

На правах рукописи

Носова Екатерина Александровна

**Анализ и математическое моделирование
распространения ВИЧ-инфекции**

05.13.18 – «Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ»

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт вычислительной математики Российской академии наук (ИВМ РАН).

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор,
Романюха Алексей Алексеевич.

Официальные оппоненты: Ризниченко Галина Юрьевна, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий сектором информатики и биофизики сложных систем биологического факультета Московского Государственного Университета им. М. В. Ломоносова

Герасимов Андрей Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем управления им. В. А. Трапезникова Российской академии наук.

Защита состоится «29» марта 2013 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 002.045.01 при ИВМ РАН, расположенном по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВМ РАН.

Автореферат разослан «27» февраля 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.045.01,

доктор физико-математических наук

Г. А. Бочаров

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, является социально-опасным заболеванием. Во всем мире ВИЧ инфицировано около 70 млн. человек, ежегодная заболеваемость – до 3 млн. новых случаев. ВИЧ поражает трудоспособное население (20-30 лет). Заболевание неизлечимо, приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и гибели.

Обзор литературы, содержащей математические модели распространения ВИЧ-инфекции, показал, что ни в одной из опубликованных моделей не рассматриваются механизмы формирования групп риска ВИЧ-инфекции и не исследовано влияние этого процесса на распространение инфекции. Методика идентификации большинства моделей требует проведения специальных исследований и зависит от условий их организации. Ни в одной из работ не рассматривается распространение ВИЧ-инфекции в России и не предложен подход к анализу эпидемиологических процессов на указанной территории.

Таким образом, актуальна разработка методики анализа и прогноза процессов распространения ВИЧ-инфекции в России, которая включала бы в себя алгоритм классификации регионов России по факторам формирования групп риска ВИЧ-инфекции, математическую модель, позволяющую объяснить наблюдаемые различия распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах РФ и исследовать эффективность противоэпидемического воздействия на отдельные части популяции, а также алгоритм идентификации модели и метод оценки чувствительности эпидемиологических показателей к малым возмущениям параметров модели.

Цели диссертационной работы

1. Выделение и количественная оценка факторов, определяющих региональные различия в уровнях заболеваемости ВИЧ.
2. Разработка и исследование модели прогноза распространения ВИЧ-инфекции в популяции, учитывающая динамику численности групп риска.
3. Разработка метода оценки параметров модели.

4. Анализ чувствительности эпидемиологических показателей к ошибкам оценки параметров модели.

Объект исследования – социально и биологически детерминированные группы населения с различной скоростью инфицирования ВИЧ. **Предмет исследования** – статистические региональные данные, математическая модель распространения ВИЧ в результате социальной дезадаптации. **Методы исследования.** При выполнении работы использовались: методы корреляционного и регрессионного анализа, математического моделирования, оптимизации, сопряженных уравнений.

Научная новизна работы. Настоящая работа является одной из первых, посвященных анализу факторов, влияющих на распространение ВИЧ-инфекции в России. К результатам, содержащим научную новизну, можно отнести:

- предложена и исследована модель прогноза распространения ВИЧ-инфекции в популяции, учитывающая динамику численности групп риска и процессы социальной дезадаптации населения;
- разработана методика и получены оценки параметров модели эпидемического процесса по данным государственного статистического наблюдения;
- предложен способ оценки регионального риска инфицирования ВИЧ на основе социально-экономических показателей территории;
- предложена классификация регионов России по способу формирования групп риска распространения ВИЧ-инфекции.

На защиту выносятся следующие результаты и положения

1. Разработан метод оценки параметров модели распространения ВИЧ-инфекции по региональным статистическим данным и экспертным оценкам.
2. Для систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих распространение инфекций, передаваемых половым путем, в популяции с n группами риска с учетом динамики их численности, получены формулы для оценки чувствительности функционалов от

решений к малым возмущениям параметров модели методом сопряженных уравнений.

3. Проведено исследование модели:

- построен прогноз развития эпидемии ВИЧ-инфекции в 6 регионах Российской Федерации,
- проведена оценка чувствительности эпидемиологических показателей для модели методом сопряженных уравнений и статистическим методом.

