Li X. Comparison and Analysis Between Holt Exponential Smoothing and Brown Exponential Smoothing Used for Freight Turnover Forecasts [Text] / X. Li // 2013 Third International Conference on Intelligent System Design and Engineering Applications. – 2013. – pp. 453-456. doi: 10.1109/ISDEA.2012.112.
119. Doucette L. Quantitative Methods and Inferential Statistics: Capacity and Development for Librarians [Text] / L. Doucette // Evidence Based Library and Information Practice. – 2017. – vol. 12, iss. 2. – pp. 53-58. doi: 10.18438/B82940
120. Alajbeg D. Proce distance to moving avegares and subsequent returns [Text] / D. Alajbeg, Z. Bubas, D. Vasic // International Journal of Economics, Commerce and Management. – 2017. – vol. 5, iss. 12. – pp. 33-47.
121. Siregar B. Comparison of Exponential Smoothing Methods in Forecasting Palm Oil Real Production [Text] / B. Siregar, I.A. Butar-Butar, R.F. Rahmat, U. Andayani, F. Fahmi // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – vol. 801. – 012004. doi: 10.1088/1742-6596/801/1/012004
122. Sokolov O.Yu. Methods of analysis of time series in tasks on infectious diseases epidemics outbreaks tasks [Text] / O. Yu. Sokolov, O.S. Radivonenko, T.V. Korchak //

- Radioelectronic and computer systems. – 2007. – vol. 2, iss. 21.
– pp. 36 – 40.
123. Laouafi A. Online electricity demand forecasting based on an effective forecast combination methodology [Text] / A. Laouafri, M. Mordjaoui, S. Haddad, T. E. Doukelia, A. Ganouche // *Electric Power Systems Research*. – 2017. – vol. 148. – pp. 35-47. doi: 10.1016/j.epsr.2017.03.016
124. Polyvianna Yu. Computer aided system of time series analysis methods for forecasting the epidemics outbreaks [Text] / Yu. Polyvianna, D. Chumachenko, T. Chumachenko // *2019 15th International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems (CADSM)*. – 2019. – pp. 7.1-7.4. doi: 10.1109/CADSM.2019.8779344
125. Баліцький В.В. Моделювання епідемічного процесу при іксодовому кліщовому бореліозі [Текст] / В. В. Баліцький, П. Є. Пілецький, Д. І. Чумаченко, М. Ф. Сухорукова, Т. О. Сухорукова // *Втілення ідей М. М. Соловійова в збереження популяційного здоров'я нації : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 130-річчю з дня 203 народження професора М. М. Соловійова, засновника та першого завідувача кафедри епідеміології ХНМУ (17 травня 2016 року, м. Харків)*. – Харків, 2016. – С. 116–119.
126. Eisen R. The Blacklegged Tick, *Ixodes scapularis*: An Increasing Public Health Concern [Text] / R. Eisen, L. Eisen // *Trends In Parasitology*. – 2018. – vol. 34, iss. 4. – pp. 295-309. doi: 10.1016/j.pt.2017.12.006
127. Sprong H. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases [Text] / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra, A. Nijhof, S. Knorr, M. Baarsma, J. Hovius //

- Parasites & Vectors. – 2018. – vol. 11, iss. 1.
doi: 10.1186/s13071-018-2744-5
128. Jutras B. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis [Text] / B. Jutras, R. Lochhead, Z. Kloos, J. Biboy, K. Strle, C. J. Booth, S. K. Govers, J. Gray, P. Schumann, W. Vollmer, L. K. Bockenstedt, A. C. Steere, C. J. Wagner // *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. – 2019. – vol. 116, iss. 27. – pp. 13498-13507. doi: 10.1073/pnas.1904170116
129. World Health Organization, *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition* [Electronic resource]. World Health Organization. – 2016. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
130. Ben I. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* and Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and Tick-Borne Encephalitis Virus in Western Ukraine [Text] / I. Ben, I. Lozynskiy // *Vector-Borne And Zoonotic Diseases*. – 2019. – vol. 19, iss. 11. – pp. 793-801. doi: 10.1089/vbz.2019.2450
131. Best S. Investigation of the performance of serological assays used for Lyme disease testing in Australia [Text] / S. Best, M. Tschaepé, K. Wilson // *PLoS ONE*. – 2019. – vol. 14, iss. 4. – e0214402. doi: 10.1371/journal.pone.0214402
132. Shapiro E. Lyme Disease in 2018 [Text] / E. Shapiro, G. Wormser // *Journal of American Medical Association*. – 2018. – vol. 320, iss. 7. – 635. doi: 10.1001/jama.2018.10974
133. Rogovskyy A. Upsurge of Lyme borreliosis in Ukraine: a 20-year survey [Text] / A. Rogovskyy, A. Biatov, M. Davis, S. Liu, I. Nebogatkin // *Journal Of Travel Medicine*. – 2020. – vol. 27, iss. 6. doi: 10.1093/jtm/taaa100

134. Porto T. C. A mathematical model of the ecology of Lyme disease [Text] / T. C. Porto // *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*. – 1999. – vol. 16, iss. 3. – pp. 261-96.
135. Kurtenback K. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis [Text] / K. Kurtenback, K. Hanincova, J. I. Tsao, G. Margos, D. Fish, N. H. Ogden // *Nature Reviews Microbiology*. – 2006. – vol. 4. – pp. 660-669. doi: 10.1038/nrmicro1475
136. Wang W. Spatial invasion threshold of Lyme disease [Text] / W. Wang, X. Q. Zhao // *SIAM Journal of Applied Mathematics*. – 2015. – vol. 75, iss. 3. – pp. 1142-1170. doi: 10.1137/140981769
137. Bisanzio D. Modeling the Spread of Vector-Borne Diseases on Bipartite Networks [Text] / D. Bisanzio, L. Bertolotti, L. Tomassone, G. Amore, C. Ragagli, A. Mannelli, M. Giacobini, P. Provero // *PLoS ONE*. – 2010. – vol. 5, iss. 11. – e13796. doi: 10.1371/journal.pone.0013796
138. Gaff H. LYMESIM 2.0: An Updated Simulation of Blacklegged Tick (Acari: Ixodidae) Population Dynamics and Enzootic Transmission of *Borrelia burgdorferi* (Spirochaetales: Spirochaetaceae) [Text] / H. Gaff, R. J. Eisen, L. Eisen, R. Nadolny, J. Bjork, A. J. Monaghan // *Journal of Medical Entomology*. – 2020. – vol. 57, iss. 3. – pp. 715–727. doi: 10.1093/jme/tjz252
139. Hart T.M. Host tropism determination by convergent evolution of immunological evasion in the Lyme disease system [Text] / T.M. Hart, A.P. Dupuis II, D.M. Tufts, A.M. Blom, S.R. Starkey, R.O.M. Rego, S. Ram, P. Kraiczy, L.D. Kramer, M.A. Diuk-Wasser, S.O. Kolokotronis, Y.P. Lin

- // PLoS Pathogenes. – 2021. – vol. 17, iss. 7. – e1009801.
doi: 10.1371/journal.ppat.1009801
140. Lou Y. Impact of biodiversity and seasonality on Lyme-pathogen transmission [Text] / Y. Lou, J. Wu, X. Wu // Theoretical Biology and Medical Modelling. – 2014. – vol. 11. – 50. doi: 10.1186/1742-4682-11-50
141. Belli A. Ticks infected via co-feeding transmission can transmit Lyme borreliosis to vertebrate hosts [Text] / A. Belli, A. Sarr, O. Rais, R.O.M. Rego, M.J. Voordouw // Scientific Reports. – 2017. – vol. 7. – 5006. doi: 10.1038/s41598-017-05231-1
142. Li S. Modelling the seasonality of Lyme disease risk and the potential impacts of a warming climate within the heterogeneous landscapes of Scotland [Text] / S. Li, L. Gilbert, P.A. Harrison, A. Rounsevell // Journal of the Royal Society Interface. – 2016. – vol. 13. – 20160140. doi: 10.1098/rsif.2016.0140
143. Zhang Y. A reaction-diffusion Lyme disease model with seasonality [Text] / Y. Zhang, X.Q. Zhao // SIAM Journal of Applied Mathematics. – 2013. – vol. 73, iss. 6. – pp. 2077-2099. doi: 10.1137/120875454
144. Imai C. Time series regression model for infectious disease and weather [Text] / C. Imai, B. Armstrong, Z. Chalabi, P. Mangtani, M. Hashizume // Environmental Research. – 2015. – vol. 142. – pp. 319-327. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.040
145. Dumic I. “Ticking Bomb”: the impact of climate change on the incidence of Lyme disease [Text] / I. Dumic, E. Severnini // Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. – 2018. – vol. 2018. – 5719081. doi: 10.1155/2018/5719081

