

На правах рукописи

Мельниченко Олеся Алексеевна

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ
ПРОЦЕСС

05.13.18 — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

*диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук*

Москва – 2008

Работа выполнена на кафедре вычислительных технологий и моделирования
факультета вычислительной математики и кибернетики
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук, профессор А.А. Романюха

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук, профессор А.А. Васин,
доктор технических наук, профессор В.Н. Новосельцев

Ведущая организация:

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино Московской обл.

Защита состоится «__» _____ 200__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.045.01 в Институте вычислительной математики РАН по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института вычислительной математики РАН.

Автореферат разослан «__» _____ 200__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.045.01,
доктор физико-математических наук

Г.А. Бочаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Туберкулез является опасным инфекционным заболеванием, передающимся аэрогенным путем. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн человек, а всего насчитывается 15–20 млн больных туберкулезом легких, которые опасны для окружающих. Среди инфекционных заболеваний туберкулез как причина смерти занимает первое место, в мире ежегодно от туберкулеза умирают около 3 млн человек. По оценкам ВОЗ Россия входит в число 22 стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза.

Математическое моделирование является одним из самых эффективных инструментов для прогнозирования ситуации по туберкулезу, разработки программ контроля и оценки их последствий. Так как процесс распространения туберкулезной инфекции существенно различается в разных регионах мира, то математическая модель должна отражать ключевые особенности распространения инфекции в конкретном регионе.

В работе рассмотрена модель, предложенная отечественными учеными, учитывающая основные особенности распространения туберкулеза на территории России. Заметим, что для точного и качественного описания эпидемического процесса, для учета региональных особенностей, необходимо настроить модель на реальные данные. Поэтому одной из актуальных задач является разработка метода оценки параметров с учетом характера имеющихся статистических данных по туберкулезу на территории России.

Современные исследования показывают, что различия социально-экономических условий между странами и регионами могут быть одной из причин неоднородности по эпидемиологическим показателям. Низкий уровень доходов, перенаселенность, недоступность и низкое качество медицинского обслуживания остаются факторами риска, поэтому необходимо учитывать эти характеристики при прогнозировании эпидемиологической обстановки и разработке стратегий контроля туберкулеза.

Таким образом, становится очевидной актуальность оценки влияния социально-экономических факторов на эпидемический процесс в регионах России, а также учета региональной неоднородности по экономическим показателям не только при прогнозировании, но и при настройке модели.

Цели работы:

1. Разработка метода оценки основных эпидемиологических показателей и характеристик эпидемического процесса, учитывающего влияние внешней среды на распространение туберкулеза.

2. Анализ чувствительности эпидемиологических показателей к возмущению параметров модели.
3. Анализ данных по регионам Центрального Федерального Округа РФ:
 - оценка эпидемиологических показателей, эффективности работы противотуберкулезных учреждений и влияния социально-экономических факторов на эпидемический процесс,
 - прогнозирование эпидемической ситуации,
 - выявление характеристик эпидемического процесса, оказывающих наиболее сильное влияние на динамику процесса.

Научная новизна работы. Настоящая работа является одной из первых, посвященных анализу факторов, влияющих на процесс распространения туберкулеза в России. К результатам, содержащим научную новизну, можно отнести:

- Впервые предложен метод параметризации характеристик эпидемического процесса, определен вид зависимости параметров модели от социально-экономических показателей.
- Предложен метод оценки основных эпидемиологических показателей и параметров модели по статистическим данным системы противотуберкулезных учреждений и Росстата РФ.
- С помощью сопряженных уравнений получены формулы для расчета изменения эпидемиологических показателей при изменении параметров модели.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Предложена параметризация характеристик эпидемического процесса, построен метод оценки основных эпидемиологических показателей и параметров модели, учитывающий влияние социально-экономических факторов и работы противотуберкулезных учреждений на эпидемический процесс.
2. Для класса систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающего в себя модель распространения туберкулеза в РФ, проведен анализ чувствительности функционалов от решений к возмущению параметров.
3. Проведен анализ данных для регионов ЦФО РФ:

- получены оценки эпидемиологических показателей и параметров модели, оценено влияние социально-экономических факторов и эффективности противотуберкулезных мероприятий на процесс распространения туберкулеза,
- рассчитан прогноз инфицированности и распространенности туберкулеза для различных сценариев развития регионов,
- для каждого региона выявлены характеристики эпидемического процесса, оказывающие наиболее сильное влияние на эпидемиологические показатели, проведена классификация регионов с учетом выявленных особенностей.

