

ВЕРОЯТНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЭПИДЕМИИ

А. М. Кармишин¹✉, И. В. Борисевич², В. И. Скворцова², А. А. Горяев¹, С. М. Юдин¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Применяющиеся на практике для описания развития эпидемии, в том числе и эпидемии COVID-19, SIR-модели и их различные модификации оказались несостоятельными. Целью работы было обосновать законы, описывающие вероятность возникновения инфекционного заболевания биообъекта. С помощью теоретических методов исследования, основанных на теории вероятностей, обоснованы законы, описывающие вероятность возникновения инфекционного заболевания человека в зависимости от инфицирующей дозы с учетом временных характеристик реализации поражающего действия патогена. Показано, что наиболее общим является так называемый обобщенный факторно-временной закон заболевания, учитывающий время наступления и длительность заболевания. Из него следуют частные случаи: закон, описывающий вероятность заболевания к заданному моменту времени t и без учета времени наступления заболевания в зависимости от инфицирующей дозы патогена. Дано обоснование полного перечня количественных характеристик вирулентности патогена. Эти законы позволяют решать различные практически важные задачи и должны лежать в основе методов математического моделирования развития эпидемического процесса.

Ключевые слова: инфицирующая доза, вероятность заболевания, инкубационный период, длительность заболевания, количественные характеристики патогена, законы заболевания

Вклад авторов: все авторы внесли значимый вклад в разработку методики исследования, получение, анализ и интерпретацию данных. Участвовали в подготовке черновика рукописи и ее редактировании, а также в подготовке финального варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Михайлович Кармишин
ул. Щукинская, д. 5/6, г. Москва, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

Статья получена: 16.02.2021 **Статья принята к печати:** 05.03.2021 **Опубликована онлайн:** 18.03.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.007

PROBABILITY OF INFECTIOUS DISEASE IN HUMANS DURING EPIDEMIC

Karmishin AM¹✉, Borisevich IV², Skvortsova VI², Goryaev AA¹, Yudin SM¹

¹ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Popular SIR models and their modifications used to generate predictions about epidemics and, specifically, the COVID-19 pandemic, are inadequate. The aim of this study was to find the laws describing the probability of infection in a biological object. Using theoretical methods of research based on the probability theory, we constructed the laws describing the probability of infection in a human depending on the infective dose and considering the temporal characteristics of a given infection. The so-called generalized time-factor law, which factors in the time of onset and the duration of an infectious disease, was found to be the most general. Among its special cases are the law describing the probability of infection developing by some point in time t , depending on the infective dose, and the law that does not factor in the time of onset. The study produced a full list of quantitative characteristics of pathogen virulence. The laws described in the study help to solve practical tasks and should lie at the core of mathematical epidemiological modeling.

Keywords: infective dose, probability of infection, incubation period, duration of disease, quantitative characteristics of pathogen, laws of disease

Author contribution: All authors equally contributed to the methodology of the study, data acquisition, analysis and interpretation. All author participated in drafting the manuscript and editing its final version.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexandr M. Karmishin
Shchukinskaya, 5/6, Moscow, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

Received: 16.02.2021 **Accepted:** 05.03.2021 **Published online:** 18.03.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.007

Пандемия коронавируса COVID-19, начавшаяся в конце ноября – начале декабря 2019 г. в КНР [1], остро поставила вопрос о разработке адекватных математических моделей, описывающих количественные характеристики эпидемии: общее число заболевших или погибших, длительность эпидемии, ее характерные временные показатели и т. д. Применяющиеся на практике SIR-модели [2, 3] и их различные модификации в очередной раз доказали свою несостоятельность, так как в их основе лежат неверные представления о развитии инфекционного заболевания у человека и эпидемии в целом. Так, в настоящее время число заболевшего населения в единицу времени описывается через число контактов восприимчивых и заразных, а не через инфицирующие дозы патогена, которые непосредственно определяют вероятность заболевания.

По аналогии с описанием опасности техногенных аварий потенциально опасных промышленных объектов

[4, 5], описание эпидемического процесса необходимо осуществлять на трех взаимосвязанных уровнях обобщения:

1) низкий уровень обобщения — уровень патогена: завершается обоснованием законов, описывающих реализацию поражающего (инфицирующего) действия патогена (патогенов) при его (их) изолированном и комбинированном действии на человека, а в более широком смысле на биообъект, и определением количественных характеристик вирулентности при тех или иных путях поступления патогена в организм биообъекта;

2) средний уровень обобщения — уровень механизма (механизмов) передачи (распространения) инфекции: заканчивается обоснованием инфицирующих доз, получаемых биообъектом при конкретном механизме распространения возбудителя заболевания;

3) высший уровень обобщения — уровень эпидемии (пандемии): заканчивается обоснованием наиболее полных

и интегральных пространственно-временных характеристик (показателей) эпидемии.