146. Ogden N.H. Evidence for geographic variation in life-cycle processes affecting phenology of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) in the United States [Text] / N.H. Ogden, G. Pang, H.S. Ginsberg, G.J. Hickling, R.L. Burke, L. Beati, J.I. Tsao // *Journal of Medical Entomology*. – 2018. – vol. 55, iss. 6. – pp. 1386-1401. doi: 10.1093/jme/tjy104
147. Zhao G.P. Mapping ticks and tick-borne pathogens in China [Text] / G.P. Zhao, Y.X. Wang, Z.W. Fan, Y. Ji, M. Liu, W.H. Zhang, X.L. Li, S.X. Zhou, H. Li, S. Liang, W. Liu, Y. Yang, L.Q. Fang // *Nature Communications*. – 2021. – vol. 12. – 1075. doi: 10.1038/s41467-021-21375-1
148. Nguyen A. Modeling transmission dynamics of Lyme disease: multiple vectors, seasonality, and vector mobility [Text] / A. Nguyen, J. Mahaffy, N.K. Vaidya // *Infectious Disease Modelling*. – 2019. – vol. 4. – pp. 28-43. doi: 10.1016/j.idm.2019.03.001
149. Bobe J.R. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges [Text] / J.R. Bobe, B.L. Jutras, E.J. Horn // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – vol. 8. – 666554. doi: 10.3389/fmed.2021.666554
150. Chantarakasemchit O. Forex Rates Prediction on EUR/USD with Simple Moving Average Technique and Financial Factors [Text] / O. Chantarakasemchit, S. Nuchitprasitchai, Y. Nilsiam // 2020 17th International Conference on Electrical Engineering/Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology (ECTI-CON). – 2020. – pp. 771-774, doi: 10.1109/ECTI-CON49241.2020.9157907
151. Majowicz S.E. The Global Burden of Nontyphoidal *Salmonella* Gastroenteritis [Text] / S. E. Majowicz, J. Musto,

- E. Scallan, F. J. Angulo, M. Kirk, S. J. O'Brien, T. F. Jones, A. Fazil, R. M. Hoekstra // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – vol. 50, iss. 6. – pp. 882–889. doi: 10.1086/650733
152. Havelaar A.H. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010 [Text] / A. H. Havelaar, M. D. Kirk, P. R. Torgerson, H. J. Gibb, T. Hald, et. al. // *PLoS Medicine*. – 2015. – vol. 12, iss. 12. – e1001923. doi: 10.1371/journal.pmed.1001923
153. Kirk M.D. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis [Text] / M. D. Kirk, S. M. Pires, R. E. Black, M. Caipo, J. A. Crump, et al. // *PLoS Medicine*. – 2015. – vol. 12, iss. 12. – e1001921. doi: 10.1371/journal.pmed.1001921
154. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015 [Text] World Health Organization. – 2015. – 255 p.
155. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015 [Text] *EFSA Journal*. – 2016. – vol. 14, iss. 12 : 4634. – 231 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4634
156. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016 [Text]. *EFSA Journal*. – 2017. – vol. 15, iss. 12. – 5077. doi: 10.2903/j.efsa.2017.5077

157. Giannella R. A. Chapter 21 Salmonella [Text] / R.A. Gianella // Medical Microbiology. 4th edition. Baron S, editor. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. – 1996.
158. Bula-Rudas F.J. Salmonella infections in childhood [Text] / F. J. Bula-Rudas, M. H. Rathore, N. F. Maraqa // Advances in Pediatric. – 2015. – vol. 62, iss. 1. – pp. 29-58. doi: 10.1016/j.yapd.2015.04.005
159. Antunes P. Salmonellosis: the role of poultry meat [Text] / P. Antunes, J. Mourão, J. Campos, L. Peixe // Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease. – 2016. – vol. 22. – pp. 110–121. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.004
160. Barrow P.A. The long view: Salmonella – the last forty years [Text] / P. A. Barrow, M. A. Jones, A. L. Smith, P. Wigley // Avian Pathology. – 2012. – vol. 41, iss. 5. – pp. 413-420. doi: 10.1080/03079457.2012.718071
161. Crump J.A. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections [Text] / J.A. Crump, M. Sjolund-Karlsson, M. A. Gordon, C. M. Parry // Clinical Microbiol Reviews. – 2015. -vol. 28, iss. 4. – pp. 901–37. doi: 10.1128/CMR.00002-15
162. Hugas M. Controlling Salmonella along the food chain in the European Union – progress over the last ten years [Text] / M. Hugas, P.A. Beloeil // Euro Surveillance: European communicable disease bulletin. 2014. -vol. 19, iss. 19. – 20804. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.19.20804
163. Hoelzer K. Animal contact as a source of human nontyphoidal salmonellosis [Text] / K. Hoelzer, A. I. M. Switt,

- M. Wiedmann // *Veterinary Research*. – 2011. – vol. 42, no. 1. – pp. 1. doi: 10.1186/1297-9716-42-34
164. Sánchez-Vargas F.M. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention [Text] / F.M. Sánchez-Vargas, M.A. Abu-El-Haija, O.G. Gómez-Duarte // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – 2011. – vol. 9, iss. 6. – pp. 263-77. doi: 10.1016/j.tmaid.2011.11.001
165. Weigel R.M. Testing an ecological model for transmission of Salmonella enterica in swine production ecosystems using genotyping data [Text] / R. M. Weigel, D. Nucera, B. Qiao, B. Teferedegne, D. K. Suh, D.A. Barber, P. B. Bahnson, R. E. Isaacson, B. A. White // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2007. – vol. 81, N4. – pp. 274-289. doi: 10.1016/j.prevetmed.2007.04.020
166. Jones T.F. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype [Text] / T.F. Jones, L.A. Ingram, P.R. Cieslak, D.J. Vugia, M. Tobin-D'Angelo, S. Hurd, C. Medus, A. Cronquist, F.J. Angulo // *Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – vol. 198, iss. 1. – pp. 109-14. doi: 10.1086/588823.30.34.
167. Chai S.J. Salmonella enterica serotype Enteritidis: increasing incidence of domestically acquired infections [Text] / S.J. Chai, P.L. White, S.L. Lathrop, S.M. Solghan, C. Medus, B.M. McGlinchey, M. Tobin-D'Angelo, R. Marcus, B.E. Mahon // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. vol. 54, iss. suppl_5. – pp. S488–S497. doi: 10.1093/cid/cis231
168. Swartz M.N. Human Diseases Caused by Foodborne Pathogens of Animal Origin [Text] / M.N. Swartz // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – vol. 34, iss. Suppl_3. – pp. S111–S122. doi: 10.1086/340248

169. Parmley E.J. A Canadian application of one health: integration of Salmonella data from various Canadian surveillance programs (2005 – 2010) [Text] / E.J. Parmley, K. Pintar, S. Majowicz, B. Avery, A. Cock, C. Jockinen, V. Gannon, D.R. Lapen, E. Topp, T.A. Edge, M. Gilmour, F. Pollari, R. Reid-Smith, R. Irwin // *Foodborne pathogens and disease*. – 2013. – vol. 10, iss. 9. – pp. 747-56. doi: 10.1089/fpd.2012.1438.
170. Schikora A. Conservation of Salmonella infection mechanisms in plants and animals [Text] / A. Schikora, I. Virlogeux-Payant, E. Bueso, A. V. Garcia, T. Nilau, A. Charrier, S. Pelletier, P. Meanteau, M. Baccarini, P. Velge, H. Hirt // *PLoS ONE*. – 2011. – vol. 6, iss. 9. – e24112). doi: 10.1371/journal.pone.0024112
171. Silva C. One Health and food-borne disease: Salmonella transmission between humans, animals, and plants [Text] / C. Silva, E. Calva, S. Maloy // *Microbiology Spectrum*. – 2014. – vol. 2, iss. 1. – OH-0020-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.OH-0020-2013
172. Braden C.R. Salmonella enterica serotype Enteritidis and eggs: a national epidemic in the United States [Text] / C.R. Braden // *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2006. – vol. 43. – pp. 512-7. doi: 10.1086/505973
173. Sadkowska-Todys M. Salmonellosis in Poland in 2014 references [Text] / M. Sadkowska-Todys, M.P. Czarkowski // *Przegląd Epidemiologiczny*. – 2016. – vol. 70, iss. 3. – pp. 358-366.
174. Дронина А.М. Эпидемический процесс и этиологическая структура сальмонеллезов в Республике Беларусь [Текст] / А.М. Дронина, Г.Н. Чистенко,

- М.И. Бандацкая, И.В. Северинчик, В.В. Пашкович,
В.В. Запольская, Д.М. Голотик, Н.М. Бискина //
Медицинская панорама. – 2015. – № 9. – С. 37-42.
175. Wang, Y. Forecasting method of stock market volatility in time series data based on mixed model of ARIMA and XGBoost [Text] / Y. Wang, Y. Guo // China Communications. – 2020. – vol. 17, no. 3. – P. 205-221. doi: 10.23919/JCC.2020.03.017.
176. Ogino, Y. Forecasting Bowel Sound Occurrence Frequency by SARIMA Model [Text] / Y. Ogino, Y. Satoh, O. Sakata // 2019 23rd International Computer Science and Engineering Conference (ICSEC). – 2019. – P. 219-223, doi: 10.1109/ICSEC47112.2019.8974803.
177. Bogdanov S. Forecasting of salmonellosis epidemic process in Ukraine using autoregressive integrated moving average model [Text] / S. Bogdanov, Y. Polyvianna, T. Chumachenko, D. Chumachenko // Przegląd epidemiologiczny. – vol. 74, iss. 2. – 2020. – pp. 346-354. doi: 10.32394/pe.74.27
178. Chumachenko T. Development of ARIMA Model for Salmonellosis Epidemic Process Forecasting [Text] / T. Chumachenko, D. Chumachenko, Yu. Polyvianna, T. Karlova // Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium: Abstract Directory, Kyiv, Ukraine, 20–24 May 2019. – 2019. – pp. 140.
179. Богданов С.А. Использование модели ARIMA для анализа и прогнозирования заболеваемости сальмонеллезом в Харьковской области [Текст] / С.А. Богданов, Д.И. Чумаченко // II Міжнародна науково-практична конференція ІТ-професіоналів та аналітиків