Практическая значимость работы. Представленная в данной работе методика настройки модели позволяет оценить основные характеристики эпидемического процесса, необходимые для прогнозирования ситуации по туберкулезу и планирования стратегий контроля. Выявленная зависимость между параметрами модели и социально-экономическими показателями позволяет учитывать влияние экономических условий на процесс распространения туберкулеза в регионах РФ.

Анализ чувствительности позволяет выявить для каждого региона наиболее значимые характеристики эпидемического процесса, классифицировать регионы, принимая во внимание выявленные особенности. Поскольку эпидемический процесс протекает в регионах по-разному, то и программы контроля туберкулеза также должны быть различными. Таким образом, анализ региональных особенностей и классификация регионов могут быть использованы при разработке стратегий контроля и борьбы с туберкулезом для того, чтобы повысить эффективность противотуберкулезных мероприятий.

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались на различных конференциях, в т.ч. на международных конференциях “European Conference on Mathematical and Theoretical Biology” (Эдинбург, 2008 г.) и “Математическая биология и биоинформатика” (Пушино, 2006 г., 2008 г.), на конференции “Математика. Компьютер. Образование” (Пушино, 2007 г., Дубна, 2008 г.), на “Ломоносовских чтениях” (Москва, 2006 г.) и “Тихоновских чтениях” (Москва, 2006 г., 2007 г.), а также на семинаре кафедры Исследования операций факультета ВМиК МГУ и семинаре “Моделирование популяционных процессов” Института проблем управления РАН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в реферируемых журналах [1, 2], рекомендованных ВАК РФ для защиты кандидатских диссертаций, и 5 работ в сборниках тезисов [3–7]. **Вклад автора** в совместные работы заключается в разработке

метода параметризации характеристик эпидемического процесса, совместной разработке метода оценки параметров модели по статистическим данным системы противотуберкулезных учреждений и Росстата РФ, исследовании чувствительности эпидемиологических показателей к возмущению параметров с помощью сопряженных уравнений и регрессионного анализа, проведении расчетов и анализе данных.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Объем диссертации составляет 106 страниц. Кроме основного текста диссертация содержит 11 рисунков, 31 таблицу (14 из них в приложении) и список литературы из 50 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы ее цели, описывается структура диссертации, кратко формулируются основные полученные результаты.

Первая глава, состоящая из 3 разделов, носит обзорный характер. В **разделе 1.1** приведены понятия эпидемиологии и математической эпидемиологии, описаны основные направления современных эпидемиологических исследований, изложены основные подходы к моделированию эпидемического процесса и учету демографических и миграционных процессов, а также кратко изложена проблема оценки параметров математических моделей.

В **разделе 1.2** представлены краткие сведения о патогенезе туберкулеза органов дыхания и основные особенности распространения и контроля туберкулеза на территории России.

Основным отличием туберкулеза от большинства инфекционных заболеваний является наличие длительного латентного периода, средняя продолжительность которого сравнима с продолжительностью жизни человека. Также необходимо отметить тот факт, что после заражения, как правило, инфекция переходит в латентное состояние, что приводит к формированию многочисленного класса носителей латентной инфекции. Небольшая же часть инфицированных индивидов быстро прогрессирует до состояния активной болезни.

