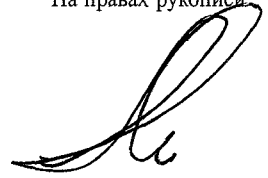


21

На правах рукописи



Авилов Константин Константинович

**Математическое моделирование заболеваемости
туберкулезом органов дыхания на территории России и
оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий**

05 13 18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук



Москва – 2007 г

Работа выполнена в Институте вычислительной математики РАН

| | |
|-----------------------|--|
| Научный руководитель | Доктор физико-математических наук, профессор Романюха А А |
| Официальные оппоненты | Доктор физико-математических наук Полежаев А А Кандидат технических наук Михальский А И |
| Ведущая организация | Московский государственный университет им М В Ломоносова |

Защита состоится «09» ноября 2007 г в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002 045 01 в Институте вычислительной математики РАН по адресу 119991, ГСП-1, г Москва, ул Губкина, д 8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института вычислительной математики РАН Электронные версии диссертации и автореферата доступны по адресам [http //immunol imm ras ru/avilov_disser.pdf](http://immunol imm ras ru/avilov_disser.pdf) и [http //immunol imm ras ru/avilov_autoref.pdf](http://immunol imm ras ru/avilov_autoref.pdf)

Автореферат разослан «8» октября 2007 г

Отзывы и замечания по автореферату в двух экземплярах, заверенные печатью, просьба высылать по вышеуказанному адресу на имя ученого секретаря диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор физико-математических наук



Бочаров Г А

Общая характеристика работы

Актуальность работы

В XIX веке туберкулез был наиболее частой причиной смерти в Европе, а в настоящее время он уносит больше жизней, чем любое другое инфекционное заболевание. На протяжении практически всего XX века в Европе наблюдалось стабильное снижение количества больных туберкулезом и умерших от него. К 70-ым годам укрепилось мнение, что туберкулез вскоре будет искоренен. Однако в 1990-ых годах во многих странах с развитой экономикой снижение заболеваемости туберкулезом прекратилось, а в некоторых наблюдался ее рост. В России и странах бывшего СССР этот период совпал с временем социально-экономических потрясений, что привело к двукратному росту выявленной заболеваемости (по сравнению с концом 1980-ых) и вывело Россию в двадцатку стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза.

Туберкулез в большинстве случаев излечим. Существующие на данный момент методы лечения этой болезни требуют продолжительных курсов лечения, нарушение которых приводит к развитию лекарственной устойчивости. Лечение случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно более затратно и сложно, чем лечение заболевания, вызванного обычными штаммами возбудителя. Это делает актуальными задачи по организации мероприятий по выявлению и лечению больных туберкулезом, а также по оптимальному расходованию средств в рамках таких мероприятий.

Одним из наиболее эффективных методов решения таких задач является построение математической модели, описывающей процессы распространения инфекции в популяции, развития заболевания и воздействие противотуберкулезных мероприятий. Важным элементом таких моделей должен быть метод их настройки на реальные данные (т.е. метод оценки параметров процесса и текущей ситуации по туберкулезу).

Цели диссертационной работы

1. Адаптация структуры базовой математической модели распространения и контроля туберкулеза к характеру статистических данных по России
2. Анализ аналитических свойств модели
3. Анализ реальных данных по областям европейской части РФ
 - Анализ доступных статистических данных по туберкулезу по областям РФ
 - Разработка методов настройки модели на реальные данные по областям РФ
 - Анализ и верификация результатов настройки модели на реальные данные

Научная новизна работы

Настоящая диссертационная работа является одной из первых, посвященных анализу реальных данных по распространению и контролю туберкулеза на территории России с ис-

пользованием математических моделей. К результатам, содержащим научную новизну, можно отнести следующие