4. Проведен анализ данных о распространении ВИЧ-инфекции на территории России и факторах, влияющих на процесс:

- построен индекс риска инфицирования ВИЧ,
- построена классификация регионов России.

Практическая ценность работы. Разработанный подход к анализу и прогнозированию динамики эпидемии ВИЧ-инфекции позволяет строить прогноз ее развития и проводить количественную оценку эффективности противодействия с учетом неоднородности регионов России по механизмам формирования групп риска.

Программы, реализующие модель, процедуру ее идентификации и анализ чувствительности используются ФГБУ ЦНИИ ОИЗ для мониторинга распространения ВИЧ-инфекции.

Область исследования. Содержание диссертации соответствует Паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (физико-математические науки). Область исследования соответствует п. 1 «Разработка новых математических методов моделирования объектов и явлений»; п. 5 «Комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента»; п. 7 «Разработка новых математических методов и алгоритмов интерпретации натурального эксперимента на основе его математической модели».

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на различных конференциях, в том числе международных:

«European Conference on Mathematical and Theoretical Biology» (Краков, 2011 г.), «Математика, компьютер, образование» (Пушино, 2009 г., 2013 г.), «Новые алгебро-логические методы решения систем уравнений в алгебраических системах» (Омск, 2009 г.), «Математика, информатика, их приложения и роль в образовании» (Москва, 2009 г.), «СПИД, рак и общественное здоровье» (Санкт-Петербург, 2010 г.), «Математические идеи П. Л. Чебышёва и их приложения к современным проблемам естествознания» (Обнинск, 2011 г.), «Математические модели и численные методы в биоматематике» (Москва, 2012 г.), на семинаре «Математическое моделирование и системная биология» Института проблем управления РАН и Института вычислительной математики РАН и на рабочем семинаре сектора МГУ им. М. В. Ломоносова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ. Из них 5 в журналах из Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК [1 - 5]. Общий объем публикаций 136 страниц. Из них лично автору принадлежат 106 страниц.

Личный вклад автора. Основные результаты по теме диссертации получены лично автором. Сбор данных для анализа распространения ВИЧ-инфекции на территории России, разработка метода идентификации параметров модели, настройка модели на региональные данные осуществлены лично автором. Разработка индекса риска инфицирования ВИЧ и классификации регионов России, исследование чувствительности решения модели к малым возмущениям параметров проведены автором совместно с соавторами работ, в которых они опубликованы.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и пяти приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц (из них 10 занимают приложения). Диссертация содержит 18 рисунков, 27 таблиц (из них 7 в приложениях) и список литературы из 55 наименований.

Краткое содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы ее цели, описана структура диссертации и кратко сформулированы основные результаты.

Первая глава носит вводно-обзорный характер. **В разделе 1.1** приведены краткие сведения об особенностях патогенеза и естественного течения ВИЧ-инфекции. Основными особенностями взаимодействия ВИЧ с организмом хозяина являются поражение иммунной системы организма, развитие СПИД, недостаточная эффективность защитных механизмов, медленный характер процессов, чередование бессимптомных и симптоматических стадий. **В разделе 1.2** приведены определения и понятия, связанные с эпидемиологией ВИЧ-инфекции, и краткие сведения о методах профилактики и борьбы с распространением этого заболевания.

ВИЧ-инфекция передается половым и парентеральным (при внутривенной инъекции и других медицинских манипуляциях) путем, а также вертикально (от матери к ребенку). Скорость передачи вируса тесно связана с особенностями поведения индивидов. Популяция оказывается неоднородной по скорости распространения заболевания, и принято выделять три основные её части.

Определение 1. Ядерная группа (Core-group, ядро эпидемии) – множество индивидов, уровень рискованного поведения которых достаточен для порождения жизнеспособных цепей передачи заболевания и отсутствие которых приводит к полному исчезновению инфекции в популяции.

Определение 2. Индивиды, практикующие рискованные контакты с представителями, как ядерной группы, так и остальной части популяции, образуют мостовую группу (bridge-group, группа-мост).

Описанная структура популяции, приводит к усложнению динамики эпидемического процесса, возникновению фаз эпидемии.

Определение 3. Фазой эпидемии называется период ее динамики, при котором инфекция распространяется в характерной для этой фазы части популяции, отличающейся риском инфицирования и путем передачи инфекции.