- комп'ютерних систем «ProfIT Conference», Харків, 26 – 28 березня 2019. Матеріали. – 2019. – С. 44.
180. Zhang F. Spacecraft Equipment Health Condition Monitoring Based on Augmented Dickey-Fuller Test and Gaussian Mixture Model [Text] / F. Zhang, Y. Zhao, S. Zhang, W. Wu, C. Tan // 2021 IEEE International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA). – 2021. – pp. 1379-1384. doi: 10.1109/ICMA52036.2021.9512583.
181. Bozdogan H. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions [Text] / H. Bozdogan // Psychometrika. – vol. 52. – 1987. – pp. 345–370. doi: 10.1007/BF02294361
182. Weakliem D.L. A Critique of the Bayesian Information Criterion for Model Selection [Text] / D.L. Weakliem // Sociological Methods & Research. – vol. 27, iss. 3. – 1999. – pp. 359-397. doi: 10.1177/0049124199027003002
183. Norrby E. Paramyxoviridae: Measles Virus [Text] / E. Norrby // Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases Principles and Practice – 1988. – pp. 525-539. doi: 10.1007/978-1-4612-3900-0_27
184. Enders J.F. Measles virus: a summary of experiments concerned with isolation, properties, and behavior [Text] / J.F. Enders, T.C. Peebles? K. McCarthy, M. Milovanovic, A. Mitus, A. Holloway // American Journal of Public Health and the Nation's Health. – vol. 47, iss. 3. – 1957. – pp. 275-82. doi: 10.2105/ajph.47.3.275
185. Moss W.J. Measles [Text] / W.J. Moss // Lancet. – vol. 390, iss. 10111. – 2017. – pp. 2490-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0
186. Brem J. Koplik spots for the record: an illustrated historical note [Text] / J. Brem // Clinical Pediatrics. – vol. 11,

- iss. 3. – 1972. – pp. 161-163.
doi: 10.1177/000992287201100308
187. Fitzgerald T.L. Measles with a possible 23 day incubation period [Text] // T.L. Fitzgerald, D.N. Durrheim, T.D. Merritt, C. Birch, T. Tran // *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*. – vol. 36, iss. 3. – 2012. – E277-80.
188. Garenne M. Disease, population and virulence. Thoughts about measles mortality [Text] / M. Garenne, J. Glasser, R. Levins // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – vol. 740. – 1994. – pp. 297-302. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb19881.x
189. Viola M.V. Persistent measles virus infection in vitro and in man [Text] / M.V. Viola, C. Scott, P.D. Duffy // *Arthritis and Rheumatism*. – vol. 21 (5 Suppl). – 1978. – S47-51.
190. Sonoda S. Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children [Text] / S. Sonoda, T. Nakayama // *Journal of Medical Virology*. – vol. 65, iss. 2. – 2001. – pp. 381-7. doi: 10.1002/jmv.2045
191. Chen H.L. Measles re-emerges and recommendation of vaccination [Text] / H.L. Chen, R.B. Tang // *Journal of the Chinese Medical Association*. – vol. 83, iss. 1. – 2020. – pp. 5-7. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000210
192. Ferren M. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics [Text] / M. Ferren, B. Horvat, C. Mathieu // *Viruses*. – vol. 11, iss. 11. – 2019. – 1017. doi: 10.3390/v11111017
193. Garg R.K. Subacute sclerosing panencephalitis [Text] / R.K. Garg, A. Mahadevan, H.S. Malhotra, I. Rizvi, N. Kumar, R. Uniyal // *Reviews in Medical Virology*. – vol. 29, iss. 5. – 2019. – e2058. doi: 10.1002/rmv.2058

194. Lange A. Reconstruction of disease transmission rates: Applications to measles, dengue, and influenza [Text] / A. Lange // *Journal of Theoretical Biology.* – vol. 400. – 2016. – pp. 138-53. doi: 10.1016/j.jtbi.2016.04.017
195. Lemos D.R. Measles epidemic in Brazil in the post-elimination period: Coordinated response and containment strategies [Text] / D.R. Lemos, A.R. Franco, M.L. de Sá Roriz, A.K. Carneiro, M.H. de Oliveira Garcia, F.L. de Souza, R. Duron Andino, L.P. de Góes Cavalcanti // *Vaccine.* – vol. 35, iss. 13. – 2017. – pp. 1721-1728. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.023
196. Holzmann H. Eradication of measles: remaining challenges [Text] / H. Holzmann, H. Hengel, M. Tenbusch, H.W. Doerr // *Medical Microbiology and Immunology.* – vol. 205, iss. 3. – 2016. – pp. 201-8. doi: 10.1007/s00430-016-0451-4
197. Chumachenko T. Effect of the Ukrainian Crisis on the Current Measles Situation and ways of Improving Surveillance [Text] / T. Chumachenko, D. Chumachenko, T. Karlova // *Online Journal of Public Health Informatics.* – vol. 7, №1. – 2015. – e188. doi: 10.5210/ojphi.v7i1.5944
198. Grzybowski A. Vaccination refusal. Autonomy and permitted coercion [Text] / A. Grzybowski, R.K. Patryn, J. Sak, A. Zagaja // *Pathogens and Global Health.* – vol. 111, iss. 4. – 2017. – pp. 200-205. doi: 10.1080/20477724.2017
199. Croce E. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports [Text] / E. Croce, C. Hatz, E.F. Jonker, L.G. Visser, V.K. Jaeger,

- S. Bühler // *Vaccine*. – vol. 35, iss. 9. – 2017. – pp. 1216-1226.
doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.048
200. Rix B.A. Immunity from diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps and rubella among adults in Lithuania [Text] / B. A. Rix, A. Zhobakas, C.H. Wachmann, V. Bakasenas, T. Rønne // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – vol. 26, iss. 4. – 1994. – pp. 459-67.
doi: 10.3109/00365549409008620
201. Барабаш М.А. Влияние массовой вакцинации на эпидемический процесс при кори в Молдавской ССР [Текст] / М.А. Барабаш, П.И. Яровой // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – № 48 (3). – 1971. – С. 107-10.
202. Kulkarni R.D. Global eradication of measles: Are we poised? [Text] / R.D. Kulkarni, G.S. Ajantha, A.R. Kiran, K.R. Pravinchandra // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – vol. 35, iss. 1. – 2017. – pp. 10-16.
doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_233
203. Hayman D.T.S. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world [Text] / *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – vol. 15, iss. 1. – 2019. – pp. 28-33.
doi: 10.1080/21645515.2018.1517074
204. Chumachenko D. Application of statistical simulation for measles epidemic process forecasting [Text] / D. Chumachenko, A. Turiy, A. Chukhray // 2019 IEEE 2nd Ukraine Conference on Electrical and Computer Engineering, UKRCON 2019 – Proceedings. – Lviv, 2019 – pp. 1086-1090.
doi: 10.1109/UKRCON.2019.8879897
205. Turiy A. The use of statistical methods for modeling of measles epidemic process [Text] / A. Turiy, D. Chumachenko // II Міжнародна науково-практична конференція IT-

- професіоналів та аналітиків комп'ютерних систем «ProfIT Conference», Харків, 26 – 28 березня 2019. Матеріали. – 2019. – С. 41-42.
206. Turiy A.N. Use of autoregressive integrated moving average model in epidemic process of measles forecasting [Text] / A.N. Turiy, D.I. Chumachenko // Problems of Biology and Medicine, №2.1 (101). Матеріали 72-й науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих учених з міжнародним участям «Актуальні проблеми сучасної медицини» (11 – 12 травня 2018, Самарканд, Узбекистан). – Узбекистан: Самарканд, 2018. – С. 193.
207. Turiy A.N. Application of statistical methods in forecasting of measles morbidity [Text] / A.N. Turiy, D.I. Chumachenko // Medical science: new opportunities: матеріали XIII науково-практичної конференції молодих учених і студентів з міжнародним участям (27 квітня 2018, Душанбе, Таджикистан). Том 2. – Таджикистан: Душанбе, 2018 – С.128.
208. Chumachenko T. Monitoring of influenza and acute respiratory viral infections morbidity and simulation of its spreading [Text] / T. Chumachenko, O. Sokolov, D. Chumachenko // 59th ASTMН annual meeting, November 3-7, 2010, Atlanta, Georgia. – Atlanta, Georgia, 2010. – pp. 34.
209. WHO Informal consultation on surveillance of respiratory syncytial virus on the WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) platform [Electronic resource] / Weekly epidemiological report. – 2016. – № 1. – pp. 1-12.
210. Influenza Activity – United States, 2014-15 Season and Composition of the 2015-16 Influenza Vaccine [Electronic

- resource] / CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2015. – Vol. 64, № 21. – pp. 583–590.
211. Trends in Pneumonia and Influenza Morbidity and Mortality [Text] / American Lung Association. – 2015. – 16 p.
212. ВОЗ. Оценка степени тяжести пандемии гриппа [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swine_flu_assess_20090511/ru/index.htm
213. Чумаченко Д.И. Математические модели прогнозирования динамики заболеваемости ОРВИ и гриппом на территории Украины [Текст] / Д.И. Чумаченко, А.А. Соколов, Д.Г. Бондарева, А.Ю. Соколов // Материалы XXIX Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Х., 2008. – С.309 – 310.
214. Черкасский Б.Л. SARS и птичий грипп: сравнительный эпидемиологический анализ [Текст] / Б.Л. Черкасский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – №2. – 2007. – С. 4 – 7.
215. Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: предположения и факты [Текст] / Ю.З. Гендон // Журнал микробиологии – №5. – 2008. – С. 109-118.
216. Чумаченко Д.И. Математическое моделирование распространения заболеваемости гриппом в условиях вакцинации групп риска [Текст] / Д.И. Чумаченко // Міжнародна науково-технічна конференція “Інтегровані комп’ютерні технології в машинобудуванні ІКТМ-2008”: Тези доповідей. Том 2. – Харків: Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського “Харківський авіаційний інститут”, 2008. – С.127 – 128.