- При помощи адаптированного варианта базовой модели распространения и контроля туберкулеза произведены оценки скрытой заболеваемости туберкулезом для ряда областей европейской части РФ, показана неоднородность областей по параметрам выявления больных
- Предложен новый подход к оценке эффективности программ выявления больных туберкулезом, опирающийся на использование данных о методе выявления больного (активное или пассивное) и его корреляции с диагностированным при выявлении бактериовыделением. Это позволяет оценивать эффективность программ выявления больных на основании систематически собираемых данных, без проведения специальных оценочных мероприятий или дорогостоящих популяционных исследований
- На основе предложенного подхода создана вычислительная технология получения оценок параметров процесса выявления больных, скрытой заболеваемости и скрытой распространенности туберкулеза
- Описан класс нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающий в себя большое количество опубликованных математических моделей распространения и контроля туберкулеза и позволяющий доказать теорему о существовании, единственности, неотрицательности, ограниченности и дифференцируемости решений по начальным данным. При введении естественных дополнительных условий доказана дифференцируемость решений по параметрам (коэффициентам) уравнений

Практическая ценность работы

Разработанная вычислительная технология оценки параметров процесса выявления больных и скрытой заболеваемости позволяет получать более полные данные, необходимые для мониторинга текущей ситуации по туберкулезу, прогнозирования ее развития и для решения задачи по оптимизации распределения средств при планировании противотуберкулезных мероприятий

Предложена модификация стандартной формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33), позволяющая применять данную вычислительную технологию в качестве средства систематического мониторинга

На защиту выносятся следующие основные результаты и положения.

1. Адаптирована базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза
 - учтено влияние миграционных процессов,
 - предложена модификация выражения для силы инфекции λ , позволяющая эффек-

тивно учесть различия областей РФ по плотности населения

- 2 Доказаны существование, единственность, неотрицательность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений решений класса нелинейных нормальных систем дифференциальных уравнений, включающего в себя как рассматриваемую модель распространения и контроля ТБ, так и большое количество моделей, применяемых в различных разделах математической эпидемиологии
- 3 Проведен анализ реальных данных по областям европейской части РФ
 - проанализированы статистические данные по Форме 33, показана существенная неоднородность областей европейской части РФ по эффективности выявления больных,
 - предложен метод и получены оценки скрытой заболеваемости и параметров процесса выявления больных,
 - произведена проверка полученных оценок с использованием данных по силе туберкулезной инфекции в детских и подростковых возрастных группах

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на

- научных семинарах Института вычислительной математики РАН,
- I Международной конференции “Математическая биология и биоинформатика”, г Пушкино, 9-15 октября 2006 г,
- семинаре “Моделирование популяционных процессов” (в Институте демографических исследований Общества Макса Планка, г Росток, Германия, 11 августа 2006 г),
- Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом “Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии”, г Москва, 20 апреля 2006 г,
- Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 45-летию кафедры туберкулеза СМГУ, г Саратов, 10 ноября 2006 г,
- XV международной конференции “Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии”, города Ялта-Гурзуф, Украина, 31 мая - 9 июня 2007 г

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в реферируемых журналах [1–3] и 4 работы в сборниках тезисов [4–7] Результаты работы содержатся в 2 статьях [1, 3], опубликованных в реферируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для защиты кандидатских диссертаций, их общий объем – 26 страниц, из которых лично автору принадлежат 14

Личный вклад автора.

Вклад автора в совместные работы заключается в

- адаптации базовой модели распространения и контроля туберкулеза, участия в разработке методов ее настройки, проведение и первичной настройки,
- создании подмодели процесса выявления больных, создании и реализации методов ее настройки,
- формулировке и доказательстве теоремы, гарантирующей существование, единственность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений решений класса нелинейных нормальных систем дифференциальных уравнений

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы и четырех приложений. Объем диссертации составляет 154 страницы (из них 11 занимают приложения). Кроме основного текста диссертация содержит 17 рисунков, 13 таблиц и список литературы из 80 наименований.

Краткое содержание работы

Во Введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы ее цели, представлены выносимые на защиту научные положения.

В первой главе описываются современные представления о патогенезе, иммунологических аспектах, эпидемиологии и методах контроля туберкулеза и приводится обзор наиболее значимых работ по математическому моделированию эпидемиологии туберкулеза.