У носителей латентной инфекции может развиваться активная форма болезни в результате эндогенной реактивации старой инфекции и экзогенной реинфекции (повторное инфицирование возбудителями туберкулеза). При активной форме болезни возможно поражение различных тканей и органов, однако туберкулез органов дыхания является преиму-

щественной формой как по количеству, так и по эпидемиологической значимости. Активное течение туберкулеза органов дыхания приводит к деструкции тканей легких и развитию бактериовыделения.

Формы туберкулеза без бактериовыделения и с бактериовыделением рассматриваются как последовательные стадии заболевания, противотуберкулезные учреждения выявляют и лечат обе категории больных. Основным методом лечения туберкулеза является длительное применение антибиотиков. Однако, считается, что полное излечение от туберкулеза в виде уничтожения всех находящихся в организме микобактерий практически невозможно и не защищает от последующих инфекций или рецидивов болезни.

В **разделе 1.3** содержится обзор основных работ, посвященных моделированию эпидемиологии туберкулеза и оценке влияния социально-экономических факторов на эпидемический процесс.

Обзор литературы показал, что на данный момент существует множество работ различной степени сложности по моделированию распространения и контроля туберкулеза. Однако рассмотренные модели не всегда соответствуют представлениям отечественных фтизиатров о патогенезе туберкулеза, а также не отражают особенностей системы противотуберкулезных мероприятий, применяемых в России.

Кроме того, в большинстве работ отсутствует метод оценки параметров модели, в некоторых работах не проводилось сравнение результатов моделирования с реальными данными. По этим причинам результаты исследований часто носят качественный характер и не учитывают региональные отличия процесса распространения туберкулеза.

В процессе анализа литературы не было обнаружено ни одной работы, посвященной оценке влияния социально-экономических факторов на распространение туберкулеза на территории России, а метод анализа данных, предложенный в работах зарубежных авторов, не применим к регионам России по причине отсутствия подробных социально-экономических и эпидемиологических данных.

Во **второй главе** представлена математическая модель распространения туберкулеза в России; для класса систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающего в себя рассматриваемую модель, проведен анализ чувствительности функционалов от решений к возмущению параметров.

В **разделе 2.1** рассматривается математическая модель распространения и контроля туберкулеза, предложенная С.Е. Борисовым и А.А. Романюхой. Используемая модель учитывает представления отечественных фтизиатров о патогенезе туберкулеза и особенности системы противотуберкулезных мероприятий, применяемых в России.

В рамках модели рассматриваемая популяция делится на 6 групп, численности которых зависят от времени t и являются переменными модели (см. табл. 1); внутри каждой группы все индивиды считаются одинаковыми по своим свойствам.

Таблица 1: Переменные модели

Переменная	Определение
S	восприимчивые вакцинированные индивиды
L	инфицированные индивиды (носители латентной инфекции)
D	невыявленные больные без бактериовыделения (БК-)
B	невыявленные больные с бактериовыделением (БК+)
D_0	выявленные больные без бактериовыделения (БК-)
B_0	выявленные больные с бактериовыделением (БК+)

Уравнения модели строятся на основе принципа сохранения числа индивидов. Численность популяции может изменяться только в результате таких процессов как приток молодежи, смерть, миграционный приток и отток. Остальные процессы связаны с перемещением индивидов между 6 выделенными группами. Система нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающая динамику численностей групп модели, имеет вид:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -(\lambda(t) + \mu + e)S + f_C(t)(1 - I_C) + f_S(t), \\
\frac{dL}{dt} &= (1 - p)\lambda(t)S - (\gamma + \lambda(t) + \mu + e)L + \beta_L D + \beta_{L_0} D_0 + f_C(t)I_C + f_L(t), \\
\frac{dD}{dt} &= p\lambda(t)S + (\gamma + p\lambda(t))L + \beta_D B - (\beta_B + \beta_L + \varphi_D + \mu_D + e_D)D + f_D(t), \\
\frac{dB}{dt} &= \beta_B D - (\beta_D + \varphi_B + \mu_B + e_B)B + f_B(t), \\
\frac{dD_0}{dt} &= \varphi_D D + \beta_{D_0} B_0 - (\beta_{B_0} + \beta_{L_0} + \mu_{D_0} + e_{D_0})D_0 + f_{D_0}(t), \\
\frac{dB_0}{dt} &= \varphi_B B + \beta_{B_0} D_0 - (\beta_{D_0} + \mu_{B_0} + e_{B_0})B_0 + f_{B_0}(t), \\
\lambda(t) &= \beta(B(t) + kB_0(t)).
\end{aligned}$$