В настоящей статье рассмотрен первый (низкий) уровень обобщения эпидемиологического процесса — уровень патогена при его изолированном действии.

Цель исследования — обоснование законов, описывающих вероятность возникновения инфекционного заболевания биообъекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обоснование законов, описывающих реализацию поражающего действия патогена на биообъект, возможно с использованием теоретических и экспериментальных методов исследования. В настоящей статье представлены результаты теоретических исследований по рассматриваемому вопросу.

Предварительно отметим, что основной количественной характеристикой патогена, определяющей его поражающее действие на биообъект, является инфицирующая доза D , а не контакт восприимчивого человека с заразным.

По аналогии с токсодозой при действии токсичных химических веществ [6], инфицирующей дозой называют количество патогена (биологического поражающего агента, или БПА), попавшего в организм биообъекта.

Инфицирующую дозу можно измерять в единицах массы БПА или в специальных единицах: КОЕ (колониобразующая единица), БОЕ (бляшкообразующая единица), уе (условная единица).

При обосновании законов, описывающих реализацию инфицирующего (поражающего) действия патогена на биообъект, необходимо рассматривать следующие типовые ситуации:

- изолированное или комбинированное действие патогена (патогенов) в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) без учета временных характеристик развития инфекционного процесса в организме биообъекта;

- изолированное или комбинированное действие патогена в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) с учетом времени наступления инфекционного заболевания;

- изолированное или комбинированное действие патогена в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) с учетом времени наступления t и длительности сохранения τ (времени до выздоровления) инфекционного заболевания.

Очевидно, что вторая типовая ситуация является более общей по отношению к первой, а третья — более общей по отношению ко второй и первой.

Графический материал выполнен в Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применительно к поражающему действию патогена, по аналогии с действием, например, токсичных химических веществ или лекарственных средств [6], рассмотрим следующую простейшую постановку задачи.

Пусть при заданном пути попадания патогена в организм однотипных биообъектов, например взрослого человека, у каждого из них необходимо достигнуть определенного эффекта (инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней тяжелой или крайне тяжелой форме). В силу индивидуальных особенностей состояния организма

объектов (уровня иммунитета) для достижения заданного эффекта воздействия, каждому из них потребуется вполне определенная своя инфицирующая доза патогена. В связи с этим можно утверждать, что доза патогена, вызывающая заданный, изучаемый эффект (отклик) организма на его воздействие, является непрерывной случайной величиной.

Как известно из теории вероятностей, наиболее полной характеристикой случайной величины является закон ее распределения, который для непрерывной случайной величины может быть задан двумя способами:

- в виде функции плотности распределения вероятностей одномерной или многомерной случайной величины (так называемой дифференциальной функции);

- в виде функции распределения вероятностей рассматриваемой случайной величины (интегральной функции).

Дифференциальная функция $\varphi(\tilde{D})$ распределения случайной величины инфицирующей дозы (ИД) D , вызывающей у биообъекта заданный эффект воздействия, схематично представлена на рис. 1.

По определению,

$$\varphi(\tilde{D}) = \frac{dN}{Nd\tilde{D}},$$

где dN — число объектов, у которых случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, оказалась в диапазоне от \tilde{D} до $\tilde{D} + a\tilde{D}$;

N — общее число объектов;

$\frac{dN}{N}$ — доля объектов, у которых случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, оказалась в диапазоне от \tilde{D} до $\tilde{D} + a\tilde{D}$; эту долю при достаточно большом N можно трактовать как вероятность dP того, что случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, окажется в диапазоне от \tilde{D} до $\tilde{D} + a\tilde{D}$, поэтому

$$\varphi(\tilde{D}) = \frac{dN}{Nd\tilde{D}} = \frac{dP}{d\tilde{D}}.$$

Интегральная функция распределения случайной величины инфицирующей дозы (рис. 2), по определению, описывает вероятность того, что случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей у биообъекта заданный эффект воздействия, будет меньше некоторой величины D , т. е. $F(D) = P(\tilde{D} < D)$

Тогда при действии на биообъект некоторой инфицирующей дозы D патогена с вероятностью P , равной $F(D)$, случайная величина инфицирующей дозы, вызывающая у биообъекта заданный эффект воздействия, будет меньше действующей, поэтому с вероятностью $P = F(D)$ у биообъекта проявятся эффекты поражения не слабее заданных (не ниже заданной силы) (рис. 3).