Главной особенностью патогенеза туберкулеза (ТБ) является то, что инфицирование возбудителем этой болезни (микобактерией туберкулеза, МБТ) в большинстве случаев (85-95%) не приводит к развитию активной болезни, а инфекция переходит в латентную форму. Носители латентной инфекции не проявляют никаких признаков болезни, не подвержены повышенной смертности от причин, связанных с туберкулезом, и не являются распространителями инфекции. Развитие активного туберкулеза может произойти либо в результате эндогенной активации старой латентной инфекции, либо экзогенного суперинфицирования (повторного инфицирования носителя латентной инфекции), либо вскоре после первичного инфицирования (из-за неспособности иммунной системы сдержать первичный рост МБТ). Наиболее часто поражаемый орган – легкие (туберкулез очагов дыхания, ТОД). Прогрессирование болезни приводит к деструкции тканей и выделению значительных количеств возбудителя в окружающую среду. Излечение от туберкулеза не приводит к очищению организма от МБТ.

К настоящему времени накоплен огромный массив информации, описывающей как иммунную систему человека, так и биологию и биохимию микобактерий. Однако иммуно-микробиологическая схема взаимодействия МБТ с организмом человека изучена недостаточно полно. Это не позволяет построить формализованную количественную (математическую) модель взаимодействия МБТ с организмом хозяина.

В диссертации изложены современные представления о микробиологических механизмах ранних стадий туберкулезной инфекции, приведены два наиболее распространенных подхода к объяснению природы латентной туберкулезной инфекции (“статическая” и “динамическая” гипотезы) и кратко обрисованы клинические формы ТОД и их связь с микробиологическими аспектами.

Наиболее значимыми для математического моделирования эпидемиологических процессов, связанных с ТБ, являются механизмы формирования латентной инфекции, развития активного туберкулеза и передачи инфекции. Именно эти процессы являются наименее изученными.

Базовый подход к эпидемиологическому анализу процессов распространения и контроля туберкулеза опирается на разделение рассматриваемой популяции на три класса (группы) неинфицированные индивиды (S), носители латентной инфекции (L), больные (T).

Главные особенности эпидемиологии туберкулеза заключаются в следующем:

- туберкулезной инфекции свойственен переход в латентную форму, средняя ожидаемая длительность которой много больше средней продолжительности жизни хозяина,
- временной масштаб развития болезни и самой болезни варьирует от нескольких недель до нескольких лет,
- демографические процессы имеют сильное влияние на эпидемиологию туберкулеза,
- излечение от туберкулеза не приводит к очищению организма хозяина от микобактерий и не формирует полной защиты от последующих инфекции или рецидива болезни.

Основным методом лечения туберкулеза на настоящий момент является длительное (6-24 мес) применение противомикобактериальных антибиотиков. В случае успешного лечения больной прекращает бактериовыделение в течение нескольких недель приема препаратов.

Обзор работ по математическому моделированию распространения и контроля туберкулеза показал, что к настоящему времени создано значительное количество моделей, учитывающих большинство факторов, влияющих на моделируемые процессы. Однако в подавляющем большинстве работ величины параметров модели, определяющие ход процесса распространения туберкулеза, заимствуются из литературных источников. В результате этого прогнозы и рекомендации по организации противотуберкулезных программ носят усредненный харак-

тер и не учитывают изменчивость и региональную специфику Кроме того, количественные параметры патогенеза туберкулеза также являются недостаточно изученными

Вторая глава посвящена конструированию уравнений адаптированного варианта базовой модели распространения и контроля туберкулеза и доказательству существования, единственности и свойств решений класса нормальных систем дифференциальных уравнений, включающего данную модель

Общая структура базовой модели была предложена С Е Борисовым и А А Романюхой [3] Ее адаптация состояла в введении членов, описывающих миграционные процессы, и модификации способа математического описания процесса передачи инфекции

В основе адаптированной базовой модели лежит разделение моделируемой популяции на 6 групп

- $S(t)$ – неинфицированные возбудителем туберкулеза,
- $L(t)$ – инфицированные индивиды (носители латентной инфекции),
- $T_n^U(t)$ – невыявленные больные без бактериовыделения (БК-),
- $T_i^L(t)$ – невыявленные больные с бактериовыделением (БК+),
- $T_n^T(t)$ – выявленные больные без бактериовыделения (БК-),
- $T_i^T(t)$ – выявленные больные с бактериовыделением (БК+)