217. Міроненко А.П. Підсумки епідемічного сезону грипу 2006 – 2007 рр. в Україні: здобутки і втрати [Текст] / А.П. Міроненко, Г.С. Хмельницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – №7. – 2007.
218. Наказ МОЗ України №30 від 03.02.1998 «Про заходи з профілактики та боротьби з грипом та гострими респіраторними інфекціями в Україні»
219. Чумаченко Т.А. Совершенствование системы эпидемиологического надзора за ОРВИ и гриппом в Харькове на основе информационных технологий [Текст] / Т.А. Чумаченко, Л.А. Клещар, А.В. Советникова, О.С. Радивоненко // Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. мат. 9-ой итоговой регион. научно-практ. конф./ Харківська обласна СЕС. – Харьков, 2006. – Ч.2. – С. 47 – 50.
220. Аронова М.М. Епідеміологія грипу і ГРІ в Україні та удосконалення моніторингу за епідеміями грипу [Текст] / М.М. Аронова // Автореферат дисертації кандидата медичних наук. – Київ, 2005. – 20 с.
221. Міроненко А.П. Епідеміологічні аспекти грипу [Текст] / А.П. Міроненко // Журнал практикуючого лікаря. – №5. – 2000. – С.7 – 10.
222. Фролов А.Ф. Концепция борьбы с инфекциями на современном этапе [Текст] / А.Ф. Фролов //Анали Мечниковського Інституту, 2005. – №1. – С.1-5.
223. Чумаченко Д.И. Использование информационных технологий при прогнозировании эпидемий гриппа [Текст] / Д.И. Чумаченко, Д.Г. Бондарева, А.А. Соколов // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрави. –№2 (61). – 2008. – С. 254 – 255.

224. Карлова Т.О. Порівняльна характеристика епідемічних сезонів грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій 2017-2018 та 2018-2019 років в Харківській області [Текст] / Т.О. Карлова, Т.О. Чумаченко, К.В. Торянік, Н.В. Зверева // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського: матеріали науково-практичної конференції, Харків, 12 лютого 2020 р. – Харків, 2020. – С. 103–104.
225. Чумаченко Д.І. Методика оцінки епідемічних ситуацій та прогнозування розвитку захворюваності на грип та ГРВІ [Текст] / Д.І. Чумаченко, Д.Г. Бондарева, О.О. Соколов // Радіоелектронні і комп'ютерні системи. – №2(21). – 2007. – С. 111-115.
226. Yarovaya O.V. Programming and numerical methods. Part 2: Numerical methods using MatLab and Mathcad: guidance manual for laboratory works [Text] / O.V. Yarovaya, D.I. Chumachenko. – Kharkiv: National Aerospace University «KhAI», 2017. – 92 p.
227. Rvachev L.A. A mathematical model for the global spread of influenza [Text] / L.A. Rvachev, I.M. Longini Jr. // Mathematical Biosciences. – vol. 75, iss. 1. – 1985 – P. 3-22. doi: 10.1016/0025-5564(85)90064-1
228. Edlund S. Comparing three basic models for seasonal influenza [Text] / S. Edlund, J. Kaufman, J. Lessler, J. Douglas, M. Bromberg, Z. Kaufman, R. Bassal, G. Chodick, R. Marom, V. Shalev, Y. Mesika, R. Ram, A. Leventhal // Epidemics. – vol. 3, iss. 3-4. – 2011 – pp. 135-142. doi: 10.1016/j.epidem.2011.04.002
229. Levy N. Modeling influenza-like illnesses through composite compartmental models [Text] / N. Levy, M. Lv, E.

- Yom-Tov // *Physica A: Statistical Mechanical and its Applications*. – vol. 494. – 2018. – pp. 288-293.
doi: 10.1016/j.physa.2017.12.052
230. Fudolig M. The local stability of a modified multi-strain SIR model for emerging viral strains [Text] / M. Fudolig, R. Howard // *PLoS ONE*. – vol. 15, iss. 12. – 2020. – e0243408.
doi: 10.1371/journal.pone.0243408
231. Kanyiri C.W. Mathematical Analysis of Influenza A Dynamics in the Emergence of Drug Resistance [Text] / C.W. Kanyiri, M. Kimathi, L. Livingstone // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – vol. 2018. – 2018. – ID 2434560. doi: 10.1155/2018/2434560
232. Roosa K. Assessing parameter identifiability in compartmental dynamic models using a computational approach: application to infectious disease transmission models [Text] / K. Roosa, G. Chowell // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – vol. 16. – 2019. – 1.
doi: 10.1186/s12976-018-0097-6
233. Caini S. Important changes in the timing of influenza epidemics in the WHO European Region over the past 20 years: virological surveillance 1996 to 2016 [Text] / S. Caini, F. Schellevis, S.C. El-Guerche, J. Paget // *Euro Surveillance*. – vol. 23, iss. 1. – 2018. – pii: 17-00302. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.1.17-00302
234. Steiner S.H. Detecting the start of an influenza outbreak using exponentially weighted moving average charts [Text] / S.H. Steiner, K. Grant, M. Coory, H.A. Kelly // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. –vol. 10. – 2010. – 37.
doi: 10.1186/1472-6947-10-37
235. Solgi M. Timely detection of influenza out-breaks in Iran: evaluation the performance of the exponentially weighted

- moving average [Text] / M. Solgi, M. Karami, J. Poorolajal // Journal of Infection and Public Health. – vol. 11, iss. 3. – 2018. – pp. 389-392. doi: 10.1016/j.jiph.2017.09.011
236. Choi S.B. Forecasting type-specific seasonal influenza after 26 weeks in the United States using influenza activities in other countries [Text] / S.B. Choi, J. Kim, I. Ahn // PLoS ONE. – vol. 14, iss. 11. – 2019. – e0220423. doi: 10.1371/journal.pone.0220423
237. He Z. Epidemiology and ARIMA model of positive-rate of influenza viruses among children in Wuhan, China: a nine-year retrospective study [Text] / Z. He, H. Tao // International Journal of Infectious Diseases. – vol. 74. – 2018. – pp. 61-70. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.003
238. Zhu G. Forecasting influenza based on autoregressive moving average and holt-winters exponential smoothing models [Text] / G. Zhu, L. Li, Y. Zheng, X. Zhang, H. Zou // Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics. – vol. 25, iss. 1. – 2021 – pp. 138-144. doi: 10.20965/JACIII.2021.P0138
239. Ogino Y. Forecasting Bowel Sound Occurrence Frequency by SARIMA Model [Text] / Y. Ogino, Y. Satoh, O. Sakata // 2019 23rd International Computer Science and Engineering Conference (ICSEC). – 2019. – pp. 219-223. doi: 10.1109/ICSEC47112.2019.8974803.
240. Chumachenko D. Simulation and forecasting of the influenza epidemic process using seasonal autoregressive integrated moving average model [Text] / D. Chumachenko, I. Meniailov, A. Hrimov, V. Lopatka, O. Moroz, O. Tolstoluzka // Radioelectronic and computer systems. – no. 4 (100). – 2021. doi: 10.32620/reks.2021.4.00

241. Tayeb, H.F. Time Series Database Preprocessing for Data Mining Using Python [Text] / H.F. Tayeb, M. Karabatak, C. Varol // 2020 8th International Symposium on Digital Forensics and Security (ISDFS). – 2020. – pp. 1-4. doi: 10.1109/ISDFS49300.2020.9116260
242. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №68480 від 07.11.2016. Комп'ютерна програма «Мультиагентная модель динамики заболеваемости гриппом и ОРВИ «InfluenzaSim»» / Чумаченко Д.І.
243. Chumachenko D. Fuzzy recurrent mappings in multiagent simulation of population dynamics systems [Text] / D. Chumachenko, O. Sokolov, S. Yakovlev // International Journal of Computing. – vol. 19, iss. 2. – 2020. – pp. 290-297. doi: 10.47839/ijc.19.2.1773
244. Sklar E. Software Review: NetLogo, a multi-agent simulation environment [Text] / E. Sklar // Artificial life. – vol. 13, №2. – 2007. – pp. 303–311. doi: 10.1162/artl.2007.13.3.303
245. Sokolov O.O. Calculation of Epidemic Thresholds and their Application in Estimation of Epidemic Situations of Morbidity by Influenza [Text] / O.O. Sokolov, D.I. Chumachenko, D.G. Bondareva // IV Науково – технічна конференція молоді та студентства «Сучасні проблеми ракетно – космічної техніки і технології». Харків. 15.05.2007 р.: Тези доповідей. – Харків: Національний аерокосмічний університет «Харківський авіаційний інститут», 2007. – С. 95-96.
246. Chumachenko D. On agent-based approach to influenza and acute respiratory virus infection simulation [Text] / D. Chumachenko, V. Dobriak, M. Mazorchuk, I. Meniailov, K. Bazilevych // 2018 14th International Conference on

