

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 14<sup>00</sup> 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.inm.ras.ru/avilov\\_disser.pdf](http://immunol.inm.ras.ru/avilov_disser.pdf) и [http://immunol.inm.ras.ru/avilov\\_autoref.pdf](http://immunol.inm.ras.ru/avilov_autoref.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 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  $\lambda$ , 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. Пущино, 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, участии в разработке методов ее настройки, проведении 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. И 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-),
- $T_i^U(t)$  – 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.

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

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

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

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

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

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

Главные особенности этой модели:

- разделение выявленных и невыявленных (т.е. получающих и не получающих лечение) больных,



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

Символ	Описание
$f_i(t, \dots)$	скорость миграционного притока в группу $i$ , $i = S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$ ; $f_S(t)$ и $f_L(t)$ включают в себя приток молодежи
$\lambda$	сила инфекции
$\mu$	среднепопуляционная смертность для групп $S$ и $L$
$\mu_{nU}$	смертность в группе невыявленных БК- ( $T_n^U$ )
$\mu_{iU}$	смертность в группе невыявленных БК+ ( $T_i^U$ )
$\mu_{nT}$	смертность в группе выявленных БК- ( $T_n^T$ )
$\mu_{iT}$	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
$\delta$	к.с. эндогенной активации
$\delta_i$	к.с. развития инфекционных форм болезни
$\gamma_L$	к.с. спонтанного самоизлечения
$\gamma_n$	к.с. спонтанного прекращения бактериовыделения
$\varphi_i$	к.с. выявления больных с бактериовыделением
$\varphi_n$	к.с. выявления больных без бактериовыделения
$\delta_{i0}$	к.с. развития инфекционных форм болезни на фоне лечения
$\gamma_{L0}$	к.с. клинического излечения
$\gamma_{n0}$	к.с. прекращения бактериовыделения на фоне лечения

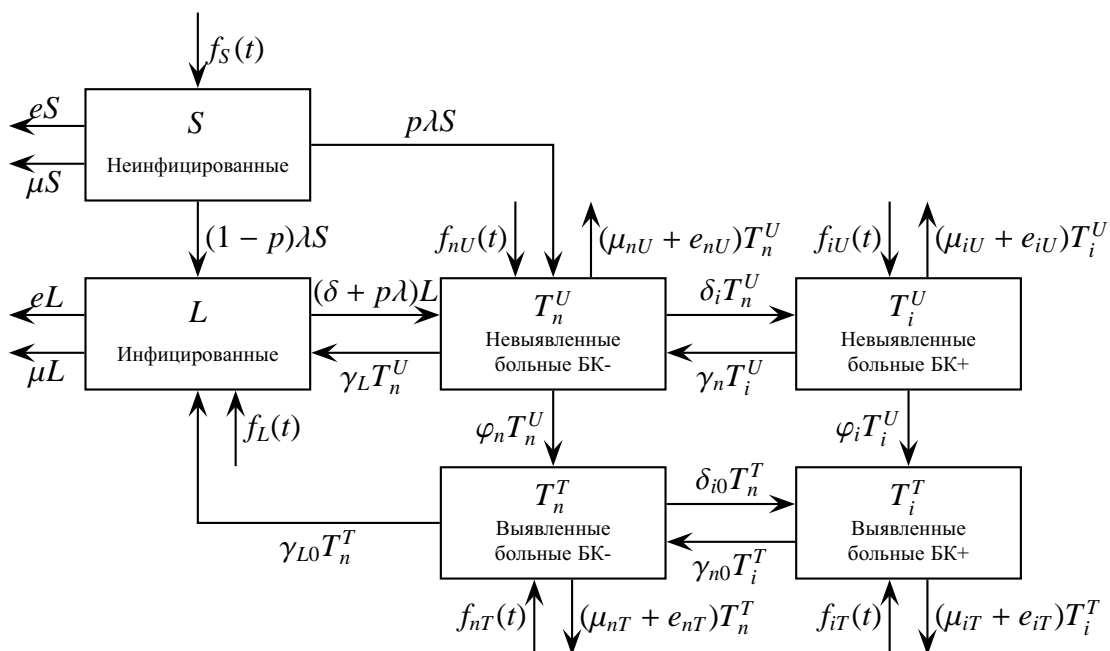


Рис. 1. Блок-схема модели (1)-(6).