Раздел 2.2 посвящен аналитическому исследованию чувствительности функционалов от решения модели к возмущению параметров. В разделе рассматривается класс математических моделей, которые представимы в виде:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} + Bu + A_0(u, n) + f = 0, \\ u|_{t=0} = u^{(0)}, \end{cases} \quad (1)$$

где $t \in [0, T]$ – время, $u(t) \in \mathbb{R}^6 \quad \forall t$ – переменные модели, $u^{(0)} \in \mathbb{R}^6$ – начальные условия, $f \in \mathbb{R}^6$, $B = \{b_{ij}\}_{i,j=1}^6$, $n = \{n_k^{ij}\}_{i,j,k=1}^6$ – набор параметров модели,

$$A_0(u, n) = \begin{pmatrix} u_1 \sum_{i=1}^6 n_i^{11} u_i + u_2 \sum_{i=1}^6 n_i^{12} u_i + \dots + u_6 \sum_{i=1}^6 n_i^{16} u_i \\ \vdots \\ u_1 \sum_{i=1}^6 n_i^{61} u_i + u_2 \sum_{i=1}^6 n_i^{62} u_i + \dots + u_6 \sum_{i=1}^6 n_i^{66} u_i \end{pmatrix}.$$

Пусть нам задан функционал от решения модели $J(u) = (p, u)$, где для $x(t), y(t) \in \mathbb{R}^6 \forall t$ $(x, y) = \int_0^T (x_1 y_1 + \dots + x_6 y_6) dt$. Пусть также задано возмущение параметров δf_i , δb_{ij} и δn_k^{ij} , и нас интересует изменение значения функционала при известном возмущении параметров.

В диссертации доказано, что вариация функционала $\delta J(u, \delta u)$ при заданном возмущении параметров δf_i , δb_{ij} , δn_k^{ij} может быть рассчитана по формуле:

$$\delta J(u, \delta u) = \int_0^T \sum_{i=1}^6 u_i^* \delta f_i dt + \int_0^T \sum_{i,j=1}^6 u_i u_j^* \delta b_{ji} dt + \int_0^T \sum_{i,j,k=1}^6 u_i u_j u_k^* \delta n_j^{ki} dt,$$

где u – решение исходной задачи (1), u^* – решение следующей сопряженной задачи

$$\begin{cases} -\frac{du^*}{dt} + B^* u^* + N_1^*(u, n) u^* + N_2^*(u, n) u^* = -p, \\ u^*|_{t=T} = 0, \end{cases}$$

$$N_1(u, n) \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^6 n_i^{11} u_i & \dots & \sum_{i=1}^6 n_i^{16} u_i \\ \vdots & & \vdots \\ \sum_{i=1}^6 n_i^{61} u_i & \dots & \sum_{i=1}^6 n_i^{66} u_i \end{pmatrix}, \quad N_2(u, n) \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^6 n_1^{1i} u_i & \dots & \sum_{i=1}^6 n_6^{1i} u_i \\ \vdots & & \vdots \\ \sum_{i=1}^6 n_1^{6i} u_i & \dots & \sum_{i=1}^6 n_6^{6i} u_i \end{pmatrix}.$$

Третья глава посвящена разработке метода оценки параметров модели распространения туберкулеза в России.

В **разделе 3.1** представлен список измеряемых показателей эпидемического процесса. Особенностью данных, предоставляемых противотуберкулезными учреждениями, является то, что они описывают события, связанные с выявленными случаями туберкулеза. Поэтому напрямую из данных могут быть оценены значения параметров, относящихся к группам выявленных больных D_0 и B_0 , и значения таких демографических показателей, как смертность и численность популяции.