Динамика численности этих групп подчиняется уравнениям (1)-(6), используемые параметры перечислены в табл 1, блок-схема модели приведена на рис 1

$$\frac{dS}{dt} = f_S(t) - (\lambda(t, S, T_i^T) + \mu + e)S, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & f_L(t, S, T_i^T) + (1 - p)\lambda(t, S, T_i^T)S + \gamma_L T_n^U + \gamma_{L0} T_n^T - \\ & - (\delta + p\lambda(t, S, T_i^T) + \mu + e)L, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^U}{dt} = & f_{nU}(t) + p\lambda(t, S, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, T_i^T))L + \gamma_n T_i^U - \\ & - (\varphi_n + \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU})T_n^U, \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{dT_i^U}{dt} = f_{iU}(t) + \delta_i T_n^U - (\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U, \quad (4)$$

$$\frac{dT_n^T}{dt} = f_{nT}(t) + \gamma_{n0} T_i^T + \varphi_n T_n^U - (\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T, \quad (5)$$

$$\frac{dT_i^T}{dt} = f_{iT}(t) + \delta_{i0} T_n^T + \varphi_i T_i^U - (\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT})T_i^T \quad (6)$$

Главные особенности этой модели

- разделение выявленных и невыявленных (ге получающих и не получающих лечение) больных,

Таблица 1 Коэффициенты и величины базовой модели Сокращение к с означает “константа скорости”

| Символ | Описание |
|---------------|---|
| $f_i(t)$ | скорость миграционного притока в группу i , $i = S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T, f_5(t)$ и $f_L(t)$ включают в себя приток молодежи |
| λ | сила инфекции |
| μ | среднепопуляционная смертность для групп S и L |
| μ_{nU} | смертность в группе невыявленных БК- (T_n^U) |
| μ_{iU} | смертность в группе невыявленных БК+ (T_i^U) |
| μ_{nT} | смертность в группе выявленных БК- (T_n^T) |
| μ_{iT} | смертность в группе выявленных БК+ (T_i^T) |
| e | к с миграционного оттока из групп S и L |
| e_i | к с миграционного оттока из группы больных i , $i = T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$ |
| p | вероятность быстрого прогрессирования болезни |
| δ | к с эндогенной активации |
| δ_i | к с развития инфекционных форм болезни |
| γ_L | к с спонтанного самоизлечения |
| γ_n | к с спонтанного прекращения бактериовыделения |
| φ_i | к с выявления больных с бактериовыделением |
| φ_n | к с выявления больных без бактериовыделения |
| δ_{i0} | к с развития инфекционных форм болезни на фоне лечения |
| γ_{L0} | к с клинического излечения |
| γ_{n0} | к с прекращения бактериовыделения на фоне лечения |

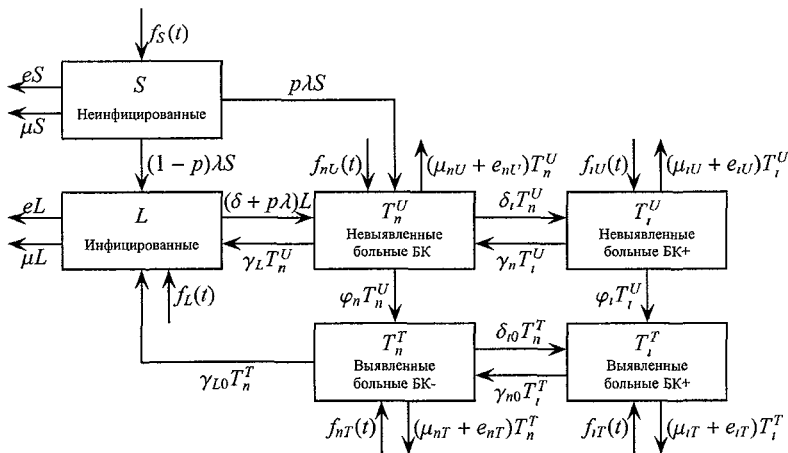


Рис 1 Блок-схема модели (1)-(6)

- различение инфекционных и неинфекционных форм туберкулеза, причем неинфекционный туберкулез считается ранней стадией болезни, предшествующей развитию тяжелых инфекционных стадий,
- излеченные и самоизлечившиеся от туберкулеза приравниваются к носителям латентной инфекции,
- учтено влияние миграционных процессов