- различие 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  $\varepsilon_t$  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

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

где  $E$  есть некоторое открытое множество в пространстве  $\mathbb{R}^n$ , содержащее в себе множество  $D = \{x : x \geq 0, \|x\| \neq 0\}$ , 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:

$$g_j(t, x) \leq M_j^1(t) \text{ при } x \geq 0, \|x\| \neq 0, t \in [0, T], \text{ где функция } M_j^1(t) \text{ непрерывна на } [0, T],$$

У5.2) либо все столбцовые суммы матрицы  $B_j$  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  $\kappa(t) = \sum_{j^1=1}^p M_{j^1}^1(t) \max\left(0, \left[\max_{k=\overline{1,p}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k\right]\right)$ , а  $j^1 = \overline{1, p}$  – индексы тех пар  $g_j B_j$ , 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  $M_\beta = \min\left(0, \left[\min_{k=\overline{1,m}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k\right]\right) \leq 0$ , а  $M_g$  есть оценка сверху для функций  $g_j$  на множестве  $K = \{(t, x) : t \in [0, T], 0 \leq x \leq N_{\max}(t), \|x\| \neq 0\}$  (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  $\lambda$  от переменных модели являются “модель полного перемешивания” ( $\lambda = \beta_g T_i^{eff}$ )<sup>1</sup> и “модель прямого взаимодействия” ( $\lambda = \beta_l T_i^{eff} / N$ ). В диссертации предложен новый вид зависимости  $\lambda$  от переменных модели, позволяющий эффективно учесть различия в плотностях населения. Эффективное количество бактериовыделителей выражается как  $T_i^{eff} = T_i^U + k T_i^T$ , что отражает эффект лечения ( $k = 0, 1$ ), а сила инфекции – как  $\lambda = \beta \rho_{eff} (T_i^U + k T_i^T)$ , что соответствует тому, что количество эпидемиологических контактов пропорционально пространственной плотно-

<sup>1</sup>  $T_i^{eff}$  есть эффективное количество больных-бактериовыделителей в популяции, а  $N$  – ее полная численность.

сти бактериовыделителей. Окончательная формула для  $\lambda$  такова:

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

где  $f_i$  – доля городского населения,  $\rho^{гор}$  – оценка плотности городского населения,  $S^{обл}$  – 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 бактериовыделения 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 бактериовыделение у выявленных бактериовыделителей в определенной доле случаев дают ложноотрицательный результат.

Константы скорости выявления бактериовыделителей для активного и пассивного методов обозначаются как  $\varphi_a$  и  $\varphi_p$ . Соответствующие константы скорости выявления больных без бактериовыделения задаются как  $k_1 \varphi_a$  и  $k_2 \varphi_p$ , коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$  задают относительную

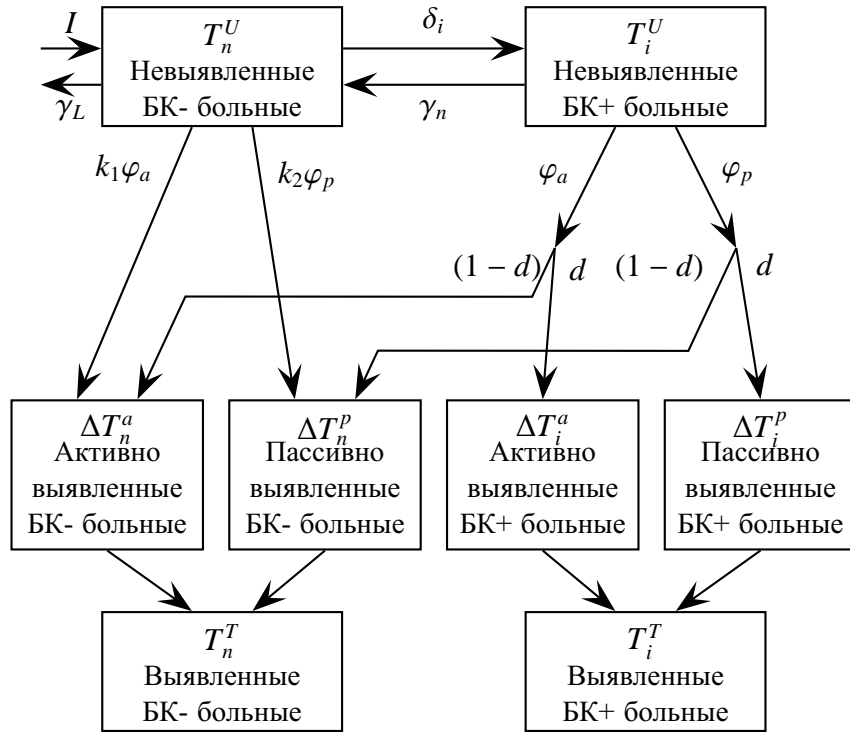


Рис. 2. Упрощенная схема подмодели выявления больных. Поток смертности и миграции не показаны.

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. Поток выявления больных обозначаются следующим образом:  $\Delta T_n^a$  – больные, активно выявленные как BK-;  $\Delta T_n^p$  – больные, пассивно выявленные как BK-;  $\Delta T_i^a$  – больные, активно выявленные как BK+;  $\Delta T_i^p$  – 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):

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

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

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  $\varphi_a$  и  $\varphi_p$  и “качеством лаборатории”  $d$ . Были получены оценки  $I$ ,  $\varphi_a$ ,  $\varphi_p$  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  $\varphi_a$  и  $\varphi_p$ , “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  $\lambda$  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. Лахно. 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.*