

СТОХАСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аннотация. В статье рассматриваются методы моделирования прогрессирующего хронического заболевания. Обсуждаются аспекты применения моделей на основе цепей Маркова и их сходство с компартментальными моделями эпидемий. Описываются основные принципы обобщенного стохастического подхода к моделированию развития заболеваний. Представлены результаты вычислительных экспериментов, включающих моделирование с использованием синтетических параметров. Доказывается применимость разработанного подхода для моделирования прогрессирующего хронического заболевания.

Ключевые слова: математическое моделирование, прогрессирующее заболевание, хроническое заболевание, цепь Маркова, стохастическая модель.

Введение. Методами математического и компьютерного моделирования традиционно решаются многие важные прикладные задачи. Одной из них является необходимость в прогнозировании прогрессирующего и распространения различных заболеваний. Для инфекционных заболеваний применяются модели, прогнозирующие их распространение. Для хронических заболеваний, в свою очередь, применяются модели, прогнозирующие их прогрессирующее.

Хронические неинфекционные заболевания представляют собой долговременные состояния, которые прогрессируют медленно на протяжении длительного периода времени. Моделирование хронических заболеваний, в отличие от инфекционных, ориентировано на индивидуальный уровень, где ключевым исследуемым аспектом становится развитие заболевания у конкретного индивида и эффективность терапевтических интервенций. Целевыми показателями моделирования являются вероятности того или иного сценария изменения состояния конкретного индивида [1].

В исследованиях, посвященных математическому моделированию развития онкологических заболеваний, рассматриваются изменения количества индивидов, находящихся на различных стадиях заболевания, в процессе его прогрессирующего [2, 3]. При моделировании хронической сердечной недостаточности прогрессирующее выражается в изменении функционального класса заболевания, отражающего тяжесть заболевания [4]. Исследование прогрессирующего заболевания Альцгеймера включает оценку вероятностей переходов между стадиями данного заболевания [5]. При изучении вопросов прогрессирующего заболевания Паркинсона производится оценка продолжительности различных стадий заболевания [6].

Таким образом, при изучении аспектов прогрессирующего различных хронических заболеваний возникает необходимость в разбиении рассматриваемого процесса на стадии. Стадиями в общем случае являются некоторые отличающиеся от других степени проявления заболевания у индивидов. Под прогрессирующим тогда понимается изменение стадии заболевания со временем.

Для моделирования прогрессирования хронических заболеваний различными исследователями успешно применяются модели на основе цепей Маркова. В общем случае состояния цепи Маркова соотносятся со стадиями заболевания [7–9].

Для моделирования распространения инфекционных заболеваний, в свою очередь, широко используются компартментальные модели эпидемий. В таких моделях каждый индивид в заданный момент времени находится в одном из состояний из конечного множества таковых. В модели определены переходы между состояниями, вероятности которых в общем случае зависят от времени [3, 10].

Сходство подходов к моделированию развития заболеваний различной природы определяет необходимость разработки обобщающего подхода.

Проблема исследования. В разработанном нами обобщающем подходе, представленном в работе [11], процесс развития заболеваний с математической точки зрения представляется в виде совокупности состояний индивида и вероятностных переходов между ними.

Подход был успешно апробирован для прогнозирования распространения инфекционного заболевания. Актуальной исследовательской задачей остается его апробация для моделирования прогрессирования хронического заболевания, включающая проведение вычислительного эксперимента.

Таким образом, проблемой данного является отсутствие обобщающего подхода к моделированию развития заболеваний различной природы, применимость которого была бы показана применительно к инфекционным и хроническим заболеваниям.

Цель исследования заключается в изучении применимости разработанного обобщенного стохастического подхода к моделированию заболеваний и соответствующего программного обеспечения для прогнозирования прогрессирования хронических заболеваний.

Материалы и методы

Модели на основе цепей Маркова. Рассматриваемые в модели состояния образуют конечное множество состояний $S = \{s_i\}_{i=1}^n$. Прогнозируемое состояние индивида в момент времени t обозначим через X_t . Задача прогнозирования прогрессирования заболевания подразумевает оценку величины $\mathbb{P}(X_t = s_i)$ — вероятности нахождения индивида в каждом из возможных состояний в заданный момент времени [8, 9].

Для моделирования должна быть определена матрица вероятностей переходов $P_{n \times m} = \{p_{ij}\}$, каждый элемент которой описывает вероятность того, что индивид совершит переход из состояния s_i в состояние s_j и определяется следующим соотношением:

$$p_{ij} = \mathbb{P}(X_{t+1} = s_j \mid X_t = s_i) \quad (1)$$

Искомая вероятность нахождения индивида в заданном состоянии в заданный момент времени определяется через:

$$\mathbb{P}(X_t = s_j) = \sum_{i=1}^n \mathbb{P}(X_{t-1} = s_i) \cdot p_{ij} \quad (2)$$

Получение прогнозных значений модели подразумевает циклическое вычисление вероятностей нахождения индивида в каждом состоянии для интересующего временного отрезка.