При настройке модели использовался ряд экспертных оценок свойств больных и инфицированных индивидов, свойств лечебной системы, демографических и миграционных показателей, которые также приведены в разделе.

В разделе 3.2 изложен метод вычисления начальных оценок параметров и эпидемиологических показателей. Туберкулез является заболеванием, характеризующимся медленной динамикой эпидемического процесса. Анализ данных показал, что изменения численностей групп выявленных больных D_0 и B_0 , а также и общей численности популяции, незначительны, поэтому, в качестве первого приближения, мы предположили, что численности остальных групп постоянны. Используя данное предположение и экспертные оценки мы получили начальные оценки параметров в результате решения следующей задачи:

$$\begin{cases} \Psi(\beta) = \left(\frac{1}{L} \frac{dL}{dt}\right)^2 + \left(\frac{1}{D} \frac{dD}{dt}\right)^2 \longrightarrow \min, \\ \beta \in [10^{-6}; 10^{-4}]. \end{cases}$$

Необходимо отметить, что начальные оценки значительной части параметров являются экспертными оценками.

В разделе 3.3 предложен метод параметризации некоторых характеристик эпидемического процесса, позволяющий учесть влияние социально-экономических факторов на динамику процесса и уточнить начальные оценки части параметров.

В основе параметризации скоростей обострения β_B и ремиссии β_D лежит следующее предположение — чем лучше социально-экономические условия в регионе, тем меньше скорость обострения и тем больше скорость ремиссии; и наоборот, чем хуже социально-экономические условия, тем больше скорость обострения и тем меньше скорость ремиссии, например

$$\begin{aligned} \beta_D &= \beta_D^* + \alpha_1(D - D_{cp}), \\ \beta_B &= \beta_B^* - \alpha_2(D - D_{cp}), \end{aligned}$$

где $\alpha_i > 0$, β_D^* и β_B^* — экспертные оценки параметров, D — доход на душу населения, D_{cp} — среднее значение дохода на душу населения для рассматриваемого набора регионов.

В качестве показателей, характеризующих социально-экономические условия в регионе, рассматривались такие величины, как доход на душу населения, жилплощадь на душу населения и уровень безработицы.

Для учета региональных отличий по качеству работы противотуберкулезных учреждений мы рассмотрели вероятность выявления бактериовыделителя r_B — отношение числа вновь выявленных больных БК+ к количеству индивидов, перешедших в стадию болезни с бактериовыделением. Низкое качество выявления приводит к увеличению количества тяжелых больных и, следовательно, доли тяжелых больных среди вновь выявленных больных.

Известно, что высокая доля тяжелых больных η соответствует низкому качеству выявления. Согласно оценкам экспертов, в случае эффективной работы противотуберкулезной службы соотношение $1/\eta$ равно 1.5, поэтому для вероятности выявления бактериовыделителя был выбран следующий вид параметризации:

$$r_B = r_B^* + \alpha_3 \left(\frac{1}{\eta} - 1.5 \right).$$

Уточнение параметров (т.е. вычисление коэффициентов α_j) проводилось для набора регионов, характеризующихся однородностью эпидемиологических показателей. В качестве условия, позволяющего найти уточненные оценки параметров, было выбрано следующее — коэффициенты α_j должны быть таковы, чтобы различия между регионами по величинам B , D и L были минимальны. Таким образом, постановка задачи выглядела следующим образом:

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = \sum_i \left[\left(\frac{B_{cp} - B_i}{B_{cp}} \right)^2 + \left(\frac{D_{cp} - D_i}{D_{cp}} \right)^2 + \left(\frac{L_{cp} - L_i}{L_{cp}} \right)^2 \right] \longrightarrow \min, \\ r_B(i) = r_B^* + \alpha_1(E_i - E_{cp}), \\ \beta_D(i) = \beta_D^* + \alpha_2(P_i - P_{cp}), \\ \beta_B(i) = \beta_B^* - \alpha_3(P_i - P_{cp}), \end{array} \right.$$

где E_i — характеристика эффективности работы противотуберкулезных служб i региона, P_i — характеристика социально-экономических условий в i регионе.