Общим видом математической модели назовем уравнение (7) с начальными условиями (8), где $x \in \mathbb{R}^n$ – вектор переменных модели, а $t \in \mathbb{R}$, $0 \leq t \leq T$ – время

$$\frac{dx}{dt} = f(t) + \left(\sum_{j=1}^m g_j(t, x) B_j \right) x, \quad (7)$$

$$x|_{t=0} = x_0, \quad (8)$$

На уравнения (7)-(8) накладываются следующие условия

- У1) Функция $f(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ непрерывна на $(-\varepsilon_t, T + \varepsilon_t)$, где ε_t есть некоторое положительное число, и ее компоненты неотрицательны $f(t) \geq 0$ (здесь и далее подобные неравенства для векторов понимаются как покомпонентные $f_k(t) \geq 0, k = \overline{1, n}$)
- У2) Функции $g_j(t, x) : \mathbb{R} \oplus \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, задающие удельные скорости модельных процессов, определены и непрерывны вместе со своими частными производными по всем компонентам x на множестве

$$\Gamma = \{(t, x) \mid t \in (-\varepsilon_t, T + \varepsilon_t), x \in E, \|x\| \neq 0\}, \quad (9)$$

где E есть некоторое открытое множество в пространстве \mathbb{R}^n , содержащее в себе множество $D = \{x \mid x \geq 0, \|x\| \neq 0\}$, ограничены в некоторой проколотой открытой окрестности нуля при неотрицательных x

$$g_j(t, x) \leq M_j \text{ при } x \in U^0(0) \cap \{x \geq 0\}, t \in [0, T], j = \overline{1, m} \quad (10)$$

и неотрицательны при неотрицательных аргументах

$$g_j(t, x) \geq 0 \text{ при } x \geq 0, \|x\| \neq 0, t \in [0, T], j = \overline{1, m} \quad (11)$$

- У3) Квадратные матрицы $B_j = \{b_{kl}^j\}_{k,l=1}^n$ обладают неотрицательными внедиагональными элементами $b_{kl}^j \geq 0, k, l = \overline{1, n}, k \neq l$
- У4) Начальные данные x_0 неотрицательны и нетривиальны $x_0 \geq 0, N_0 = \|x_0\| > 0$
- У5) Для пар $g_j(t, x) B_j, j = \overline{1, m}$ выполняется одно из двух условий

У5 1) либо функция $g_j(t, x)$ глобально ограничена по x при неотрицательных аргументах $g_j(t, x) \leq M_j^1(t)$ при $x \geq 0, \|x\| \neq 0, t \in [0, T]$, где функция $M_j^1(t)$ непрерывна на $[0, T]$,

У5 2) либо все столбцовые суммы матрицы B , неположительны $\beta^j = B_j^T(1, \dots, 1)^T \leq 0$

В диссертации доказана следующая теорема

Теорема Пусть для уравнения (7) с начальными условиями (8) выполнены условия У1-У5 для некоторого $T > 0$ Тогда

- На $t \in [0, T]$ существует единственное решение (7) $x(t)$, удовлетворяющее начальным условиям (8)
- Решение $x(t)$ неотрицательно на $[0, T]$
- Компоненты решения $x(t)$ и величина $N(t) = \sum_{i=1}^n x_i(t)$ ограничены сверху решением уравнения (12) $N_{\max}(t)$, удовлетворяющему начальному условию $N_{\max}(0) = N_0$

$$\frac{dN_{\max}(t)}{dt} = F(t) + \kappa N_{\max}(t), \quad (12)$$

где $\kappa(t) = \sum_{j^1=1}^p M_{j^1}^1(t) \max \left(0, \left[\max_{k=1, \dots, p} \sum_{l=1, \dots, n} \beta_l^k \right] \right)$, а $j^1 = \overline{1, p}$ – индексы тех пар $g_j B_p$, для которых выполняется условие У5 1

- $N(t)$ ограничена снизу решением уравнения (13) $N_{\min}(t)$, удовлетворяющему начальному условию $N_{\min}(0) = N_0$, причем $N_{\min}(t) > 0$, $t \in [0, T]$

$$\frac{dN_{\min}(t)}{dt} = F(t) + m M_g M_\beta N_{\min}(t), \quad (13)$$

где $M_\beta = \min \left(0, \left[\min_{k=1, \dots, m} \sum_{l=1, \dots, n} \beta_l^k \right] \right) \leq 0$, а M_g есть оценка сверху для функций g_i на множестве $K = \{(t, x) \mid t \in [0, T], 0 \leq x \leq N_{\max}(t), \|x\| \neq 0\}$ (показано, что такая оценка существует)