Обобщающий подход к моделированию. Построение модели развития заболевания исходит из предположения, что каждый индивид в определенный момент времени находится в одном из состояний s_i , принадлежащих множеству $S = \{s_i\}_{i=1}^n$. Между состояниями возможны вероятностные переходы, которые составляют множество $F = \{f_j\}_{j=1}^m$.

Пусть $P(S, t) = \{p(s_i, t)\}_{i=1}^n$ — вектор, компонентами которого выступают значения вероятности нахождения индивида в определенном состоянии в момент времени t . Пусть также $p(f_j, t)$ — вероятность перехода f_j в момент времени t .

Определим уравнение для вычисления изменения вероятности $p(s_i)$ во времени:

$$p(s_i, t + \Delta t) = p(s_i, t) + \Delta t \cdot \sum_{j | \text{end}(f_j) = s_i} p(\text{start}(f_j), t) \cdot p(f_j, t) - \Delta t \cdot \sum_{j | \text{start}(f_j) = s_i} p(s_i, t) \cdot p(f_j, t) \quad (3)$$

где $\text{start}(f_j)$ — состояние-источник перехода f_j , $\text{end}(f_j)$ — состояние-цель перехода f_j .

Переходы между состояниями в зависимости от причин их возникновения разделим на индуцированные и самопроизвольные. Для хронического заболевания возможны только самопроизвольные переходы, вероятность которых не зависит от эпидемиологической ситуации в популяции. Такие переходы в общем случае обусловлены внутренними причинами. Вероятность самопроизвольного перехода f_j , определяется его весом v_j , который должен быть определен на этапе построения модели.

При рассмотрении прогрессирования заболевания у конкретного индивида необходимо отметить различия, существующие также между самопроизвольными переходами. Необходимо отделять переходы, описывающие изменение состояния индивида, которое имеет исключительно вероятностную природу от изменений, которые происходят с индивидом с течением времени. К первым можно отнести такие процессы как приобретение факторов риска, появление первой стадии заболевания, наступление смерти и т.д. К другим справедливо будет отнести переходы, описывающие прогрессирование заболевания в следующую стадию, проявление результатов лечебных терапий, и т. д. Вероятность перехода, происходящего с течением времени может быть оценена как величина обратная продолжительности исходного состояния. Альтернативным подходом является введение динамических весов переходов, описывающих изменение вероятности перехода во времени.

Результаты

Построение моделей. Рассмотрим две модели прогрессирования заболевания. Для удобства будем называть их *последовательная модель* и *модель со смертностью*. В табл. 1 приведены значения синтетических параметров, используемых в обеих моделях.

В *последовательной модели* учитывается состояние отсутствующего заболевания — «Н», а также три стадии развития заболевания («S₁», «S₂», «S₃»), последняя из которых является неизлечимой. Структура модели с указанием весов переходов представлена на рис. 1.

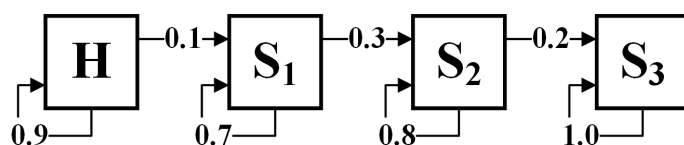


Рис. 1. Граф переходов последовательной модели прогрессирования хронического заболевания

В модели со смертностью введены дополнительные состояния, описывающие смерть от заболевания «Di» и смерть от несвязанных с заболеванием причин «D». Структура модели представлена на рис. 2.

Необходимо отметить, что веса переходов, указанные на рис. 2. не соответствуют значениям параметров в точности. Для переходов, описывающих взаимоисключающие события, такие как смерть от заболевания и смерть от несвязанных с заболеванием причин, произведено преобразование вероятностей, по алгоритму предложенному в работе [12].