Для ВИЧ-инфекции выделяют три основные фазы. В течение низкоуровневой (*low-level*) фазы рост распространенности незначительный. Далее наблюдается резкий рост числа инфицированных за счет насыщения инфекцией ядерной группы – фазовый переход к состоянию концентрации (*concentrated*) с медленным проникновением инфекции в группу-мост. При насыщении данной группы наблюдается рост распространенности, обусловленный проникновением вируса в основную популяцию – начало генерализованной (*generalized*) фазы.

Основными методами контроля распространения ВИЧ-инфекции являются профилактика, поддерживающая антиретровирусная терапия, научные исследования в области иммунитета и разработка вакцины.

В разделе 1.3 приведена классификация работ по математическому моделированию распространения ВИЧ-инфекции. Обзор более 80 литературных источников, приведенный **в разделе 1.4**, показал, что необходимо учитывать региональные особенности в формировании описанной выше структуры популяции. Это связано с высокой ролью социальных факторов, учет которых недостаточен в большинстве моделей.

Вторая глава посвящена анализу данных о распространении ВИЧ-инфекции в России и факторах влияющих на этот процесс. **В разделе 2.1** описана проблема распространения ВИЧ-инфекции на территории России. Ядро распространения ВИЧ-инфекции в этом регионе сформировано потребителями инъекционных наркотиков. С 2009 г. в некоторых регионах наблюдается переход эпидемического процесса в новую фазу. В то же время существуют территории, которые находятся в более ранних фазах. **Раздел 2.2** посвящен характеристике основных источников данных.

В разделе 2.3 описана процедура построения *индекса риска инфицирования ВИЧ* – уравнения, которое на основе данных об условиях (социально-экономических, географических и других) позволяет оценивать число новых случаев инфицирования ВИЧ.

Построение индекса проводилось методом пошаговой регрессии для выборки из 72 регионов России, каждому из которых соответствовал вектор

факторов (значения 33 статистических показателей) и вектор откликов – заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции за 2000-2009 гг.

Определение 4. Сила инфекции λ – удельная скорость инфицирования восприимчивого индивида.

Данный показатель имеет размерность I/t и является характеристикой риска инфицирования здорового индивида в течение периода наблюдения (например, года). При предположении, что свойства возбудителя одинаковы во всех регионах и не меняются за период наблюдения, силу инфекции можно оценить по формуле:

$$\lambda = \frac{\Delta I(t)}{N(t) - I(t)}, \quad (1)$$

где ΔI — заболеваемость, число индивидов, инфицированных за период времени ($t; t+1$), N – численность населения, I — распространенность, число инфицированных индивидов на начало периода.

Силу инфекции ВИЧ удастся связать со следующими характеристиками территорий: удельные скорости распространения наркомании (λ_D), алкоголизма (λ_A), инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (λ_S), отношение среднегодовых потребительских расходов к среднегодовой стоимости потребительской корзины (λ_{ex}), региональный прожиточный минимум отнесенный к общероссийскому (P_{min}), доля студентов ВУЗов в общей структуре населения (P_{st}):

$$\lambda = 0.81 \frac{\lambda_D \lambda_S}{\lambda_A} + 0.85 \lambda_{ex} P_{st} (1.6 - 0.33 P_{min} + \exp \{1 - P_{min}\}). \quad (2)$$

Формула (2) не описывает с достаточным уровнем точности прирост числа новых случаев инфицирования ВИЧ в ряде регионов России.

В разделе 2.4 описана процедура классификации регионов России по способам формирования групп риска инфицирования ВИЧ. Связь скорости распространения ВИЧ-инфекции со скоростью распространения наркомании линейная, а для ИППП и алкоголизма – нелинейная. Это наблюдение позволяет разделить все регионы России на четыре класса и построить индексы риска инфицирования ВИЧ для каждого из них (табл. 1).

Введено понятие о социальной дезадаптации и предложен метод количественной оценки различных ее проявлений. Выделено явление взаимного подавления различных механизмов социальной дезадаптации.

Таблица 1. Индекс риска инфицирования ВИЧ для отдельных классов субъектов, коэффициенты корреляции с силой инфекции ВИЧ, остаточная и выборочная дисперсии.