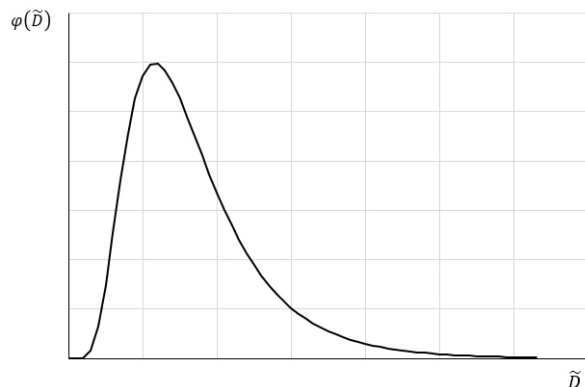


Рис. 1. Функция плотности распределения вероятностей случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия

По аналогии с действием других поражающих факторов, образующихся при техногенных авариях, в частности токсичных химических веществ [6–8], можно дать следующее определение.

Зависимость между вероятностью наступления инфекционного заболевания не ниже заданной степени тяжести и величиной инфицирующей дозы патогена называют факторным законом поражения (заболевания) (ФЗП).

Общее интегральное представление этого закона имеет вид:

$$P = \int_0^D \varphi(\tilde{D}) d\tilde{D}. \quad (1)$$

Графически ФЗП (1) представлен на рис. 3. Конкретный вид факторного закона заболевания определяют по экспериментальным данным с использованием лабораторных животных. При действии различных поражающих факторов наиболее часто в качестве подынтегральной функции выражения (1) используют нормальный, логарифмически нормальный законы, распределение Вейбулла или гамма-распределение, а также различные аппроксимации уравнением прямой, логистической кривой и т. д. [5].

Следует отметить, что при обработке экспериментальных данных зачастую невозможно выбрать тот или иной закон распределения, так как получаемые при этом статистические оценки дают удовлетворительную сходимость экспериментальных данных с различными законами распределения.

Ситуация с законом распределения начинает проясняться, когда от рассмотрения одной случайной величины (инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, времени его наступления, длительности сохранения) переходят к многомерной случайной величине (анализу нескольких случайных величин).

Рассмотрим решение второй типовой ситуации при изолированном действии патогена с учетом времени наступления инфекционного заболевания, протекающего в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой форме (тяжести).

Из экспериментальных данных хорошо известно, что на одной и той же инфицирующей дозе время наступления инфекционного заболевания (инкубационный период) различной тяжести (вплоть до летального исхода) является случайным (условный закон распределения одной случайной величины при фиксированном значении другой), причем некоторое характерное время наступления рассматриваемых эффектов воздействия патогена, которое характеризуется математическим ожиданием, модальным или медианным временем, коррелирует с действующей дозой.

Отсюда, по аналогии с результатами ряда работ [6–8], следует, что инфицирующая доза, вызывающая заданный эффект воздействия, и время его наступления являются непрерывными коррелируемыми случайными величинами. Плотность распределения вероятностей $\varphi(\tilde{D}, \tilde{t})$ такой двумерной случайной величины показана на рис. 4. На практике обычно необходимо знать вероятность заболевания человека к заданному моменту времени t после инфицирования или наступления летального исхода. Эта вероятность может быть найдена следующим образом [5–8]:

$$P = \int_0^D \int_0^t \varphi(\tilde{D}, \tilde{t}) d\tilde{D} d\tilde{t}. \quad (2)$$

Выражение (2) является общим интегральным представлением решения задачи о вероятности наступления инфекционного заболевания не слабее заданной тяжести к заданному моменту времени t в зависимости от действующей инфицирующей дозы и его называют факторно-временным законом поражения (ФВЗП) или заболевания биообъекта при действии патогена.

Таким образом, ФВЗП при действии патогена на биообъект называют связь между вероятностью наступления инфекционного заболевания не ниже заданной степени тяжести к заданному моменту времени t в зависимости от действующей инфицирующей дозы (рис. 5) [8].

В частном случае, если время наступления инфекционного заболевания в уравнении (2) устремить в бесконечность, то несложно показать, что оно переходит в факторный закон заболевания (1).

Используя это свойство уже на этом этапе можно сделать принципиальный вывод о виде подынтегральных функций уравнений (1) и (2).

В теории вероятностей известен только один многомерный закон распределения непрерывных случайных величин: нормальный. Однако в теоретическом плане для решения рассматриваемой задачи он не подходит, так как область определения нормального закона $(-\infty; \infty)$ не совпадает с областью определения рассматриваемых случайных величин, которые слева ограничены нулем $[0; \infty]$. Не существует многомерных

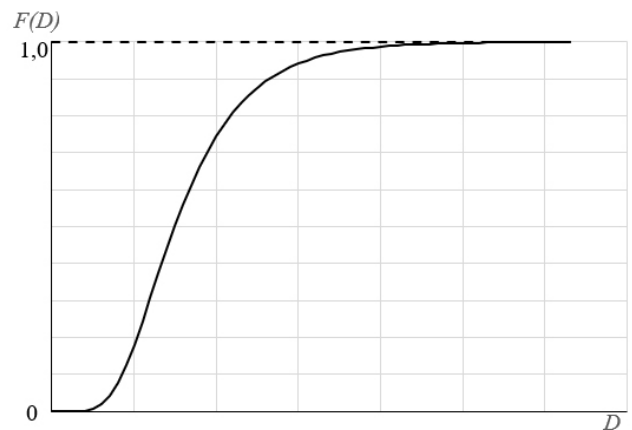


Рис. 2. Функция распределения вероятностей случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия

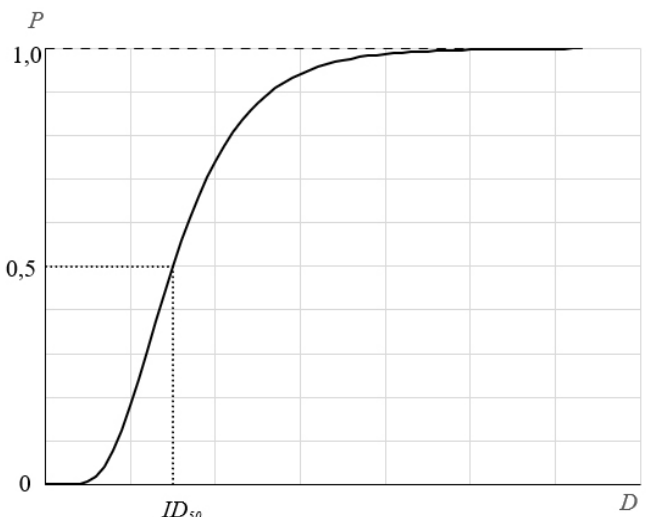


Рис. 3. Факторный закон заболевания

законов распределения Вейбулла, гамма-распределения или каких-либо других, которые бы в частном и предельном случаях давали бы распределение либо Вейбулла, либо гамма или обобщенное распределение гамма и Вейбулла [5].

Около 15 лет назад при решении задачи о комбинированном действии физиологически активных веществ (лекарственных препаратов и токсичных химических веществ) был получен многомерный логарифмически нормальный закон распределения непрерывных коррелированных случайных величин [6]. Применительно к рассматриваемому случаю поражающего действия патогена (летальный исход) двумерную функцию плотности в уравнении (2) можно записать следующим образом:

$$f(\tilde{D}, \tilde{\tau}) = \frac{1}{2\pi \sqrt{1-r_{inDint}^2} \sigma_{inD} \sigma_{int} \tilde{D} \tilde{\tau}} e^{-\frac{1}{2(1-r_{inDint}^2)} \left(\frac{\ln^2 \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} - 2r_{inDint} \frac{\ln \tilde{D}}{LD_{50}} \frac{\ln \tilde{\tau}}{t_{50}} + \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{inD}^2 \sigma_{int}^2} \right)} \quad (3)$$

где LD_{50} , t_{50} , σ_{inD} , σ_{int} и r_{inDint} — параметры закона.

Можно показать, что при действии фиксированной дозы патогена время наступления инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести (при появлении первых клинических признаков заболевания это время называют инкубационным периодом) является непрерывной случайной величиной, распределенной по логарифмически нормальному закону [5–8]. Условный закон распределения случайного времени наступления инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести в интегральной форме, описывающий вероятность $P(t)$ того, что случайное время наступления рассматриваемых эффектов воздействия будет меньше некоторого времени t , имеет следующий вид:

$$P(t) = 0,5 \left[1 + erf \left(\sqrt{k_{int}^*} \ln \frac{t}{t_{50}^*} \right) \right], \quad (4)$$

где параметр закона t_{50}^* — медианное время наступления инфекционного заболевания заданной степени тяжести на заданной инфицирующей дозе, сут.;

k_{int}^* — параметр закона.

Параметры закона t_{50}^* и k_{int}^* определяют через количественные характеристики вирулентности патогена и действующую инфицирующую дозу следующим образом [6, 8]:

$$\ln t_{50}^* = \ln t_{50} + r_{inDint} \frac{\sqrt{k_{inD}}}{\sqrt{k_{int}}} \ln \frac{D}{D_{50}}, \quad \sqrt{k_{int}^*} = \frac{\sqrt{k_{int}}}{\sqrt{1-r_{inDint}^2}}; \quad \sqrt{k} = \frac{1}{\sqrt{2\sigma}}. \quad (5)$$

В настоящее время из экспериментальных данных известно, что доза патогена, вызывающая заболевание у данного биообъекта (человека), время его клинического проявления (инкубационный период) и длительность сохранения (время, прошедшее от момента проявления клинических эффектов заболевания до выздоровления) являются непрерывными случайными величинами.