- Advanced Trends in Radioelectronics, Telecommunications and Computer Engineering (TCSET), Lviv-Slavske, Ukraine. – 2018. – pp. 192-195. doi: 10.1109/TCSET.2018.8336184
247. Доклад ЮНЭЙДС о Глобальной эпидемии СПИДа (2012). – ЮНЭЙДС, 2012. – 96 с.
248. Simonetti F.R. Review: Influence of ART on HIV genetics [Text] / F.R. Simonetti, M.F. Kearney // Current opinion in HIV and AIDS. – vol. 10, iss. 1. – 2015. – pp. 49-54. doi: 10.1097/COH.0000000000000120
249. Global AIDS Monitoring 2018: Ukraine Summary [Text] UNAIDS report. – 2019. – 11 p.
250. Holt E. Conflict in Ukraine and a ticking bomb of HIV [Text] / E. Holt // The Lancet HIV. – vol. 5, iss. 6. – 2018. – pp. e273-e274. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30106-1
251. Hill A.L. Insight into treatment of HIV infection from viral dynamics models [Text] / A.L. Hill, D.I.S. Rosenbloom, M.A. Nowak, R.F. Siliciano // Immunological Reviews. – vol. 285, iss. 1. – 2018. – pp. 9-25. doi: 10.1111/imr.12698
252. Yu F. Evolution of HIV-1 Quasispecies within One Couple: a Follow-up Study based on Next-Generation Sequencing [Text] / F. Yu, Y. Wen, J. Wang, Y. Gong, K. Feng, R. Ye, Y. Jiang, Q. Zhao, P. Pan, H. Wu, S. Duan, B. Su, M. Qiu // Scientific Reports. – vol. 8. – 2018. – article number 1404. doi: 10.1038/s41598-018-19783-3
253. Molina J.M. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study [Text] / J.M. Molina, I. Charreau, B. Spire, L. Cotte, J. Chas, C. Capitant, C. Tremblay, D. Rojas-Castro, E. Cua, A. Pasquet, C. Bernaud, C. Pintado, C. Delaugerre, L. Sagon-Teyssier, S. Le Mestre, C. Chidiac, G. Pialoux, D. Ponscarne, J. Fonsart,

- D. Thompson, M.A. Wainberg, V. Dore, L. Meyer // *Lancet HIV*. – vol. 4, iss. 9. – 2017. – pp. e402-e410. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30089-9
254. Оперативна інформація про офіційно зареєстровані випадки ВІЛінфекції, СНІДу та кількість смертей, зумовлених СНІДом за листопад 2016 року: статистична довідка ВІЛ / СНІД [Електронний ресурс] // Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». – Режим доступу: <http://phc.org.ua/uploads/documents/83da57/a411e47821b8573fde25b62ea559e99a.pdf>
255. Saag M.S. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel [Text] / M.S. Saag, C.A. Benson, R.T. Gandhi, J.F. Hoy, R.J. Landovitz, M.J. Mugavero, P.E. Sax, D.M. Smith, M.A. Thompson, S.P. Buchbinder, C.D. Rio, J.J. Eron Jr., G. Fatkenheuer, H.F. Gunthard, J.M. Molina, D.M. Jacobsen, P.A. Volberding // *Journal of American Medical Association*. – vol. 320, iss. 4. – 2018. – pp. 379-396. doi: 10.1001/jama.2018.8431
256. Доклад ЮНЭЙДС о Глобальной эпидемии СПИДа (2008) / (пер. с англ). – ЮНЭЙДС, 2008. – 357 с.
257. Chumachenko K.I. Information-processing method of imitation of HIV infection distribution [Text] / K.I. Chumachenko, D.I. Chumachenko // Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (12-13 березня 2015 р. Харків, Україна), присвяченої 210-й річниці Харківського національного медичного університету та 85-річчю

- кафедри епідеміології. – Х: «Щедра садиба плюс», 2015. – С. 270-272.
258. Комп'ютерна програма «Автоматизоване обчислення інтерполяційних поліномів для вирішення завдань чисельного диференціювання «PolynomialsInterpolation»» / Турій А. М., Чумаченко Д. І., Ярова О. В.: Свід. Держ. реєстр. Прав автора на твір №74264. – Зареєстр. 19.10.2017.
259. Zhang L. A FastSLAM algorithm based on the auxiliary particle filter with Stirling Interpolation [Text] / L. Zhang, X. Meng, Y. Chen / 2009 International Conference on Information and Automation. – 2009. – pp.167-172. doi: 10.1109/ICINFA.2009.5204914.
260. Park Y. High-performance two-step lagrange interpolation technique for 4K UHD applications [Text] / Y. Park, Y. Kim, Y. Lee // 2017 International SoC Design Conference (ISOCC). – 2017. – pp. 268-269. doi: 10.1109/ISOCC.2017.8368888.
261. Комп'ютерна програма «Мультиагентна модель прогнозування динаміки захворюваності на ВІЛ інфекцію «HIV MAS»» / Гончаренко А. С., Чумаченко Д. І., Чернишев Ю. К.: Свід. Держ. реєстр. Прав автора на твір №74265. – Зареєстр. 19.10.2017.
262. Chumachenko D. Intelligent Agent-Based Simulation of HIV Epidemic Process [Text] / D. Chumachenko, T. Chumachenko // Advances in Intelligent Systems and Computing. – vol. 1020. – 2020. – pp. 175-188. doi: 10.1007/978-3-030-26474-1_13
263. Chumachenko D.I. Intelligent multiagent simulation of HIV incidence and prevalence [Text] / D.I. Chumachenko, T.O. Chumachenko // 2017 MediPIET Annual Scientific Conference: Regional contributions and synergies for Global

- Health Security: Abstracts Book, 27th November – 1st December, 2017, Brussels, Belgium. – Brussels, 2017. – pp. 75.
264. Chumachenko D. Agent-based simulation of HIV epidemic social impact in Kharkiv region of Ukraine [Text] / D. Chumachenko, T. Chumachenko // Individual, family, society – contemporary challenges: Proceedings of International conference, 4-5 October, Bucharest, Romania / Studii și cercetări de antropologie. – vol. 5. – Bucharest, 2017. – pp. 22.
265. Goncharenko A.S. The use of fuzzy logic in the multiagent model of the dynamics of spreading of HIV infection [Text] / A.S. Goncharenko, D.I. Chumachenko // Medical science: new opportunities: материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (27 апреля 2018, Душанбе, Таджикистан). Том 2. – Таджикистан: Душанбе, 2018 – С. 109.
266. Chumachenko D.I. Prediction of morbidity by HIV-infection using agent-based simulation [Text] / D.I. Chumachenko, A.S. Goncharenko // Problems of biology and medicine: scientific journal, №2,1 (95): 71-ая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»: материалы (18-19 мая 2017, г. Самарканд). – Узбекистан, Самарканд: СамГосМИ, 2017. – С. 240.
267. Короленко В.В. Аналіз епідеміологічної ситуації щодо сифілісу в країнах Європейського Союзу та Сполучених Штатах Америки як передумова створення системи державного управління соціально небезпечними інфекціями [Текст] / В.В. Короленко // Український журнал

- дерматології, венерології, косметології. – №2 (61). – 2016. – С. 98-104.
268. Mavrov G. The evolution of sexually transmitted infections in the Ukraine [Text] / G. Mavrov, G. Bondarenko // Sexually Transmitted Infections. – vol. 78, iss. 3. – 2002. – pp. 219-221. doi: 10.1136/sti.78.3.219
269. Ivanov D.I. Sexually Transmitted Diseases in Ukraine [Text] / D.I. Ivanov // Emerging Infectious Disease. – vol. 5, iss. 3. – 1999. – pp. 486-487. doi: 10.3201/eid0503.990332
270. Herbert L.J. An estimate of syphilis incidence in Eastern Europe [Text] / L.J. Herbert, S.I. Middleton // Journal of Global Health. – vol. 2, iss. 1. – 2012. – paper number 010402. doi: 10.7189/jogh.02.010402
271. Derevyanko L. Elimination of congenital syphilis in Ukraine: Analysis and the emerging issues [Text] / L. Derevyanko // Eureka: Health Sciences. – vol. 6. – 2017. – pp. 49-54. doi: 10.21303/2504-5679.2017.00515
272. Berger S. Infectious Diseases of Ukraine [Text] / S. Berger // Gideon Informatics. – 2018. – 313 p.
273. Berger S. Syphilis: Global Status: 2019 edition [Text] / S. Berger // Gideon Informatics. – 2019. – 351 p.
274. Stolley J.E. Syphilis transmission: a review of the current evidence [Text] / J.E. Stolley, S.E. Cohen // Sex Health. – vol. 12, iss. 2. – 2015. – pp. 103-109. doi: 10.1071/SH14174
275. Рыжко П.П. Моделирование распространения дерматовенерологических заболеваний на основе мультиагентных технологий [Текст] / П.П. Рыжко, А.Ю. Соколов, Л.В. Рощенюк, Е.К. Чмыхун, Д.И. Чумаченко, А.А. Соколов // Научно-методический журнал «Клиническая информатика и телемедицина». – X., 2008. – Т.4, Вып.5. – С. 56 - 59.