Класс	Индекс риска инфицирования (1/год)	Коэффициент корреляции	Дисперсия (1/год)	
			остатков	выборки
Lo	$\frac{\lambda_S}{\lambda_A}(0.53\lambda_S + 0.23\lambda_D)$	0,78	0,10	0,43
CS	$0.4 \frac{(\lambda_D^2 + \lambda_A^2)}{\lambda_S} - 0.2$	0,84	0,15	0,55
CA	$5.32 \frac{\lambda_S \lambda_D}{\lambda_A} - 0.03$	0,81	0,12	0,48
Ge	$0.36\lambda_S - 0.09$	0,75	0,14	0,49

Третья глава посвящена построению уравнений модели распространения ВИЧ-инфекции при социальной дезадаптации и анализу чувствительности функционалов от решения к малым возмущениям параметров модели. В разделе 3.1 рассмотрены уравнения модели. В рамках модели популяция делится на 8 групп, численности которых зависят от времени t и являются переменными модели (табл. 2).

Таблица 2. Переменные модели.

Группа	Восприимчивые	Инфицированные
Социально адаптированные	S_G	I_G
Повышенный риск зависимости	S_B	I_B
Хронический алкоголизм	S_A	I_A
Наркомания	S_D	I_D

Численность популяции может изменяться только в результате таких процессов, как приток молодежи, смерть, миграционный приток и отток. Численность групп модели подчиняется системе 8 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, принцип построения которых описан ниже.

$$\frac{dS_G}{dt} = f_b - (\gamma_B + \mu_G)S_G + \beta_B S_B - \omega_G((1 - p_{GB})I_G + p_{GB}I_B)S_G \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS_B}{dt} = & f_m + \gamma_B S_G - (\beta_B + \lambda_A + \lambda_D + \mu_B) S_B + \beta_A S_A + \beta_D S_D - \\ & - \omega_B (c_{GB} p_{GB} I_G + (1 - c_{GB} p_{GB} - c_{AB} p_{AB} - c_{DB} p_{DB}) I_B + c_{AB} p_{AB} I_A + c_{DB} p_{DB} I_D) S_B \end{aligned} \quad (4)$$

$$\frac{dS_A}{dt} = \lambda_A S_B - (\beta_A + \mu_A) S_A - \omega_A (p_{AB} I_B + (1 - p_{AB}) I_A) S_A \quad (5)$$

$$\frac{dS_D}{dt} = \lambda_D S_B - (\beta_D + \mu_D) S_D - \omega_D (p_{DB} I_B + (1 - p_{DB}) I_D) S_D \quad (6)$$

$$\frac{dI_G}{dt} = \omega_G ((1 - p_{GB}) I_G + p_{GB} I_B) S_G - (\mu_G + \mu^I) I_G + \beta_B I_B \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_B}{dt} = & \omega_B (c_{GB} p_{GB} I_G + (1 - c_{GB} p_{GB} - c_{AB} p_{AB} - c_{DB} p_{DB}) I_B + c_{AB} p_{AB} I_A + c_{DB} p_{DB} I_D) S_B - \\ & - (\mu_B + \mu^I + \beta_B) I_B + \beta_A I_A + \beta_D I_D \end{aligned} \quad (8)$$

$$\frac{dI_A}{dt} = \omega_A (p_{AB} I_B + (1 - p_{AB}) I_A) S_A - (\mu_A + \mu^I + \beta_A) I_A \quad (9)$$

$$\frac{dI_D}{dt} = \omega_D (p_{DB} I_B + (1 - p_{DB}) I_D) S_D - (\mu_D + \mu^I + \beta_D) I_D \quad (10)$$

В диссертации показано, что при постоянных неотрицательных коэффициентах и начальных условиях задача удовлетворяет теореме существования, единственности и непрерывной зависимости решения от параметров модели и начальных условий.