В 2007 г. было показано, что вероятность поражения не ниже заданной степени тяжести (применительно к рассматриваемому вопросу, вероятность заболевания) к моменту времени t на продолжительность τ не менее заданной может быть определена следующим образом [8]:

$$P = \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau}) d\tilde{D} d\tilde{\tau} d\tilde{\tau}, \quad (6)$$

где $f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau})$ — трехмерная логарифмически нормальная плотность распределения непрерывных коррелированных случайных величин инфицирующей \tilde{D} , вызывающей

инфекционное заболевание заданной степени тяжести, времени его наступления $\tilde{\tau}$, и продолжительности сохранения $\tilde{\tau}$, имеющая 9 параметров, которые применительно к патогену называют количественными характеристиками вирулентности:

$$f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau}) = \frac{1}{(2\pi)^{1,5} \sqrt{\Delta_1} \tilde{D} \tilde{\tau} \tilde{\tau}} e^{-\frac{1}{2\Delta_1} [A+B]},$$

$$\text{где } \Delta_1 = 1 - r_{inDint}^2 - r_{inDint}^2 - r_{inDint}^2 + 2r_{inDint} r_{inDint} r_{inDint}$$

$$A = \frac{(1-r_{inDint}^2) \ln^2 \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} + (1-r_{inDint}^2) \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} + (1-r_{inDint}^2) \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{inD}^2 + \sigma_{int}^2 + \sigma_{int}^2};$$

$$B = -2 \frac{(r_{inDint} - r_{inDint} r_{inDint}) \ln \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} - 2 \frac{(r_{inDint} - r_{inDint} r_{inDint}) \ln \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{inD} \sigma_{int}}}{\sigma_{inD} \sigma_{int}} - 2 \frac{(r_{inDint} - r_{inDint} r_{inDint}) \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{inD} \sigma_{int}}.$$

Рассмотренная вероятность получила название обобщенного ФВЗП [8].

Если длительность инфекционного заболевания не рассматривается, что характерно для летальных исходов, то, приняв в уравнении (6) $\tau = 0$, получим ФВЗП (2).

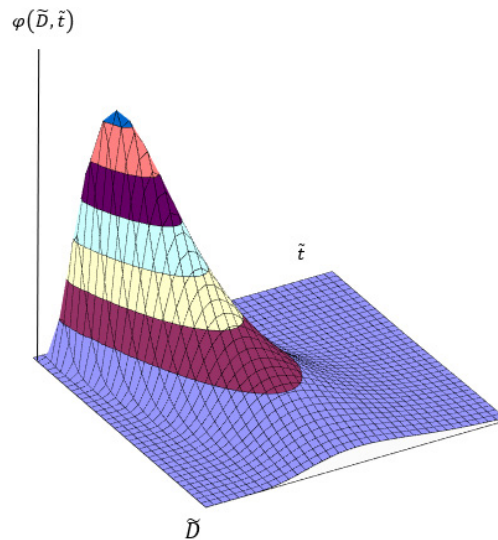


Рис. 4. Плотность распределения вероятностей случайных величин инфицирующей дозы ИД, вызывающей заданный эффект воздействия и времени его наступления

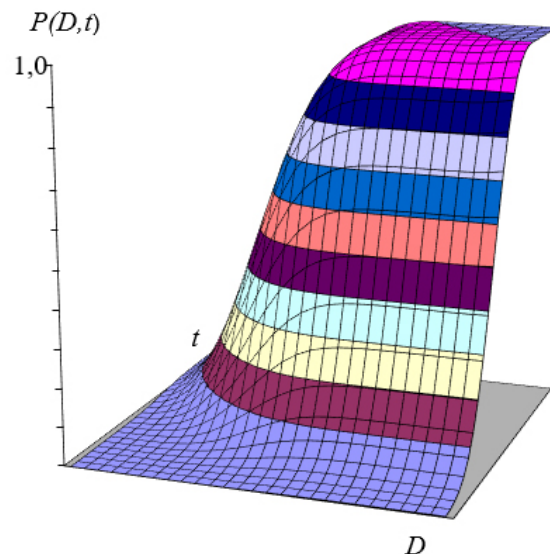


Рис. 5. Факторно-временной закон заболевания

Таблица. Полный перечень количественных характеристик патогена при его изолированном действии на биообъект