В третьей главе произведен анализ данных по туберкулезу на территории РФ

Данные, систематически собираемые в системе противотуберкулезных учреждений России, имеют ряд особенностей (в силу недовыявления больных и массовой вакцинации населения БЦЖ), не позволяющих применять созданные ранее методы оценки параметров процесса распространения и контроля туберкулеза

“Классическими” подходами к моделированию зависимости силы инфекции λ от переменных модели являются “модель полного перемешивания” ($\lambda = \beta_g T_i^{eff}$)¹ и “модель прямого взаимодействия” ($\lambda = \beta_i T_i^{eff} / N$) В диссертации предложен новый вид зависимости λ от переменных модели, позволяющий эффективно учесть различия в плотностях населения Эффективное количество бактериовыделителей выражается как $T_i^{eff} = T_i^{ij} + k T_i^l$, что отражает эффект лечения ($k = 0, 1$), а сила инфекции – как $\lambda = \beta_{eff} (T_i^l + k T_i^j)$, что соответствует тому, что количество эпидемиологических контактов пропорционально пространственной плотно-

¹ T_i^{eff} есть эффективное количество больных-бактериовыделителей в популяции, а N – ее полная численность

сти бактериовывделителей Окончательная формула для λ такова

$$\lambda = f_i \rho_{\text{eff}}^{\text{гор}} + (1 - f_i) \rho_{\text{eff}}^{\text{сел}} = \beta \left(\frac{f_i \rho^{\text{гор}}}{N} + \frac{(1 - f_i)^2}{S_{\text{обл}}} \right) (T_i^U + k T_i^T),$$

где f_i – доля городского населения, $\rho^{\text{гор}}$ – оценка плотности городского населения, $S_{\text{обл}}$ – площадь территории, занимаемой популяцией, N – численность населения

Первичный анализ данных проводился путем настройки адаптированной базовой модели на данные по 21 области европейской части РФ, усредненные за 1999-2001 годы [1] Выбор областей обусловлен их относительной схожестью по социо-экономическим показателям В моделируемую популяцию включалась только взрослая часть населения рассматриваемых областей

Данные позволяют прямо оценить численности только групп выявленных больных (T_n^T и T_i^T), потоки связанные с ними (выявление больных, излечение, развитие и прекращение бактериовывделения на фоне лечения, миграционный приток и отток), а также общепопуляционные показатели (численность населения, среднестатистическая смертность, рождаемость, общие миграционные притоки) Настройка модели состоит в оценке численностей групп невыявленных больных (T_n^U и T_i^U) и групп S и L с использованием оценок параметров, связанных с индивидами из этих четырех групп и эффективностью программ выявления больных, общих для всех областей Настройка производилась на основании оценок временной динамики численностей групп T_n^U и T_i^U

Результаты настройки адаптированной базовой модели характеризуются трехкратным разбросом оценок численностей групп невыявленных больных и доли инфицированных в популяции На основании этого был сделан вывод о неверности предположения о равенстве эффективности выявления больных во всех областях

Для оценки эффективности выявления больных была предложена подмодель, уточняющая описание процесса выявления [1] Предполагалось, что методы выявления больных делятся на активные (скрининг населения, профилактические осмотры, флюорография) и пассивные (выявление при обращении с жалобами), причем эти два класса методов различаются по эффективности выявления больных на разных стадиях заболевания активное выявление эффективно при любой стадии заболевания, а пассивное более эффективно при тяжелых формах (которые в рамках нашей модели ассоциируются с БК+ формой болезни) Кроме того предполагалось, что тесты на бактериовывделение у выявленных бактериовывделителей в определенной доле случаев дают ложноотрицательный результат

Константы скорости выявления бактериовывделителей для активного и пассивного методов обозначаются как φ_a и φ_p Соответствующие константы скорости выявления больных без бактериовывделения задаются как $k_1 \varphi_a$ и $k_2 \varphi_p$, коэффициенты k_1 и k_2 задают относительную