В разделе 3.4 сформулирован метод оценки параметров, состоящий из нескольких этапов, описанных в предыдущих разделах главы, и учитывающий неоднородность регионов по социально-экономическим показателям и качеству работы медицинских учреждений; схема метода приведена на рис. 1.

В четвертой главе представлены результаты анализа данных за 1998–2000 г. для 14 регионов Центрального Федерального Округа Российской Федерации.

Раздел 4.1 посвящен анализу влияния региональной неоднородности по социально-экономическим условиям и качеству медицинского обслуживания на распространение туберкулеза в популяции. С помощью метода оценки параметров (этап уточнения начальных оценок) мы оценили долю разброса по эпидемиологическим показателям, которая может быть объяснена региональной неоднородностью по таким характеристикам, как качество работы противотуберкулезных учреждений, уровень безработицы, доход и жилплощадь на душу населения. Полученные результаты показали, что наиболее значимой характеристикой является качество работы противотуберкулезных учреждений; второй по значимости является показатель жилплощади на душу населения.

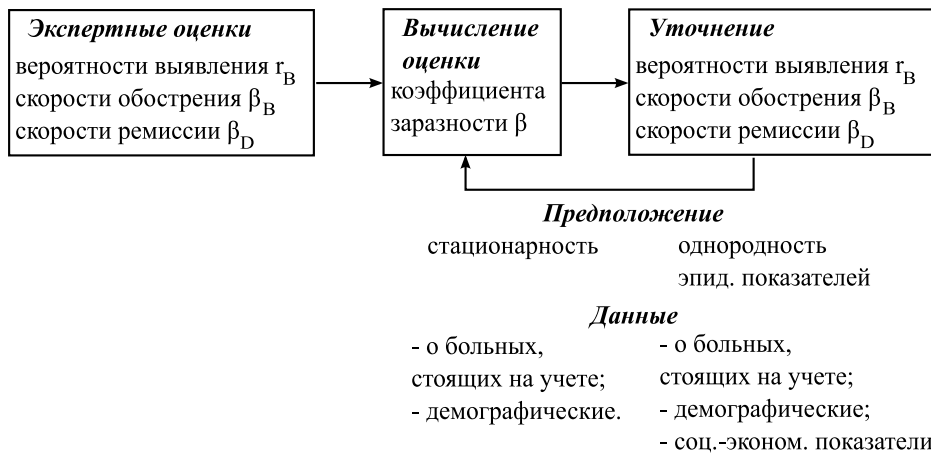


Рис. 1: Метод оценки параметров состоит из трех этапов: (i) получение экспертных оценок, (ii) вычисление коэффициента заразности, (iii) уточнение имеющихся экспертных оценок. Также приведены предположения и данные, используемые на этапах (ii) и (iii).

В разделе 4.2 представлены начальные и уточненные значения параметров модели и численностей групп для всех рассмотренных регионов ЦФО РФ. Результаты показали, что учет социально-экономических факторов не приводит к существенному изменению параметров. Корректировка параметра r_B привела к осязательному изменению численностей групп D и B . Например, для Ярославской области в результате уточнения значения r_B наблюдалось увеличение численностей групп D и B на 9% и 30% соответственно.