276. Chumachenko D. Development of an intelligent agent-based model of the epidemic process of syphilis [Text] / D. Chumachenko, I. Meniailov, K. Bazilevych, Y. Kuznetsova, T. Chumachenko // IEEE 2019 14th International Scientific and Technical Conference on Computer Sciences and Information Technologies, CSIT 2019 – Proceedings. – Lviv, 2019 – pp. 42-45. doi: 10.1109/STC-CSIT.2019.8929749
277. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №68481 від 07.11.2016. Комп'ютерна програма «Мультиагентная модель динамики заболеваемости на сифилис «SyphilisSim»» / Чумаченко Д.І.
278. Chumachenko D. Agent-based investigation of sexually transmitted infection [Text] / D. Chumachenko, T. Chumachenko // Online Journal of Public Health Informatics. – vol. 9, iss. 1. – 2017. – e60. doi: 10.5210/ojphi.v9i1.7638
279. Литвиненко Л.М. Удосконалення епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем за результатами серологічних досліджень [Текст]: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / Л. М. Литвиненко. – К., 2009. – 23 с.
280. Liang J.L. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Text] / J.L. Kiang, T. Tiwari, P. Moro, N.E. Messonnier, A. Reingold, M. Sawyer, T.A. Clark // MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. – vol. 67, iss. 2. – 2018. – pp. 1-44.
281. Blumbers L.H. The preventable tragedy of diphtheria in the 21st century [Text] / L.H. Blumbers, M.A. Prieto, J.V. Diaz,

- M.J. Blanco, B. Valle, C. Pla, D.N. Durrheim // *International Journal of Infectious Diseases*. – vol. 71. – 2018. – pp. 122-123. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.002
282. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective [Text] / B. Weinberger // *Clinical and Experimental Immunology*. – vol. 187, iss. 1. – 2017. – pp. 93-99. doi: 10.1111/cei.12822
283. Hussain A. The anti-vaccination movement: a regression in modern medicine [Text] / A. Hussain, S. Syed, A. Madiha, H. Sheharyar // *Cureus*. – vol. 10, iss. 7. – 2018. – pp. 1-8. doi: 10.7759/cureus.2919
284. Чумаченко Т.А. Иммунопрофилактика – залог эпидемического благополучия [Текст] / Т.А. Чумаченко, И.С. Кратенко, Т.И. Тонкошкур // *Международный медицинский журнал*. – Т.14, №3 (55). – 2008.
285. Чумаченко Т.А. Циркуляція *Corynebacterium diphtheria* в Харківській області в період масової іммунопрофілактики [Текст] / Т.А. Чумаченко, Т.И. Тонкошкур, Л.Г. Федорова, Т.А. Карлова // *Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах: матеріали науково-практ. конф. з міжнарод. участю (Харків, 27 – 28 березня 2008 р.)*. – Х., 2008. – С. 364 – 365.
286. Чумаченко Т.А. Эпидемический процесс дифтерийной инфекции в Харьковской области в период снижения заболеваемости [Текст] / Т.А. Чумаченко, Т.И. Тонкошкур, Т.А. Карлова, Л.Г. Федорова // *Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение*. – №2 (22). – Ч.II. – 2008. – С. 385 – 386.
287. Чумаченко Т.О. Імунологічні критерії маніфестації дифтерійної інфекції [Текст] / Т.О. Чумаченко,

- Л.Г. Мироненко, Ю.В. Мироненко // Дитячі інфекції: українська міжвідомча збірка. – В. 27. – 2000. – С. 42-46.
288. Чумаченко Т.О. Характеристика гуморальної імунної відповіді у дітей з ураженням нервової системи при ревакцинації проти дифтерії та правця [Текст] / Т.О. Чумаченко // Медицина сегодня и завтра. – №2. – 2001. – С. 123-125.
289. Чумаченко Т.О. Формування протидифтерійного та протиправцевого імунітету у щеплених в умовах зміни радіаційного фону [Текст] / Т.О. Чумаченко, А.П. Подаваленко, А.П. Резніков, Л.Я. Завгородня // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – №1 (9). – 2010. – С. 210.
290. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул [Текст] / Ю.В. Езепчук // АМН СССР. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
291. Гавришева Н.А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие [Текст] / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 282 с.
292. Тітов М.Б. Про віддалені наслідки дифтерії. Питання диспансеризації [Текст] / М.Б. Тітов, О.М. Зінчук, В.М. Тітов, Т.І. Алексанян // Інфекційні хвороби – № 4. – 1999. – С. 22-26.
293. Чумаченко Т.А. Иммунопрофилактика как инструмент сохранения жизни и здоровья нации [Текст] / Т.А. Чумаченко, И.С. Кратенко, Т.И. Тонкошкур, В.И. Скляр // Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. мат. 10-й итоговой регион. научно-практ. конф./ Харьковская обл. СЭС. – Харьков, 2007. – Ч.1. – С. 110 – 115.

294. Chumachenko D.I. Intelligent simulation of the epidemic process of diphtheria infection [Text] / D.I. Chumachenko // Internet and Society: Proceedings of VIII International scientific and practical conference, 7-8 July, 2017, Kutaisi, Georgia. – Kutaisi, 2017. – pp. 85 – 88.
295. Chumachenko D. Intelligent multiagent approach to diphtheria infection epidemic process simulation [Text] / D. Chumachenko, I. Meniailov, K. Bazilevych, A. Chukhray // 2019 IEEE 2nd Ukraine Conference on Electrical and Computer Engineering, UKRCON 2019 – Proceedings. – Lviv, 2019 – pp. 833-836.
296. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №68482 від 07.11.2016. Комп'ютерна програма «Мультиагентная модель динамики заболеваемости на дифтерию «DiphtheriaSim»» / Чумаченко Д.І.
297. Sokolov Oleksiy Multiagent Investigation of Epidemic Disease Using Fuzzy Logic [Text] / Oleksiy Sokolov, D. Chumachenko, Oleksandr Sokolov // Proceedings of East West Fuzzy Colloquium 2006 (13th Zittau Fuzzy Colloquium, September 13 – 15, 2006). – Institut für Prozesstechnik Prozessautomatisierung und Messtechnik, 2006. – pp. 55 – 60.
298. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити від А до SEN [Текст] / Порохницький В.Г. – Київ, 2005 – 192 с.
299. Гураль А.Л. Выявление маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С у беременных и их эпидемиологическое значение [Текст] / А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян, Т.А. Сергеева, В.Г. Манько, Ю.В. Круглов, Е.Ф. Приходько, Л.С. Котлик, В.И. Лесицкая // Лабораторная диагностика. – № 1(35). – 2006. – С. 13 – 21.
300. Chang M.H. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children

- [Text] / M.H. Chang, C.J. Chen, M.S. Lai, et al. // The New England Journal of Medicine. – № 336 – 1997. – pp. 1855 – 1859. doi: 10.1056/NEJM199706263362602
301. Гураль А.Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине [Текст] / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика, Київ. – Вип. 9, книга 4. – 2000. – С. 56 – 60.
302. Гураль А.Л. Вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита В в Украине [Текст] / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагинян, Л.Д. Клякина // Сучасні інфекції. – № 2. – 2002. – С.117 – 123.
303. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures [Text] / D. Lavanchy // Journal of Viral Hepatitis – № 11. – 2004. – pp. 97 – 107. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x
304. Zimmerman R.K. Hepatitis B vaccine [Text] / R.K. Zimmerman, D.B. Middleton, R.K. Sanford // The Journal of family practice. – Suppl. Vol. 56, №2. – 2007. – S. 18 – 21.
305. Чумаченко Т.А. Актуальные проблемы вирусного гепатита В [Текст] / Т.А. Чумаченко, О.С. Коваленко // Матеріали 9-ї Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми гуманізації та гармонізації управління».–Харків, 2009.– С.234– 235.
306. Чумаченко Т.О. Кількісна характеристика епідемічного процесу вірусних гепатитів В та С у великому промисловому центрі [Текст] / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Л.О. Клещар, А.В. Советнікова // Епидемиология, экология и гигиена. Сборник материалов

- 13-й итоговой региональной научно-практической конференции. – Ч. II. – 2010. – С. 104-107.
307. Чумаченко Т.О. Протиепідемічні заходи в осередках інфекцій з трансмісивним (малярія, Лайм-бореліоз) та контактним механізмом передачі (ВІЛ-інфекція, гепатити В та С) [Текст] / Т.О. Чумаченко, В.І. Макарова, В.І. Семішев // Методичні вказівки для самостійної роботи студентів та лікарів-інтернів медичних факультетів. – Харків, ХНМУ. – 2018. – 13 с.
308. Чумаченко Т.О. Захворюваність медичних працівників на вірусний гепатит В у Харківській області [Текст] / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко // Сучасні аспекти військової медицини / Збірник наукових праць Головного Військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 14. – 2009.–С. 647-650.
309. Чумаченко Т.О. Інтенсивність епідемічного процесу гепатиту В в Харківській області [Текст] / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Т.І. Тонкошкур, Л.М. Бідненко, О.В. Бондаренко // Епідеміологічні та клінічні аспекти профілактики, діагностики та лікування розповсюджених інфекційних хвороб сучасності: Матеріали науково-практичної конференції (Харків, 26-27 вересня 2012 р.). – 2012. – С. 55 – 56.
310. Чумаченко Т.А. Пути совершенствования профилактики парентеральных вирусных гепатитов среди медицинских работников [Текст] / Т.А. Чумаченко, Т.А. Карлова, Т.Е. Максиль, Я.П. Бабич // Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 135-річчю з дня народження Олександра Флемінга, бактеріолога лауреата