Раздел 3.2 посвящен аналитическому исследованию чувствительности функционалов от решения модели к возмущению параметров. Рассмотрим систему уравнений детерминированной непрерывной модели для описания процессов распространения ИППП, с динамическим риском инфицирования (11):

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dS_i}{dt} - f_i - \sum_{j=1}^n \alpha_{ij}^S S_j + \omega_i \sum_{j=1}^n p_{ij} I_j S_i &= 0 \\ \frac{dI_i}{dt} - \omega_i \sum_{j=1}^n p_{ij} I_j S_i - \sum_{j=1}^n \alpha_{ij}^I I_j &= 0 \quad i = \overline{1, n}, \\ S_i \Big|_{t=0} &= S_i^0 \\ I_i \Big|_{t=0} &= I_i^0 \end{aligned} \right. \quad (11)$$

где $\mathbf{s}(t) = \{S_i(t)\}_{i=1}^n$, $\mathbf{i}(t) = \{I_i(t)\}_{i=1}^n \in \mathbf{R}^n \quad \forall t$, $\mathbf{A}^S = \{\alpha_{ij}^S\}_{i,j=1}^n$, $\mathbf{A}^I = \{\alpha_{ij}^I\}_{i,j=1}^n$, $\mathbf{P} = \{p_{ij}\}_{i,j=1}^n \in \mathbf{R}^{n \times n}$, $\mathbf{f} = \{f_i\}_{i=1}^n$, $\boldsymbol{\omega} = \{\omega_i\}_{i=1}^n \in \mathbf{R}^n$, а векторы $\mathbf{s}^0 = \{S_i^0\}_{i=1}^n$ и $\mathbf{i}^0 = \{I_i^0\}_{i=1}^n \in \mathbf{R}^n$ задают начальные условия задачи.

Пусть задано возмущение параметров: $\mathbf{f}_\varepsilon = \mathbf{f} + \varepsilon \mathbf{g}$, $\boldsymbol{\omega}_\varepsilon = \boldsymbol{\omega} + \varepsilon \mathbf{w}$, $A_\varepsilon^S = A^S + \varepsilon D^S$, $A_\varepsilon^I = A^I + \varepsilon D^I$, $P_\varepsilon = P + \varepsilon Q$ и начальных условий: $\mathbf{s}_\varepsilon^0 = \mathbf{s}^0 + \varepsilon \tilde{\mathbf{s}}^0$, $\mathbf{i}_\varepsilon^0 = \mathbf{i}^0 + \varepsilon \tilde{\mathbf{i}}^0$, где $\tilde{\mathbf{s}}^0 = \{\tilde{S}_i^0\}_{i=1}^n$, $\tilde{\mathbf{i}}^0 = \{\tilde{I}_i^0\}_{i=1}^n$, $\mathbf{g} = \{g_i\}_{i=1}^n$, $\mathbf{w} = \{w_i\}_{i=1}^n \in \mathbf{R}^n$, $D^S = \{d_{ij}^S\}_{i,j=1}^n$, $D^I = \{d_{ij}^I\}_{i,j=1}^n$, $Q = \{q_{ij}\}_{i,j=1}^n \in \mathbf{R}^{n \times n}$, $\varepsilon \in [0,1]$.

Определим скалярное произведение следующим образом:

$$\forall x(t), y(t) \in L_2([0, T]; \mathbf{R}^{2n}) \quad (\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^{2n} \int_0^T x_i(t) y_i(t) dt$$

Пусть нас интересует изменение не решения задачи (11) при возмущении параметров, а некоторого функционала от решения $J(\mathbf{u}) = (\mathbf{b}, \mathbf{u})$, где $\mathbf{b} \in \mathbf{R}^{2n}$ – вектор-функция, характеризующая некоторым образом этот функционал, $\mathbf{u}(t) \in \mathbf{R}^{2n} \quad \forall t: \{u_i(t) = S_i(t), u_{i+n}(t) = I_i(t), i = \overline{1, n}\}$ – решение задачи (11).

В диссертации доказано, что первая поправка $\tilde{J} = (\mathbf{b}, \tilde{\mathbf{u}})$ к функционалу J при заданном возмущении параметров имеет вид:

$$\begin{aligned} \tilde{J} = \sum_{i=1}^n \int_0^T \tilde{S}_i^* g_i dt + \sum_{i,j=1}^n \int_0^T (\tilde{S}_i^* S_j d_{ij}^S + \tilde{I}_i^* I_j d_{ij}^I + (\tilde{I}_i^* - \tilde{S}_i^*) S_i I_j (\omega_i q_{ij} + w_i p_{ij})) dt + \\ + \sum_{i=1}^n \tilde{S}_i^* \Big|_{t=0} \tilde{S}_i^0 + \sum_{i=1}^n \tilde{I}_i^* \Big|_{t=0} \tilde{I}_i^0, \end{aligned}$$