Характеристика	Размерность	Трактовка характеристик	
		Вероятностная (статистическая)	Физическая
ID_{50}, LD_{50}	мг (уг, БОЕ, КОЕ)	Медианная инфицирующая и летальная дозы (экспозиционные дозы), вызывающие инфекционное заболевание различной степени тяжести или его летальный исход	Инфицирующие дозы (экспозиционные дозы), при действии которых вероятность заболевания или летального исхода равна 0,5
ICT_{50} и LCT_{50}	мг•мин•л ⁻¹ (уг•мин•л ⁻¹ , БОЕ•мин•л ⁻¹)		
It_{50}, Lt_{50}	ч, сут.	Медианное время наступления инфекционного заболевания заданной степени тяжести при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы	Время, через которое у всех заболевших клинические эффекты заболевания или летальные исходы наступят с вероятностью 0,5 при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы
Π_{50}		Медианное время случайной длительности инфекционного заболевания при действии медианной ИД	Время, в течение которого выздоровление заболевшего произойдет с вероятностью 0,5 при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы
σ_{InD}	—	Среднее квадратическое отклонение (СКО) натурального логарифма случайных величин ИД, вызывающей инфекционное заболевание или летальный исход у заболевшего	Характеризует однородность (разнородность) данной популяции к поражающему действию патогена
σ_{Int}	—	СКО натурального логарифма случайного времени наступления инфекционного заболевания или летального исхода	Характеризует однородность данной популяции к поражающему действию патогена по времени наступления соответствующих клинических эффектов
σ_{Int}	—	СКО натурального логарифма случайной длительности заболевания	Характеризует однородность (разнородность) данной популяции к поражающему действию патогена по длительности заболевания
r_{InDint}	—	Коэффициент корреляции натуральных логарифмов: – случайной дозы, вызывающей заболевание (летальный исход), и времени их проявления; – случайной дозы, вызывающей заболевание, и длительности его сохранения; – случайного времени наступления и длительности сохранения заболевания	Характеризуют взаимосвязь сложных процессов реализации поражающего действия вещества у биообъекта во времени их проявления $-1 \leq r_{InDint} \leq 0;$ $0 \leq r_{Intint} \leq 1;$ $-1 \leq r_{Intint} \leq 0;$

Если в обобщенном ФВЗП не рассматриваются временные характеристики протекания инфекционного заболевания человека, то, приняв в нем $t = \infty$ и $\tau = 0$, получим факторный закон заболевания (1):

$$P = \int_0^D f(\tilde{D}) d\tilde{D} = 0,5 \left[1 + erf \left(\frac{1}{\sqrt{2}\sigma_{InD}} \ln \frac{D}{D_{50}} \right) \right] = 0,5 \left[1 + erf \left(\sqrt{k_{InD}} \ln T \right) \right], \quad (7)$$

так как

$$f(\tilde{D}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{InD}\tilde{D}} e^{-\frac{\ln^2 \frac{\tilde{D}}{D_{50}}}{2\sigma_{InD}^2}}, \quad \sqrt{k} = \frac{1}{\sqrt{2}\sigma},$$

где $erf(u)$ — интеграл ошибок:

$$erf(u) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^u e^{-t^2} dt.$$

Полный перечень количественных характеристик вирулентности при изолированном действии патогена, их вероятностная и физическая трактовка представлены в таблице.

Таким образом, в теоретическом плане задача описания поражающего действия патогена на биообъекты полностью решена.

Вирулентные характеристики патогена зависят от его вида и, в общем случае, штамма, пути попадания в организм биообъекта (ингаляционно, перорально, через слизистую), а также вида рассматриваемого биообъекта (дети, взрослые, пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями) и должны определяться в специально поставленных экспериментах на лабораторных (модельных) объектах с последующим пересчетом на человека.

К настоящему времени проведен критический анализ существующих методов определения некоторых количественных характеристик вирулентности патогена: метод Кербера [9], пробит метод Finney [10], метод Bliss [11]. С использованием трех методов математической

статистики: метода моментов, метода максимального правдоподобия и метода наименьших квадратов разработаны способы определения всех девяти токсикологических (вирусологических) характеристик физиологически активных веществ (патогена) при их изолированном действии по первичным данным лабораторных исследований на модельном объекте (лабораторных объектах) [8].

В заключении остановимся еще на одном важном вопросе. Рассмотренные законы заболевания в общей классификации законов поражения носят названия условных статических (детерминированных) законов. В реальных условиях оцениваемая инфицирующая доза патогена является случайной величиной в силу объективных и субъективных причин [8]. В то же время количественные характеристики вирулентности патогена, с одной стороны, представляют собой параметры генеральной совокупности, т. е. детерминированные величины. С другой стороны, в силу способа их определения, они являются оценками параметров генеральной совокупности и, как всякая оценка, — непрерывными случайными величинами (это фундаментальное свойство оценок).

В связи с этим рассматриваемые вероятности заболевания являются функциями непрерывных случайных величин и, как следствие, сами случайны. Поэтому встает вопрос учета случайного характера различных переменных в рассмотренных законах заболевания. Данный вопрос можно развивать и решать в рамках стохастической теории поражающего действия, что является самостоятельным научным направлением, сформировавшимся в последние годы [8, 12–17].