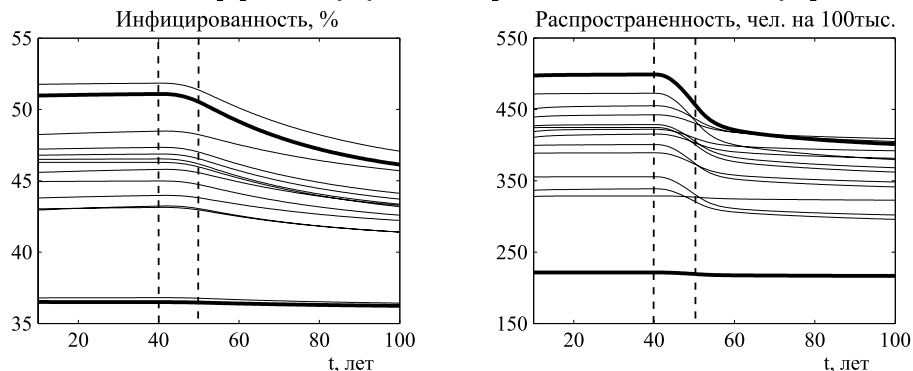
Необходимо отметить, что учет неоднородности по качеству работы противотуберкулезных учреждений привел к изменению вероятности выявления бактериовыделителя r_B практически во всех регионах, причем для 9 регионов из 14 уточненная оценка оказывается ниже экспертной. Таким образом, в большинстве рассмотренных регионов противотуберкулезные учреждения работают хуже, чем предполагают эксперты-фтизиатры.

Раздел 4.3 посвящен анализу чувствительности предложенного метода оценки параметров к возмущению статистических данных. В разделе оценен разброс доступных статистических данных и рассчитаны коэффициенты вариации параметров модели.

В разделе 4.4, используя полученные оценки параметров и их связь с рассмотренными нами дополнительными характеристиками, мы промоделировали изменение основных эпидемиологических показателей в случае изменения работы медицинских учреждений (см. рис. 2) и экономических условий в регионах. Полученные результаты показали, что регионы реагируют на изменения по-разному — одинаковые относительные изменения характеристик приводят к существенно различным изменениям показателей. Наиболее от-

личающимися регионами являются Тульская и Ярославская области, характеризующиеся соответственно наибольшим и наименьшим изменениями показателей.

Моделирование эффектов улучшения работы медицинских учреждений



Моделирование эффектов ухудшение работы медицинских учреждений

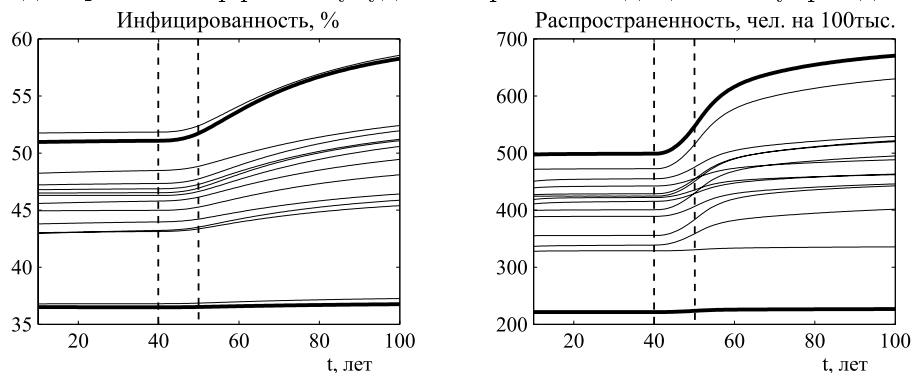


Рис. 2: Динамика показателей инфицированности и распространенности туберкулеза при изменении качества работы противотуберкулезной службы, социально-экономические условия не изменяются. Инфицированность — доля группы L от общей численности рассматриваемой популяции, распространенность — общая численность групп D , B , D_0 и B_0 в расчете на 100 тыс. населения. Пунктиром выделены начало и конец периодов подъема и спада. Более толстые линии соответствуют регионам с наибольшим и наименьшим изменениями эпидемиологических показателей (Тульская и Ярославская области).

В разделе 4.5, для того чтобы выявить причины наблюдаемых отличий, мы исследовали чувствительность инфицированности и распространенности к изменению параметров модели. Исследование было проведено 2 способами: с помощью сопряженных уравнений и регрессионного анализа. Анализ чувствительности позволил выявить для каждого из 14 регионов ЦФО РФ наиболее значимые параметры, изменение которых оказывает существенное влияние на эпидемиологические показатели, а также определить соответствующее изменение показателей.