где S_i, I_i – решения задачи (11), $\tilde{S}_i^*, \tilde{I}_i^*$ – решения сопряженной задачи:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{d\tilde{S}_i^*}{dt} - \sum_{j=1}^n \alpha_{ji}^S \tilde{S}_j^* + \omega_i (\tilde{S}_i^* - \tilde{I}_i^*) \sum_{j=1}^n p_{ij} I_j = b_i \\ -\frac{d\tilde{I}_i^*}{dt} - \sum_{j=1}^n \alpha_{ji}^I \tilde{I}_j^* + \sum_{j=1}^n p_{ji} \omega_j S_j (\tilde{S}_j^* - \tilde{I}_j^*) = b_{i+n} \quad i = \overline{1, n}. \\ \tilde{S}_i^* \Big|_{t=T} = 0 \\ \tilde{I}_i^* \Big|_{t=T} = 0 \end{array} \right.$$

В разделе 3.3 приведены основные результаты, необходимые для вычисления изменения функционалов от решения модели (3)-(10).

В четвертой главе приведены результаты моделирования для 6 регионов РФ. Все вычисления были проведены в среде MATLAB. Для решения основной задачи, сопряженной задачи и возмущенных задач была использована стандартная функция ode23, которая представляет собой комбинацию методов

Рунге-Кутта 2-го и 3-го порядка с переменным шагом и постоянной заданной относительной точностью.

В разделе 4.1 рассмотрены параметры модели и возможность их оценки из доступных данных. **В разделе 4.2** сформулирована подмодель социальной дезадаптации в виде системы ОДУ:

$$\frac{dN_G}{dt} = f_b - (\gamma_B + \mu_G)N_G + \beta_B N_B$$

$$\frac{dN_B}{dt} = f_m + \gamma_B N_G - (\beta_B + \lambda_A + \lambda_D + \mu_B)N_B + \beta_A N_A + \beta_D N_D$$

$$\frac{dN_A}{dt} = \lambda_A N_B - (\beta_A + \mu_A)N_A$$

$$\frac{dN_D}{dt} = \lambda_D N_B - (\beta_D + \mu_D)N_D$$

Параметры модели могут быть оценены по данным статистических форм, а k_B , γ_B и β_B могут быть найдены решением следующей оптимизационной задачи:

$$\begin{cases} \|(A^T A)^{-1} A^T f - N^0\| \rightarrow \min \\ 0 < k_B < 1 \\ 0,03 < \gamma_B < 12 \quad (\text{год})^{-1} \\ 0,03 < \beta_B < 12 \quad (\text{год})^{-1} \end{cases}, \text{ где } N^0 = [(1-k_B)N - N_A - N_D \quad k_B N \quad N_A \quad N_D]^T,$$

$$f = [f_b \quad f_m \quad 0 \quad 0]^T,$$

$$A = \begin{pmatrix} -(\gamma_B + \mu_G) & \beta_B & 0 & 0 \\ \gamma_B & -(\mu_B + \beta_B + \lambda_A + \lambda_D) & \beta_A & \beta_D \\ 0 & \lambda_A & -(\mu_A + \beta_A) & 0 \\ 0 & \lambda_D & 0 & -(\mu_D + \beta_D) \end{pmatrix}.$$

В разделе 4.3 приведена процедура оценки параметров, описывающих инфицирование ВИЧ, и начальных условий задачи. Сформулированы три ограничения на значения параметров:

1. Численность ядерной группы либо динамическая и равна нулю в момент проникновения ВИЧ в популяцию, либо стационарна и ее численность в начальный момент совпадает с наблюдаемым значением ($S_D^0 = N_D^{2010}$).

2. Первый инфицированный индивид либо принадлежал ядерной группе, либо группе мост.

3. Удельная скорость инфицирования ВИЧ среди больных алкоголизмом равна либо экспертному значению ($\omega_A = 5 \cdot 10^{-7} (\text{чел} \cdot \text{год})^{-1}$), либо нулю.