Необходимо отметить, что в литературе чаще всего приводят данные об инкубационном периоде: его минимальное t_{min} , максимальное t_{max} и, иногда, среднее значение [18, 19]. Эти данные позволяют получить в первом приближении некоторые временные характеристики

вирулентности патогена. Так, принимая, что минимальное и максимальное значения инкубационного периода, приводимые в литературе, соответствуют вероятности попадания случайной величины инкубационного периода в этот интервал с вероятностью, равной 0,95, можно получить следующие количественные характеристики: — медианное значение инкубационного периода:

$$It_{50} = \sqrt{t_{min}t_{max}};$$

— среднее квадратичное отклонение σ_{int} :

$$\sigma_{int} = 0,25 \ln \frac{t_{max}}{t_{min}}.$$

Однако, как уже отмечалось, более строгая их оценка возможна только в специально поставленных экспериментах на лабораторных объектах с последующим пересчетом на человека [8].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенных теоретических исследований по изолированному действию патогена были обоснованы законы, описывающие вероятность инфекционного заболевания биообъекта с учетом временных характеристик реализации поражающего действия патогена в зависимости от величины инфицирующей дозы. Корректность обоснованных законов подтверждена методом анализа размерностей, а также их корректным поведением в предельных и частных случаях.

Практически важным следствием из результатов проведенных теоретических исследований является

обоснование полного перечня количественных характеристик вирулентности. Так, для каждой степени тяжести инфекционного заболевания (обратимые эффекты поражения) необходимо знать девять количественных характеристик поражения — пять. На сегодняшний день эти количественные характеристики для различных патогенов практически неизвестны, что не позволяет корректно описывать развитие эпидемии.

В настоящее время поражающее действия патогена описывают через число контактов [2, 3, 20, 21], что в принципе не корректно.

ВЫВОДЫ

Рассмотрены теоретические аспекты обоснования и обоснованы факторные, факторно-временные и обобщенные факторно-временные законы заболевания человека, а в более широком смысле, биообъектов, например сельскохозяйственных животных, при изолированном действии на них патогена. Эти законы позволяют решать различные практически важные задачи и должны лежать в основе методов математического моделирования развития эпидемического процесса.

Для успешного решения различных практически важных задач в рассматриваемой предметной области необходимо развернуть научные исследования по определению всех количественных характеристик патогена при том или ином пути попадания в биообъект и созданию соответствующей базы данных, которая в настоящее время отсутствует.

Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения 21 апреля 2020 г.).
2. Harko T, Lobo FSN, Mak MK. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*. 2014; 236: 184–194. DOI: 10.1016/j.amc.2014.03.030. Sir.
3. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970.
4. Кармишин А. М., Семочкина Е. А., Черных А. О. Квалиметрическое описание химической безопасности: тезисы доклада. В сборнике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55 летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: Изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 70–72.
5. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Макаров М. Л. Теоретические аспекты обоснования количественных показателей опасности аварий потенциально опасных промышленных объектов/ журнал Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. М.: ВИНТИ, 2019; с. 51–66.
6. Кармишин А. М., Киреев В.А. Математические методы фармакологии и токсикологии. М.: ВУ РХБ защиты, 2005; 180 с.
7. Кармишин А. М. Успехи теоретической токсикологии и фармакологии/ тезисы доклада. В сборнике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 68–70.
8. Кармишин А. М., Киреев В. А., Березин Г. И., Афанасьев Р. В. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. М.: АПР, 2011; 330 с.
9. Kärber G. Beitrag sur kollektiven Behandlung pharmakologischer reihen-versucher. *Arch exp Path*. 1931; 162: 480–3.
10. Finney DJ. Probit analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 1977; p. 333.
11. Bliss CI. The method of probits. *Science*. 1934; 79: 38–39.
12. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Захаров В. П. Обоснование закона распределения случайной величины ущерба при техногенной аварии. В сборнике: Неделя науки СПбГУ 14–19 ноября 2016 г.: материалы научной конференции с международным участием. Лучшие доклады. СПб.: СПбГУ, 2016; 406–11.
13. Кармишин А. М., Киреев В. А., Заонегин С. В., Гладких В. Д. и др. К вопросу оценки токсичности химически опасных веществ при чрезвычайных ситуациях химической природы. Химическая и биологическая безопасность. Специальный выпуск, посвященный Федеральной целевой программе «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)». 2012; с. 117–21.
14. Кармишин А. М., Киреев В. А., Гуменюк В. И. Оценка пространственно-временных показателей опасности техногенных аварий. В сборнике: Безопасность в чрезвычайных ситуациях: сборник научных трудов V всероссийской научно-практической конференции. СПб.: изд-во Политехн. ун-та, 2013; с. 70–77.
15. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Киреев В. А. Проблемные вопросы промышленной безопасности. Научно-технические ведомости СПбГПУ. 2013; 2 (178): 320–4.
16. Кармишин А. М., Киреев В. А., Гуменюк В. И. К вопросу о количественных показателях опасности техногенных аварий. Научно-технические ведомости. СПб., 2013; 2 (171): 281–8.
17. Кармишин А. М., Карнюшкин А. И., Резничек В. Ф. Гуменюк В. И. Общие интегральные предствления показателей опасности техногенных аварий. *Безопасность в техносфере*. 2013; 6: 38–45.
18. Богомолов Б. П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюдиамед, 2007; 652 с.
19. Покровский В. И. и др. Инфекционные болезни и

- эпидемиология. М.: GEOTAR-MEDIA, 2013; 1007 с.
20. Тамм М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13 (1): 43–51.
21. Доступно по ссылке (дата обращения 4.11.2020): <https://www.newsru.com/russia/09oct2020/sbercovidpeak.html>.