Полученные результаты показали, что регионы отличаются по способу поддержания инфекции в популяции. В Ярославской области распространение инфекции происходит в

основном за счет инфицирования детей и подростков, а увеличение числа больных является результатом эндогенной активации инфекции, полученной в детстве. В Тульской области, помимо уже отмеченных процессов, также существенными являются процесс инфицирования в среде взрослого населения и быстрое развитие болезни после инфицирования.

Региональные различия по типу эпидемического процесса приводят к тому, что одинаковые меры, направленные на снижение заболеваемости и инфицированности в регионах, приводят к различным результатам. Таким образом, стратегии контроля и борьбы с туберкулезом в разных регионах должны отличаться, и определение типа эпидемического процесса позволит повысить эффективность противотуберкулезных мероприятий.

В Заключение сформулированы основные результаты диссертации.

В Приложении представлены подробные результаты анализа чувствительности эпидемиологических показателей к изменению параметров модели для регионов ЦФО РФ.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Предложена параметризация характеристик эпидемического процесса, построен метод оценки основных эпидемиологических показателей и параметров модели, учитывающий влияние социально-экономических факторов и работы противотуберкулезных учреждений на эпидемический процесс.
2. Для класса нелинейных нормальных систем обыкновенных дифференциальных уравнений проанализирована чувствительность функционалов от решений к изменению параметров. С помощью теории сопряженных уравнений получены формулы для вычисления изменения эпидемиологических показателей при изменении параметров модели.
3. Проведен анализ данных для регионов ЦФО РФ:
 - получены оценки эпидемиологических показателей и параметров модели, оценено влияние социально-экономических факторов и эффективности противотуберкулезных мероприятий на процесс распространения туберкулеза,
 - рассчитан прогноз инфицированности и распространенности туберкулеза для различных сценариев развития регионов,
 - для каждого региона выявлены характеристики эпидемического процесса, оказывающие наиболее сильное влияние на динамику процесса, проведена классификация регионов с учетом выявленных особенностей.

Таким образом, разработана методика, позволяющая оценивать основные характеристики, необходимые для мониторинга ситуации по туберкулезу, рассчитывать влияние внешней среды на эпидемический процесс, выявлять факторы, оказывающие наиболее существенное влияние на эпидемиологические показатели. Предложенная методика может быть использована при разработке стратегий контроля туберкулеза и оптимизации противотуберкулезных мероприятий.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *O.A. Melnichenko, A.A. Romanyukha* A model of tuberculosis epidemiology: estimation of parameters and analysis of factors influencing the dynamics of an epidemic process // *Rus J Num Anal Math Modelling*, 2008, v. 23, № 1, pp. 63–75.

2. *О.А. Мельниченко, А.А. Романюха* Модель эпидемиологии туберкулеза. Анализ данных и оценка параметров. // *Математическое моделирование*, 2008, т. 20, № 8, стр. 107–128.

Работы в сборниках тезисов:

3. *О.А. Мельниченко* Оценка параметров модели заболеваемости туберкулезом. Результаты обработки данных. // *Математическая биология и биоинформатика. Сборник докладов конференции*, 2006, стр. 47–48.

4. *О.А. Мельниченко* Моделирование заболеваемости туберкулезом. Результаты оценки параметров. // *Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов*, выпуск 14, 2007, стр. 170.

5. *О.А. Мельниченко* Анализ чувствительности и оценка параметров модели эпидемиологии туберкулеза // *Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов*, выпуск 15, 2008, стр. 190.

6. *O.A. Melnichenko, A.A. Romanyukha* Tuberculosis epidemiology in Russia: analysis of factors influencing the dynamics of an epidemic process // *ECMTB08, abstracts*
<http://www.maths.dundee.ac.uk/ecmtb08/Connections/alphaTimetable.php>

7. *О.А. Мельниченко* Модель распространения туберкулеза в России: анализ чувствительности // *Математическая биология и биоинформатика. Сборник докладов конференции*, 2008, стр. 196–197.