С учетом этих ограничений необходимо решить оптимизационную задачу:

$$\begin{cases} \varepsilon = \sum_i (I(t_i) - \bar{I}(t_i))^2 / \sum_i (\bar{I}(t_i))^2 \rightarrow \min \\ (p_{GB}c_G + p_{AB}c_A + p_{DB}c_D) / c_B \leq 1 \\ 0 \leq p_{iB} < 1, i \in \{G, A, D\} \\ 0 \leq \omega_j \leq 0.1, j \in \{B, D\} \times 10^{-4} (\text{чел} \cdot \text{год})^{-1} \end{cases}, \text{ где } \bar{I} - \text{наблюдаемые значения, } I -$$

значения модели для числа инфицированных ВИЧ в популяции. Моменты времени t_i соответствуют периоду 1996-2010 гг. и взяты с интервалом 1 год.

В разделе 4.4 приведены результаты исследования чувствительности к ошибкам оценки параметров модели распространенности ВИЧ-инфекции и числа умерших от СПИДа. Исследование было проведено как с помощью сопряженных уравнений, так и методом регрессионного анализа. Анализ чувствительности позволил выделить для каждого региона параметры, изменение которых оказывает существенное влияние на эпидемиологические показатели.

В разделе 4.5 проведено обобщение результатов оценки параметров, моделирования прогноза эпидемии до 2020 г. и оценки чувствительности эпидемиологических показателей для 6 регионов России. На рис. 1 приведены результаты расчетов модели с прогнозом до 2020 г.

Модель и предложенная процедура идентификации хорошо описывают реальные данные. Результаты анализа чувствительности эпидемиологических показателей методом сопряженных уравнений и методом регрессионного анализа согласуются. Выявлены региональные различия влияния процессов социальной дезадаптации на эпидемиологические показатели ВИЧ-инфекции.

Заключение содержит основные результаты и выводы диссертации.

В приложениях приведены перечень показателей, использованных при анализе данных, классификация регионов, подход к оценке параметров модели, изменения эпидемических показателей при малых возмущениях параметров модели, тексты программ для расчетов прогноза эпидемии и оценки чувствительности эпидемиологических показателей в среде MATLAB.