- Нобелівської премії, винахідника першого антибіотика пеніциліну, Харків, 16 листопада 2016 р. – Х., 2016. – С. 76-79.
311. Чумаченко Т.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита В у детей [Текст] / Т.А. Чумаченко, О.С. Коваленко // Матеріали міжнародної наукової медичної конференції «Від малюка до дорослого: міждисциплінарні аспекти фундаментальної і практичної медицини», 24-25 вересня 2009 р., м. Харків, 2009. – С.142-144
312. Макарова В.І. Сучасні тенденції епідемічного процесу парентеральних вірусних гепатитів в Харківській області України [Текст] / В.І. Макарова, В.І. Семішев, Т.О. Чумаченко // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження, Київ, 12–13 жовтня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 208–210.
313. Чумаченко Т.О. Особливості епідемічного процесу вірусного гепатиту В у м. Харкові [Текст] / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко // Експериментальна і клінічна медицина. – №2. – 2010. – С. 124–128.
314. Mauss St. Hepatology. A clinical textbook [Text] / St. Mauss, Th. Berg, J. Rockstroh, Ch. Sarrazin, H. Wedemeyer.– Germany, Duesseldorf: Flying Publisher, 2009. – 501 p.
315. Марієвській В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх

- профілактики в сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.02.02 "Епідеміологія" / В.Ф. Марієвській – К., 2006. – 40 с.
316. Шагінян В.Р. Роль перинатального шляху передачі в розповсюдженні гепатитів В і С в Україні та удосконалення системи епідеміологічного нагляду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.02.02 "Епідеміологія" / В.Р. Шагінян – К., 2007. – 33 с.
317. Сергеева Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.02.02 "Епідеміологія" / Т.А. Сергеева – К., 2008. – 30 с.
318. Мариевский В.Ф. Проблема гепатиту В в Україні [Text] / В.Ф. Мариевский, А.Л. Гураль // Журнал практичного лікаря. – № 3. – 1999. – С. 2 – 8.
319. Гураль А.Л. Вакцинопрофілактика гепатита В в Україні: проблеми и перспективы [Text] / А.Л. Гураль, В.Р. Шагінян // Український медичний часопис. – № 3. – 2006. – С. 14 – 22.
320. Патент на корисну модель №90971 від 10.06.2014. Спосіб епідеміологічної діагностики вірусного гепатиту В у лікувально-профілактичному закладі / Чумаченко Т.О., Макарова В.І., Чумаченко Д.І.
321. Chumachenko D. On Intelligent Multiagent Approach to Viral Hepatitis B Epidemic Processes Simulation [Text] / D. Chumachenko // Proceedings of the 2018 IEEE 2nd International Conference on Data Stream Mining and Processing, DSMP 2018. – 2018. – pp. 415-419. doi: 10.1109/DSMP.2018.8478602

322. Chumachenko T. Multiagent Simulation of the Hepatitis B Epidemic Process [Text] / T. Chumachenko, D. Chumachenko, O. Sokolov // Online journal of Public Health Informatics. – vol. 5., iss. 1. 2013. – pp. 39. doi: 10.5210/ojphi.v5i1.4585
323. Chernyshev Y. Development of intelligent agents for simulation of hepatitis B epidemic process [Text] / Y. Chernyshev, D. Chumachenko, A. Tovstik // Proceedings of East West Fuzzy Colloquium 2013 (20th Zittau Fuzzy Colloquium, September 25 – 27, 2013). – Institut für Prozesstechnik Prozessautomatisierung und Messtechnik, 2013. – pp. 161 – 168.
324. Chernyshev Yu. System of Simulation of Epidemic Diseases Spreading [Text] / Yu. Chernyshev, T. Chumachenko, D. Chumachenko, A. Tovstik // Proceedings of East West Fuzzy Colloquium 2012 (19th Zittau Fuzzy Colloquium, September 5 – 7, 2012). – Institut für Prozesstechnik Prozessautomatisierung und Messtechnik, 2012. – pp. 154 – 161.
325. Чумаченко Т.О. Моделювання епідемічного процесу вірусного гепатиту В [Текст] / Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко, В.І. Макарова, Я.В. Акоюн // Науково-практичний журнал «Медицина сьогодні і завтра». – №4(53). – 2011. – С. 145-149.
326. Спосіб прогнозування захворюваності на гепатит В за допомогою мультиагентного моделювання: Інформаційний лист №3-2014; Харк. нац. мед. ун-т МОЗ України, Нац. аерокосм. ун-т ім. М.Є. Жуковського, Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Б.В., 2014. – 4 с.
327. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №55118 від 02.06.2014. Комп'ютерна програма

- «Компьютерная интерактивная имитационная среда агентного моделирования эпидемического процесса гепатита В «EventEpidSim»» / Чернишев Ю.К., Товстик А.В., Чумаченко Д.И., Чумаченко Т.О., Макарова В.И.
328. Nachenberg C. The Evolving Virus Threat [Text] / C. Nachenberg // 23rd NISSC Proceedings. – Baltimore, Maryland, 2000. – 13 p.
329. Weaver N. Warhol Worms: The Potential for Very Fast Internet Plagues [Electronic resource]. / N. Weaver. – Access mode : <http://www.cs.berkeley.edu/~nweaver/warhol.html>
330. Kephart J.O. Computers and Epidemiology [Text] / J.O. Kephart, D. M. Chess, S.R. White // IEEE Spectrum. – 1993. – pp. 20–26. doi: 10.1109/6.275061
331. Kephart J.O. Measuring and Modeling Computer Virus Prevalence [Text] / J. O. Kephart, S.R. White // Proceedings of the IEEE Symposium on Security and Privacy. – 1993. – pp. 2–15. doi: 10.1109/RISP.1993.287647
332. Wang C. On Viral Propagation and the Effect of Immunization [Text] / C. Wang, J.C. Knight, M.C. Elder // Proceedings of 16th ACM Annual Computer Applications Conference. – New Orleans, LA, 2000. – pp. 11–16.
333. Staniford S. How to Own the Internet in Your Spare Time [Text] / S. Staniford, V. Paxson, N. Weaver // 11th Usenix Security Symposium. – San Francisco, August, 2002. – 20 p.
334. Moore D. The Spread of the Code-Red Worm [Electronic resource] / D. Moore. Access mode: <http://www.caida.org/analysis/security/codered/coderedv2analysis.xml>
335. Dolak J.C. The Code Red Worm [Electronic resource] / J.C. Dolak // The SANS Institute InfoSec Reading Room, 2001. Access mode : <http://www.sans.org>.

336. Moore D. Code-Red: a case study on the spread and victims of an Internet worm [Text] / D. Moore, C. Shannon, J. Brown // Internet Measurement Workshop (IMW). – 2002. – pp. 273–284. doi: 10.1145/637201.637244
337. Chumachenko K.I. Current trends in malware detection using machine learning [Text] / K.I. Chumachenko, D.I. Chumachenko // Інтегровані комп'ютерні технології в машинобудуванні ІКТМ–2016: Всеукраїнська науково-технічна конференція: збірник матеріалів конференції. – Харків : Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», 2016. – С. 198–199.
338. Chumachenko D. Investigation of agent-based simulation of malicious software [Text] / D. Chumachenko, S. Yakovlev // ECONTechMOD. An international quarterly journal. – vol. 5, no 4. – 2016. – pp. 61-67.
339. Mieghem P.V. The N-intertwined SIS epidemic network model [Text] / P.V. Mieghem // Computing. – vol. 93. – 2011. – pp. 147-169. doi: 10.1007/s00607-011-0155-y
340. Chumachenko D. Development of Deterministic Models of Malicious Software Distribution in Heterogeneous Networks [Text] / D. Chumachenko, S. Yakovlev // 2019 3rd International Conference on Advanced Information and Communications Technologies, AICT 2019 – Proceedings. – Lviv, 2019 – pp. 439-442. doi: 10.1109/AIACT.2019.8847903
341. Del Rey A.M. A SIR e-Epidemic Model for Computer Worms Based on Cellular Automata [Text] / A.M. Del Rey // Advances in Artificial Intelligence. CAEPIA 2013. Lecture Notes in Computer Science. – vol. 8109. – 2013. – pp. 228-238. doi: 10.1007/978-3-642-40643-0_24

342. Gerberry D.J. An SEIQR model for childhood diseases [Text] / D.J. Gerberry, F.A. Milner // *Journal of Mathematical Biology*. – 50: 4. – 2009. – pp. 535-561. doi: 10.1007/s00285-008-0239-2
343. Piqueira J.R.C. Epidemiological models applied to viruses in computer networks [Text] / J.R.C. Piqueira, B.F. Navarro, L.H. Monteiro // *Journal of Computer Science*. – vol. 1, No. 1. – 2005. – pp. 31–34.
344. Williamson M An epidemiological model of virus spread and cleanup [Text] / M. Williamson, J. Leveille // *HP Labs Bristol*. – 2003. – 10 p.
345. Чумаченко Д.И. Моделирование распространения вредоносного программного обеспечения на примере червя Code Red как инструмент повышения кибербезопасности в условиях военного конфликта [Текст] / Д.И. Чумаченко, Е. И. Чумаченко // *Спільні дії військових формувань і правоохоронних органів держави: проблеми та перспективи : Матеріали третьої Всеукраїнської науково-практичної конференції (22–23 вересня 2016 року, м. Одеса)*. – Одеса, 2016. – С. 221–222
346. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №68849 від 29.11.2016. Комп'ютерна програма «Мультиагентна система розповсюдження комп'ютерних хробаків у повноз'язних гетерогенних мережах «MASWorm»» / Чумаченко Д.І., Чумаченко К.І.
347. Chumachenko D. Intelligent simulation of network worm propagation using the Code Red as an example [Text] / D. Chumachenko, K. Chumachenko, S. Yakovlev // *Telecommunications and Radio Engineering*. – vol. 78, iss. 5. – 2019. – pp. 443-464. doi: 10.1615/telecomradeng.v78.i5

348. Chumachenko D. On Intelligent Agent-based Simulation of Network Worms Propagation [Text] / D. Chumachenko, S. Yakovlev // 2019 15th International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems (CADSM). – 2019. – pp. 3.11-3.14. doi: 10.1109/CADSM.2019.8779342

SUMMARY IN ENGLISH

The introduction of the monograph contains a rationale for the relevance of the topic, and a short background on epidemic processes and their investigation.