References

1. Sajt Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (data obrashhenija 21 aprelja 2020 g.). Russian.
2. Harko T, Lobo FSN, Mak MK. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*. 2014 236: 184–194. DOI: 10.1016/j.amc.2014.03.030. Sir.
3. Bejli N. Matematika v biologii i medicine. М.: Mir, 1970. Russian.
4. Karmishin AM, Semochkina EA, Chernykh AO. Kvalimetriceskoe opisaniye himicheskoy bezopasnosti: tezisy doklada. V sbornike: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 55 letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: Izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 70–72. Russian.
5. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Makarov ML. Teoreticheskie aspekty obosnovaniya kolichestvennyh pokazatelej opasnosti avarij potencial'no opasnyh promyshlennyh ob'ektov/zhurnal Problemy bezopasnosti i chrezvychajnyh situacij. М.: VINITI, 2019; s. 51–66. Russian.
6. Karmishin AM, Kireev VA. Matematicheskie metody farmakologii i toksikologii. М.: VU RHB zashhity, 2005; 180 s. Russian.
7. Karmishin AM. Uspehi teoreticheskoy toksikologii i farmakologii/tezisy doklada. V sbornike: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 55-letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 68–70. Russian.
8. Karmishin AM, Kireev VA, Berezin GI, Afanasyev RV. Matematicheskie metody farmakologii, toksikologii i radiobiologii. М.: APR, 2011; 330 s. Russian.
9. Kärber G. Beitrag sur kollektiven Behandlung pharmakologischer reihen-versucher. *Arch exp Path*. 1931; 162: 480–3.
10. Finney DJ. Probit analysis. Cambridg: Cambridg University Press, 1977; p. 333.
11. Bliss CI. The method of probits. *Science*. 1934; 79: 38–39.
12. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Zaharov VP. Obosnovanie zakona raspredelenija sluchajnoj velichiny usherba pri tehnogennoj avarii. V sbornike: Nedelja nauki SPbPU 14–19 nojabrja 2016 g.: materialy nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Luchshie doklady. SPb.: SPbPU, 2016; 406–11. Russian.
13. Karmishin AM, Kireev VA, Zaonegin SV, Gladkih VD, i dr. K voprosu ocenki toksichnosti himicheski opasnyh veshhestv pri chrezvychajnyh situacijah himicheskoy prirody. Himicheskaja i biologicheskaja bezopasnost'. Special'nyj vypusk, posvjashhenyj Federal'noj celevoj programme «Nacional'naja sistema himicheskoy i biologicheskoy bezopasnosti Rossijskoj Federacii (2009–20014 gody)». 2012; p. 117–21. Russian.
14. Karmishin AM, Kireev VA, Gumenyuk VI. Ocenka prostranstvenno-vremennyh pokazatelej opasnosti tehnogennyh avarij. V sbornike: Bezopasnost' v chrezvychajnyh situacijah: sbornik nauchnyh trudov V vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. SPb.: izd-vo Politehn. un-ta, 2013; s. 70–77. Russian.
15. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Kireev VA. Problemnye voprosy promyshlennoj bezopasnosti. Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. 2013; 2 (178): 320–4. Russian.
16. Karmishin AM, Kireev VA, Gumenyuk VI. K voprosu o kolichestvennyh pokazateljah opasnosti tehnogennyh avarij. Nauchno-tehnicheskie vedomosti. SPb., 2013; 2 (171): 281–8. Russian.
17. Karmishin AM, Karnjushkin AI, Reznichuk VF, Gumenyuk VI. Obshhie integral'nye predstavlenija pokazatelej opasnosti tehnogennyh avarij. *Bezopasnost' v tehnosfere*. 2013; 6: 38–45. Russian.
18. Bogomolov BP. Infekcionnye bolezni: neotlozhnaja diagnostika, lechenie, profilaktika. М.: N'judiamed, 2007; 652 s. Russian.
19. Pokrovskij VI, i dr. Infekcionnye bolezni i jepidemiologija. М.: GEOTAR-MEDIA, 2013; 1007 s. Russian.
20. Tamm MV. Koronavirusnaja infekcija v Moskve: prognozy i scenarii. *Sovremennaja farmakoeconomika i farmakojepidemiologija*. 2020; 13 (1): 43–51. Russian.
21. Dostupno po ssylke (data obrashhenija 4.11.2020): <https://www.newsru.com/russia/09oct2020/sbercovidpeak.html>. Russian.