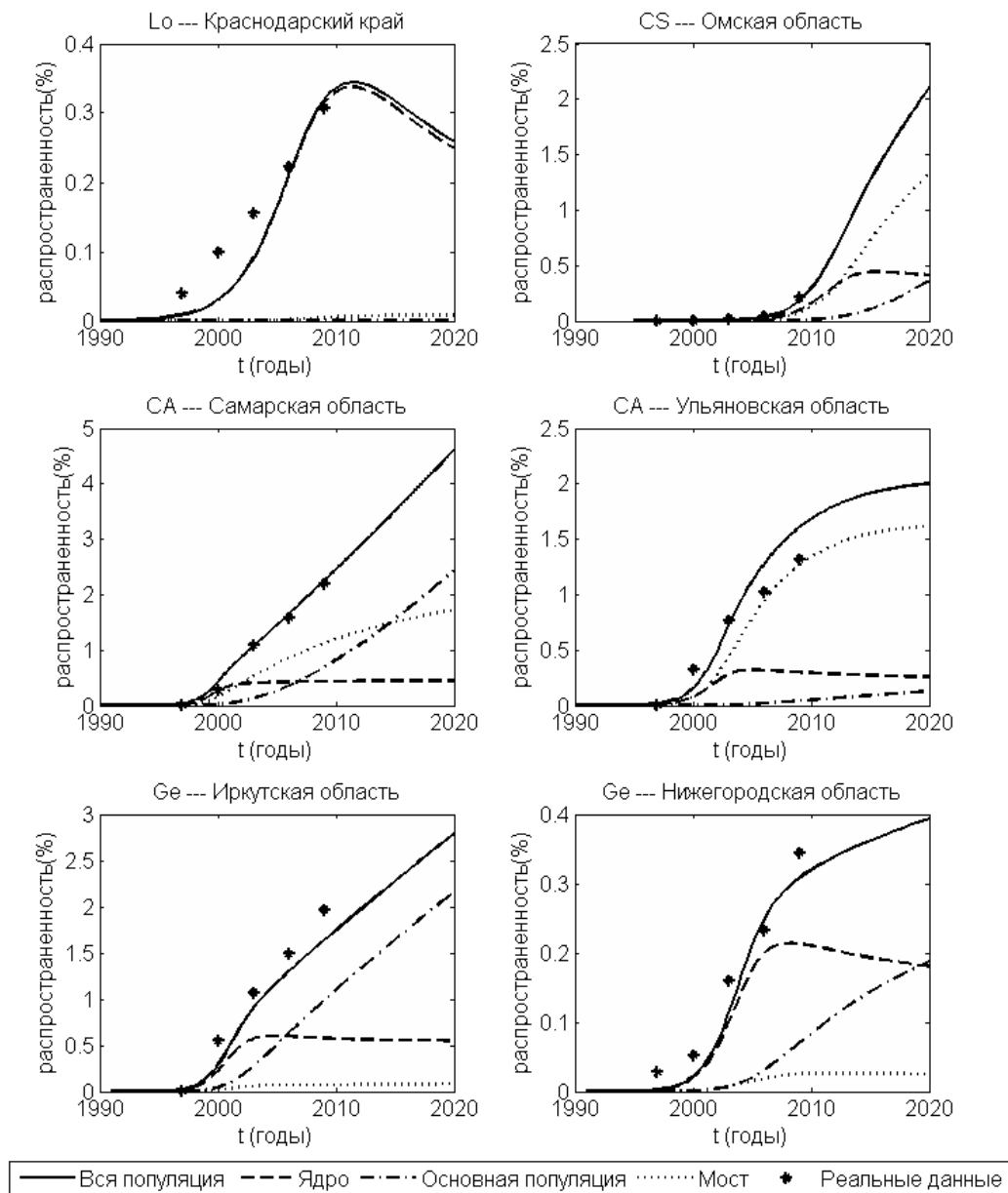


Рис. 1. Результаты расчетов модели для 6 регионов России. Реальная распространенность в % от численности взрослого населения (звездочки), распространенность в модельной популяции (сплошная линия), компоненты по отдельным группам (прерывистые линии).

Основные результаты работы

1. Разработан метод оценки параметров модели распространения ВИЧ-инфекции по региональным статистическим данным и экспертным оценкам.
2. Для систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих распространение ИППП в популяции с n группами риска с учетом динамики их численности, получены формулы для оценки

чувствительности функционалов от решений к малым возмущениям параметров модели методом сопряженных уравнений.

3. Проведено исследование модели:

- построен прогноз развития эпидемии ВИЧ-инфекции в 6 регионах Российской Федерации,
- проведена оценка чувствительности эпидемиологических показателей для модели методом сопряженных уравнений и статистическим методом.

4. Проведен анализ данных о распространении ВИЧ-инфекции на территории России и факторах, влияющих на процесс:

- построен индекс риска инфицирования ВИЧ,
- построена классификация регионов России.

Публикации по теме диссертации

1. Nosova E. A., Romanyukha A. A. *Regional index of HIV infection Risk based on factors of social disadaptation* // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling – 2009. V. 24, No. 4, P. 325-340.
2. Романюха А. А., Носова Е. А. *Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации* / Управление большими системами. Выпуск 34. М.: ИПУ РАН – 2011. С.227-253.
3. Обухова О. В., Носова Е. А. *Оценка потребностей в ресурсах для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции* // «Финансы и бизнес» М.: Издательство Проспект – 2012, №2, С. 101-110
4. Носова Е. А. *Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции.* // Математическая биология и биоинформатика. Пушино: Институт математических проблем биологии Российской академии наук. – 2012. Т. 7, № 2, С. 632-675
5. Носова Е. А., Романюха А. А. *Математическая модель распространения ВИЧ-инфекции и динамики численности групп риска* // Математическое моделирование. – 2013. Т. 25, № 1, С. 45-64
6. Носова Е. А., Обухова О. В., Романюха А. А. *Распространение ВИЧ и социальная дезадаптация населения России* // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье» СПб.: ННИУ "Биомедицинский центр". – 2010, Т. 14, № 2 (24), С. 13-32
7. Стародубов В. И., Обухова О. В., Носова Е. А. *Применение инструментов статистического наблюдения для оценки зависимости объемов финансирования и эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции в РФ* // «Экономика региона» Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН – 2009, 1(17), С. 22-27