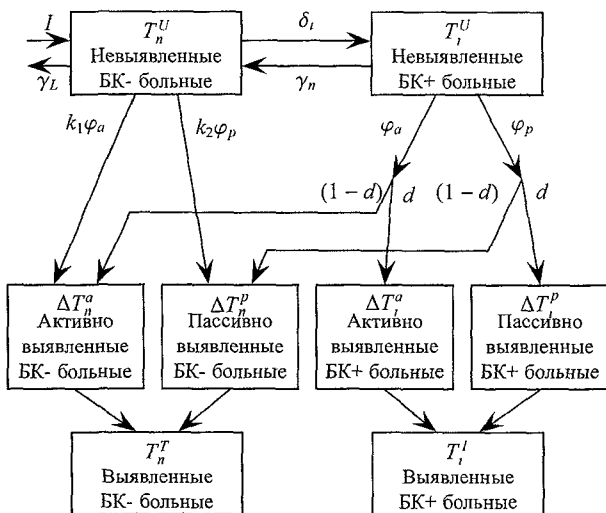


Рис 2 Упрощенная схема подмодели выявления больных. Потoki смертности и миграции не показаны.

эффективность выявления больных на ранних стадиях по сравнению с поздними стадиями. Выявленные больные с бактериовыделением с вероятностью d определяются лабораторией как бактериовыделители и с вероятностью $(1-d)$ получают ложноотрицательное заключение. Потoki выявления больных обозначаются следующим образом: ΔT_n^a – больные, активно выявленные как BK-, ΔT_n^p – больные, пассивно выявленные как BK-, ΔT_i^a – больные, активно выявленные как BK+, ΔT_i^p – больные, пассивно выявленные как BK+.

Уравнения подмодели выявления состоят из редуцированных уравнений (3)-(4) (редукция состоит в замене всех членов, описывающих приток новых больных из S и L , на I – скрытую (полную) заболеваемость) и уравнения, связывающего потоки выявления с переменными модели (упрощенная блок-схема модели приведена на рис. 2).

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_n U(t) + I \\ f_i U(t) \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} -(k_1\varphi_a + k_2\varphi_p + \frac{1}{\tau_n} + e_n U) & \gamma_n \\ \delta_i & -(\varphi_a + \varphi_p + \frac{1}{\tau_i} + e_i U) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} \Delta T_n^a \\ \Delta T_n^p \\ \Delta T_i^a \\ \Delta T_i^p \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} k_1\varphi_a & \varphi_a(1-d) \\ k_2\varphi_p & \varphi_p(1-d) \\ 0 & \varphi_a d \\ 0 & \varphi_p d \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix} \quad (15)$$

Для настройки подмодели выявления использовались данные индивидуализированной ("по-

лицевой”) базы данных по выявляемым больным, созданной для 9 из 21 рассматриваемых областей. Каждая область описывалась 4 неизвестными параметрами - скрытой заболеваемостью I , скоростями активного и пассивного выявления φ_a и φ_p и “качеством лаборатории” d . Были получены оценки I , φ_a , φ_p и d для каждой из 9 областей. Величины этих оценок существенно зависят от выбора коэффициентов k_1 и k_2 , но отношение оценок для разных областей (т.е. ранжировка областей по получаемым оценкам) от выбора k_1 и k_2 зависит слабо. Полученные оценки полностью соответствуют экспертным оценкам отдельных свойств систем выявления в нескольких областях.

Предложенную вычислительную технологию можно рекомендовать в качестве инструмента сравнения скрытой заболеваемости и эффективности программ по выявлению больных в разных регионах или в разные годы в одном и том же регионе.

Для проверки полученных оценок использовались данные о силе инфекции в детских возрастных группах, получаемые на основании мониторинга инфицированности детей при помощи пробы Манту. Эти данные нельзя считать оценками силы инфекции во взрослых возрастных группах, можно ожидать лишь их пропорциональности. Рассматриваемые 9 областей европейской части РФ разделились на две группы: в Орловской, Брянской и Тульской областях оценка силы инфекции в детских группах имела приблизительно ту же величину, что и оценка силы инфекции во взрослых группах, вычисленная на основе результатов настройки подмодели выявления, а в Ярославской, Белгородской, Воронежской, Липецкой, Тамбовской и Саратовской областях сила инфекции во взрослых группах была существенно меньше оценки силы инфекции в детских группах (порядка 30% и менее). Анализ прочих результатов настройки подмодели выявления больных показал, что области первой группы имеют наибольшие оценки скрытой заболеваемости I и численностей групп невыявленных больных T_n^U и T_i^U , хотя оценки параметров выявления больных (скоростей выявления φ_a и φ_p , “качества лаборатории” d) в меньшей степени зависят от принадлежности области к первой и второй группе. Для объяснения этого была выдвинута гипотеза о том, что в областях второй группы охват населения мероприятиями по выявлению больных туберкулезом заметно ниже, чем в областях первой группы.