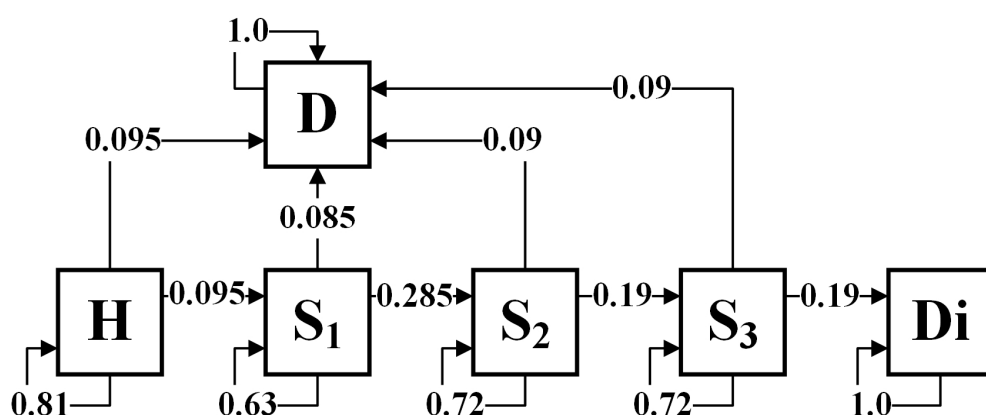


Рис. 2. Граф переходов модели со смертностью с указанием весов переходов, полученных после преобразования вероятностей

Результаты моделирования, полученные на основе последовательной модели и модели со смертностью представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

Таблица 1

Значения параметров моделей

Параметр	Значение
Вероятность возникновения 1-й стадии заболевания	0.1
Вероятность прогрессирования заболевания из 1-й стадии во 2-ю	0.3
Вероятность прогрессирования заболевания из 2-й стадии во 3-ю	0.2
Вероятность смерти от заболевания в 3-й стадии	0.2
Вероятность смерти от несвязанных с заболеванием причин	0.1

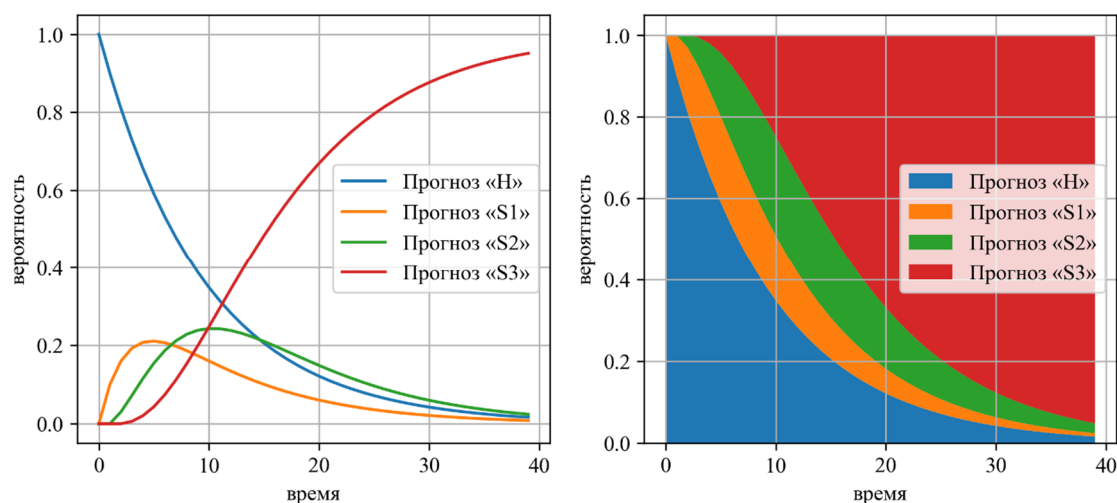


Рис. 3. Прогноз, полученный с помощью *последовательной модели*:
слева — изменение вероятности каждого состояния,
справа — изменение соотношения вероятностей состояний

Из левого графика на рис. 3. следует, что вероятность состояния «Н» (отсутствие заболевания) монотонно уменьшается со временем, что отражает неизбежное развитие заболевания у индивида со временем. Вероятности стадий «S₁», «S₂» и «S₃» возрастают, достигая максимума на разных временных интервалах. Это согласуется с логикой прогрессирования хронического заболевания от первой стадии к последней. График справа на рис. 3. демонстрирует динамику соотношения вероятностей, где доминирование «S₃» к концу периода подтверждает необратимый характер последней стадии заболевания.