Chapter 1 is devoted to the description and formalization of epidemic processes. A classification of infectious diseases that are relevant for Ukraine has been carried out. Among the respiratory tract infections with an aerosol transmission mechanism, influenza, influenza-like infections and COVID-19 (infections not controlled by immunoprophylaxis) and measles (infections controlled by immunoprophylaxis) are distinguished; salmonellosis was distinguished among intestinal infections with the fecal-oral transmission mechanism; Lyme borreliosis was identified among infections with a vector-borne transmission mechanism; HIV infection, viral hepatitis B and viral hepatitis C are distinguished among infections with a contact mechanism of transmission.

Chapter 2 outlines the state of the art in epidemic simulation. Three main approaches are considered: deterministic compartment models, machine learning and multi-agent modeling. Machine learning tasks include regression, classification, clustering, anomaly detection, dimensionality reduction, and forecasting.

Chapter 3 discusses the methods of time series analysis applied to predicting gastroenterocolitis. Models based on exponential smoothing, Brown's polynomial method and Holt's adaptive method are implemented. Modeling was carried out on official data on GEC cases registered monthly in the Kharkiv region (Eastern Ukraine) during 2013 – 2017, without detection of the etiological agent of infection.

Chapter 4 is devoted to the construction of a moving average model of the incidence of Lyme borreliosis. The problem of the

incidence of Lyme disease is considered, and the dynamics of the epidemic process in the Kharkiv region is studied by conducting epidemiological and entomological analysis from 2000 to 2015. On the basis of the developed model, a software package was built that allows calculating the predicted incidence rate of Lyme disease based on the method. The adequacy of the constructed forecast was tested on real statistical data on the incidence of Lyme borreliosis.

Chapter 5 examines the problem of salmonellosis morbidity, analyzes the epidemic process of salmonellosis in Ukraine, and, in particular, in the Kharkiv region. A model of autoregressive integrated moving average (ARIMA) was built to study the epidemic salmonella process. Preliminary preparation and processing of data was carried out, graphs of autocorrelation and partial autocorrelation functions were built. The model allows, with the daily reporting of cases, to automatically build a short-term forecast that predicts the incidence 50 days ahead and further, which makes it possible to rationally use the available financial, material and labor resources, to take timely adequate preventive measures that will help reduce the incidence of salmonellosis.

Chapter 6 is devoted to the construction of an autoregressive integrated moving average model for studying the epidemic process of measles. The characteristic of the incidence of measles is considered. Based on data on new measles cases in the Kharkiv region from 2010 to 2018, an ARIMA model of the measles epidemic process was built in the R Studio environment.

Chapters 7–9 are devoted to the problem of the incidence of influenza and influenza-like diseases. In particular, the analysis of the epidemic process of influenza and influenza-like diseases in the Kharkov region was carried out. A method for the operational analysis of the situation with the incidence of influenza and influenza-like diseases, a method for determining the prevalence

of the population during an influenza epidemic, a method for calculating epidemic thresholds for the incidence of influenza and ARVI are presented. The construction of a model of a seasonal autoregressive integral moving average of the incidence of influenza and influenza-like diseases is described. The model was verified for the incidence of influenza in the Kharkiv region for the epidemic seasons of 2017-18, 2018-19, 2019-20 and 2020-21. A multi-agent model has been developed that allows one to take into account the intellectual behavior of the population and to investigate the factors. On the basis of the constructed models and methods, an automated software package has been developed. The software complex has been introduced in the city and district institutions carrying out epidemiological surveillance in the city of Kharkiv since 2007, which made it possible to carry out timely preventive measures and prevent epidemic rises in the incidence in Kharkiv.

Chapters 10 – 12 consider in detail the multi-agent approach to modeling epidemic processes and build multi-agent models of the incidence of HIV infection, syphilis and diphtheria. The model of HIV infection allows calculating long-term trends in morbidity and is built on the basis of real statistical data on the incidence of HIV infection in Ukraine. As a result of forecasting, one can observe waves that tend to repeat at approximately equal intervals of time, which also manifests itself in real life. If we continue modeling for a longer period, then despite the growing error, we can observe a tendency towards a decrease in the number of patients in each epidemic period.

The syphilis incidence model makes it possible to conduct an experimental study on a population model to identify factors influencing the dynamics of the incidence. Experimental studies show that the factor most influencing the decrease in the percentage of patients is the frequency of screening for disease and isolation

of patients, the second most important factor is the consistency of the sexual partner, the third is the use of contraception and, finally, the fourth is the number of changing partners. The simulation results allow us to determine the directions of prevention of syphilis treatment and factors in reducing the incidence.

The model of the epidemic process of diphtheria infection is designed to investigate the percentage of immunization of the population required to end the epidemic. The simulation results allow us to determine the proportion of the population that should be protected from diphtheria by specific immunization with diphtheria toxoid; based on a specific epidemic situation (the incidence of diphtheria, the prevalence of carriage, the quality of treatment and isolation measures, the immune structure of the population, etc.), it is possible to predict the dynamics of the epidemic process in time in a specific area.

Chapter 13 investigates the problem of the incidence of hepatitis B. The analysis of the incidence of viral hepatitis B in the Kharkiv region is carried out. A method for the epidemiological diagnosis of viral hepatitis B in a medical and prophylactic institution is presented. An intelligent multi-agent model of the epidemic process of viral hepatitis B has been developed. The model makes it possible to take into account the types and structure of the population, the peculiarities of the spread of the epidemic process of viral hepatitis B. The forecast accuracy is 97.06%.

Chapter 14 is devoted to simulation models of technical systems with an epidemic character. Models for the spread of malicious software such as a network worm in fully connected heterogeneous networks have been developed using the example of the Code Red computer virus. Deterministic analytical models of the distribution of network worms have been developed and analyzed using the example of the Code Red worm. Both classical

epidemic models of the spread of viral infections and augmented models that take into account the specifics of the spread of network worms have been investigated. In particular, the SI model of exponential propagation, SI model with limited resources, SIS, SIR, SEIR, SEIQR, SAIR and PSIDR models are considered. The SI exponential propagation model is not suitable for simulating the propagation of network worms in real-life environments. The resource-constrained SI model, SIS, SIR and SEIR models can be used to model the dynamics of the behavior of high-level network worms. SEIQR, SAIR and PSIDR models are suitable for more detailed modeling and are most close to real conditions. At the same time, the PSIDR model showed results that are close to real data. The results of the study of the multi-agent model allow us to put forward a hypothesis that for an epidemic to fail, the time series corresponding to the number of infected hubs should not exceed a certain threshold value.

The monograph examines the practical application of models, methods and information technologies for the study of epidemic processes. Formalization of epidemic processes and identification of diseases that are relevant for Ukraine allow directing approaches to modeling to certain important research objects. A review of the current state of the modeling of epidemic processes makes it possible to identify the disadvantages and advantages of approaches to solving certain problems. All the described models are verified for real morbidity data in a certain area. All the approaches described are highly accurate and adequate, but they are aimed at studying various objects and solving various problems. In particular, statistical models make it possible to quite easily and quickly study the dynamics of epidemic processes and calculate the predicted incidence rate based on various factors. Multi-agent models make it possible to identify factors influencing the development of the epidemic

process, to conduct experimental studies with systems of population dynamics that take into account the intellectual behavior of society. Methods of research and analysis of epidemic processes, construction of threshold values of morbidity, epidemiological diagnostics make it possible to qualitatively improve the constructed models and expand the areas of their application. The applied models described in the monograph have been introduced at the Institute of Public Health of Ukraine, and can be applied to research both epidemic processes and approaches to their modeling.

The study was carried out within the framework of the project of the National Research Foundation of Ukraine № 2020.02 / 0404 “Development of intelligent technologies for assessing the epidemic situation to support management decisions in the field of biosafety of the population” (GR № 0120U105451).

Наукове видання

Чумаченко Дмитро Ігорович,
Чумаченко Тетяна Олександрівна

**ІМІТАЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ:
ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ**

Монографія

Підписано до друку 15.11.2023. Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк цифровий. Гарнітура Times New Roman. Умовно-друк. арк. 17,44.
Наклад 300 прим. Замовлення № 258

Видавець: ФОП Панов А.М. Свідоцтво серії ДК № 4847 від 06.02.2015 р.
м. Харків, вул. Жон Мироносиць, 10, оф. 6,
тел.: +38(057)714-06-74, +38(050)976-32-87, copy@vlavke.com

Друк ФОП Шейніна О.В., м. Харків, вул. Плеханівська, 16