В Заключение сформулированы основные результаты диссертации.

В приложениях описаны

- А) метод усвоения эпидемиологических данных,
- Б) вывод формул, используемых для оценки параметров процесса выявления больных,
- В) оценка области допустимых значений параметров k_1 и k_2 ,
- Г) практические предложения по модификации Формы 33

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

- 1 Адаптирована базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза
Адаптация состоит в
 - учете миграционных притоков и оттоков,
 - использовании модифицированной зависимости силы инфекции λ от переменных модели и статистических данных, позволяющей эффективно учитывать различия областей РФ по плотности населения
- 2 Исследованы аналитические свойства класса нелинейных нормальных систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Для их решений доказаны существование, единственность, неотрицательность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений
- 3 Проведен анализ данных по ряду областей европейской части РФ
 - Проанализированы данные по Форме 33, разработан метод первичной настройки базовой модели распространения и контроля туберкулеза, показана существенная неоднородность рассматриваемых областей европейской части РФ по эффективности выявления больных
 - Предложена подмодель, описывающая процессы выявления больных, она позволила оценить скрытую заболеваемость и эффективность выявления больных в ряде областей РФ
 - Произведена проверка полученных оценок путем сравнения расчетной силы инфекции с данными о силе инфекции в детских возрастных группах

Таким образом, разработана вычислительная технология, позволяющая оценивать ключевые параметры, необходимые для мониторинга ситуации по туберкулезу и оптимизации противотуберкулезных мероприятий. Предложена модификация формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33), позволяющая применять данную вычислительную технологию в качестве инструмента систематической оценки ситуации по туберкулезу и эффективности выявления больных.

Список публикаций

- [1] **Авилов К К, Романюха А А.** Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных // *Автоматика и телемеханика* 2007. №9 С 145-160
- [2] **Авилов К К, Романюха А А.** Математические модели распространения и контроля туберкулеза // *Математическая биология и биоинформатика* 2007 Т 2, №2 С 188-318
- [3] **Perelman M I, Marchuk G I, Borisov S E, Kazennykh B. Ya., Avilov K K, Karkach A S, Romanyukha A A** Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // *Russ J. Numer. Anal. Math. Modeling* 2004. V. 19, N. 4 P. 305–314.
- [4] **Авилов К К** Моделирование эпидемиологии туберкулеза в России // *Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии* Сб тез Всерос конф студентов и молодых ученых, посв Всемирному дню борьбы с туберкулезом М 2006 С 5-7
- [5] **Авилов К К** Настройка модели распространения туберкулеза на реальные данные Анализ источников ошибок // *Доклады 1-й междунар конф “Математическая биология и биоинформатика”*, г Пущино, 9-15 октября 2006 г / Под ред В Д Ляхно М МАКС Пресс 2006 С 140-141
- [6] **Авилов К К** Математическое моделирование процесса распространения туберкулеза Настройка на реальные данные // *Проблемы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза* Сб научн трудов Юбилейной науч -практ конф , посв 45-летию кафедры туберкулеза СГМУ, г Саратов, 10 ноября 2006 г / под ред П В Глубочко, Т И Морозовой С 17-22
- [7] **Авилов К К** Оценка параметров процесса выявления больных туберкулезом в России на основе реальных данных // Сб докладов XV международной конференции “Новые информационные технологии в медицине, фармакологии, биологии и экологии”, Ялта-Гурзуф, 31 мая-9 июня 2007 г

Заказ № 66/10/07 Подписано в печать 03 10 2007 Тираж 100 экз Усл п л 1



ООО "Цифровичок", тел (495) 797-75-76, (495) 778-22-20
www.cfr.ru , e-mail info@cfr.ru