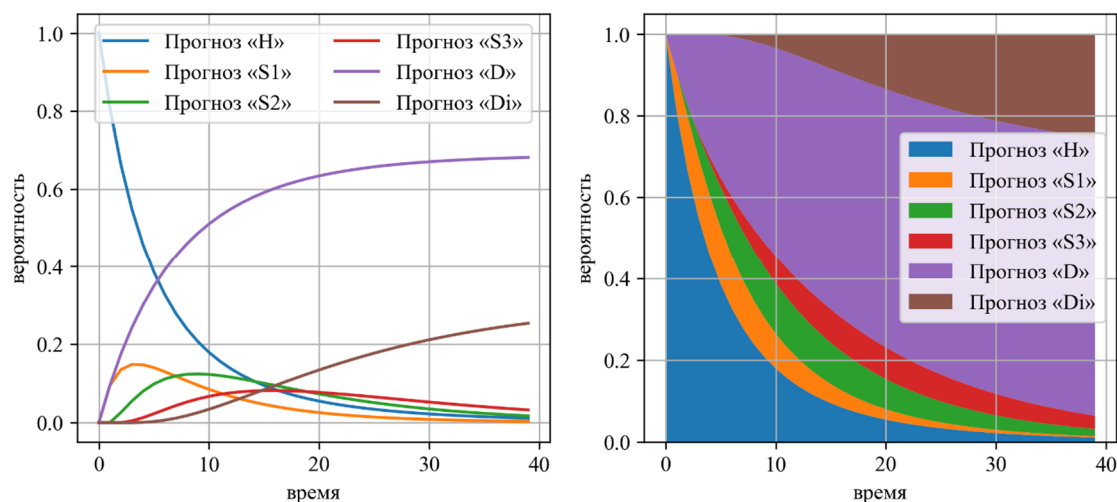


Рис. 4. Прогноз, полученный с помощью *модели со смертностью*:
слева — изменение вероятности каждого состояния,
справа — изменение соотношения вероятностей состояний

Введение состояний смерти («D» и «Di») значительно меняет динамику прогрессирования заболевания (рис. 4). Вероятность состояния «Н» снижается быстрее, чем в прогнозе *последовательной модели*, из-за учета смертности. Состояния «S₁» и «S₂» достигают пика

раньше, но их вероятности снижаются из-за переходов в «D» и «Di». Наблюдается значительное доминирование вероятности состояния «D» (смерть от несвязанных с заболеванием причин) над состоянием «Di» (смерть от заболевания). Такое явление подчеркивает важность учета конкурирующих рисков в прогнозировании.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило применимость обобщенного стохастического подхода к моделированию прогрессирования хронических заболеваний.

Использование модели, основанной на понятии состояний и переходов, позволяет не только учесть стадии заболевания, но и дополнительные факторы, которые опосредованно влияют на его прогрессирование. При построении модели необходимо учитывать природу описываемых переходов для выбора адекватных значений соответствующих весов.

Подход требует дополнительной валидации на реальных данных из историй болезни индивидов с прогрессирующим хроническим заболеванием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. М. Калинина // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 9. — С. 4–10.
2. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания / А. Б. Гочнарова, Е. П. Колпак, М. М. Расулова, А. В. Абрамова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. — 2020. — № 4. — С. 437–446.
3. Математическое моделирование онкологического заболевания / А. Б. Гочнарова, Е. П. Колпак, М. М. Расулова, А. А. Шмелева // Перспективы науки. — 2020. — № 12 (135). — С. 20–26.
4. Будневский А. В. Моделирование и прогнозирование процесса прогрессирования хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста / А. В. Будневский, Н. О. Жданова // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2009. — Т. 12, № 1. — С. 63–67.
5. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis / L. Parnetti [et al.] // Alzheimer's research & therapy. — 2019. — Vol. 11. — P. 1–13. — URL: <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7> (дата обращения: 10.05.2025).
6. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times / Y. J. Zhao [et al.] // Movement Disorders. — 2010. — Vol. 25, N 6. — P. 710–716.
7. Маркович Н. М. Оценка эпидемиологических показателей заболеваемости по косвенным данным / Н. М. Маркович, А. И. Михальский, В. Моргенштерн // Автоматика и телемеханика. — 1998. — № 6. — С. 153–162.
8. Джалалов С. Ч. Моделирование переходных состояний: процесс Маркова / С. Ч. Джалалов, Д. Х. Джалалова, Д. С. Хоч // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2015. — № 1 (19). — С. 18–25.
9. Подгорнов В. В. Моделирование риска профессиональных заболеваний с помощью цепей Маркова / В. В. Подгорнов, А. Г. Нестеренко // Наука Кубани. — 2007. — № 3. — С. 19–22.
10. Weiss H. H. The SIR model and the foundations of public health / H. H. Weiss // Materials mathematics. — 2013. URL: <http://mat.uab.cat/matmat/PDFv2013/v2013n03.pdf> (дата обращения: 10.05.2025).
11. Подзолков П. Н. Применимость обобщенного стохастического подхода к моделированию развития заболеваний на примере прогнозирования распространения гриппа / П. Н. Подзолков // Инженерный вестник Дона. — 2025. — № 5. — URL: <http://ivdon.ru/ru/magazine/archive/n5y2025/10076> (дата обращения: 10.05.2025).
12. Подзолков П. Н. Метод преобразования вероятностей взаимоисключающих переходов в структуре компартментальных моделей эпидемий / П. Н. Подзолков // Современное программирование: материалы VI Международной научно-практической конференции. — Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2025. — С. 55–61.