

МОДЕЛИРОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РАЗЛИЧИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

В.Я. Киселевская-Бабинина

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения города Москвы*

Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

E-mail: silvaze@yandex.ru

Т.Е. Санникова

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН

Россия, 119333, Москва, Губкина ул., 8

E-mail: te_san@yahoo.com

Ключевые слова: туберкулез, математическая модель, гендерные признаки.

Аннотация: Статистика выявления новых случаев туберкулеза в Москве за последние 18 лет показывает, что женщины заражаются легочным туберкулезом в несколько раз реже мужчин. Поскольку туберкулез рассматривается как болезнь, сильно зависящая от социального и экономического положения, основные причины такой разницы могут быть социальными, экономическими и биологическими. Данная работа нацелена на выявление главных факторов, определяющих разную динамику легочного туберкулеза у мужчин и женщин. Был проведен корреляционный анализ гендерной неравномерности заболеваемости туберкулезом по Москве от социо-экономических характеристик районов, который выявил большую чувствительность мужской заболеваемости к качеству жизни населения. Была предложена модель эпидемиологии туберкулеза, разделяющая популяцию на мужчин и женщин. Была произведена идентификация параметров модели на основе данных регистрации новых случаев туберкулеза по Москве, предоставленных ГБУЗ "МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ". Полученные параметры указывают на более низкую частоту инфицирования и развития заболевания женщин, на более высокую скорость выздоровления и выявления у них болезни. Возможно, эти результаты связаны с более высокой физиологической устойчивостью и принципиально отличным поведением при болезни.

1. Введение

Проблема борьбы с туберкулезом по-прежнему занимает важное место не только в России, но и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2017 год в России умерло от туберкулеза около 12 тысяч человек и зарегистриро-

вано около 84 тысяч новых случаев заражения. И хотя медицинские службы России охватывают 97% всех случаев, а эффективные методы лечения ликвидируют 72% рецидивов и заражений, полностью победить туберкулез на территории России пока не удастся.

В то же время регистрация новых случаев туберкулеза на протяжении четырнадцати лет по Москве выявила явное различие в количестве больных между мужчинами и женщинами (рис. 1). Можно утверждать, что в целом по Москве мужчины заболевают туберкулезом в 2-3 раза чаще женщин. По оценкам экспертов различие в заболеваемости туберкулезом мужчин и женщин может обуславливаться различной биологией (большей устойчивостью), поведением (желание ходить по врачам) и социальной ролью (количеством свободного времени и денег) [1-3]. В этой работе исследуются зависимости гендерной неравномерности распространения туберкулеза от социо-экономических характеристик места проживания при помощи корреляционного анализа отношения мужской заболеваемости к женской. Для выявления механизмов, объясняющие гендерные различия в заболеваемости туберкулезом на основе модели эпидемиологии туберкулеза в однородной популяции [4] предложена модель, описывающая популяцию, состоящую из мужчин и женщин.

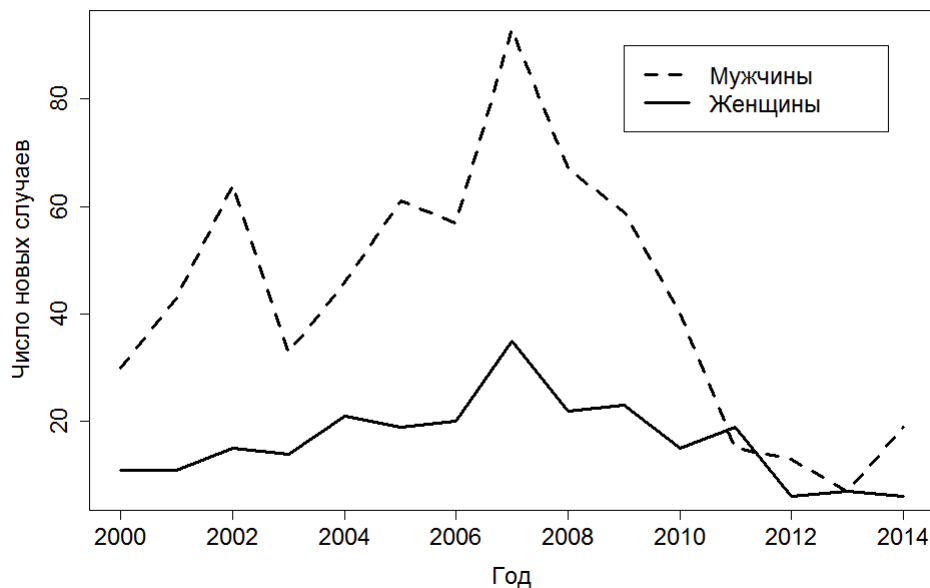


Рис. 1. Число новых случаев заболевания туберкулезом по Москве

2. Зависимость заболеваемости туберкулезом и гендерного отношения заболеваемости от социо-экономических характеристик

Характеристикой гендерной неравномерности туберкулеза может служить отношение мужской заболеваемости к женской - чем дальше оно отстоит от единицы, тем

сильнее различие в динамике болезни у разных полов. Поскольку туберкулез - болезнь с ярко выраженной зависимостью от социальных и экономических характеристик места проживания [5], можно предполагать подобное и в отношении гендерного отношения заболеваемости. Корреляционный анализ заболеваемости туберкулезом в разных районах Москвы позволяет отобрать наиболее значимые характеристики - средняя цена квартиры в районе коррелирует на -48%; доля семей, получающих субсидии на оплату жилья - на 42%; доля людей, имеющих высшее образование - на -42%. Таким образом, чем больше цена квартиры, богаче и образованнее население - тем меньше заболеваемость.

Однако подобный анализ отношения мужской заболеваемости к женской дает несколько другие результаты - коэффициент корреляции средней цены квартиры составляет -44%; доли людей, имеющих высшее образование -39%. Доля же семей, получающих субсидии на оплату жилья коррелирует всего на 4%. Это объясняет тот факт, что корреляция заболеваемости с гендерным отношением заболеваемости составляет 9%.

Эти данные позволяют говорить о том, что гендерная неравномерность туберкулеза основывается на других причинах, чем общая заболеваемость. При этом можно проследить, что при повышении средней цены квартиры и доли людей с высшим образованием и общая заболеваемость, и гендерное отношение падают. То есть именно мужская заболеваемость более чувствительна к данным факторам и быстрее откликается на улучшение условий жизни.

3. Модель распространения туберкулеза в гендерно неоднородной популяции

Для построения новой модели возьмем за основу модель распространения туберкулеза в однородной популяции. Она представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений, которые описывают скорость перемещения индивидов между субпопуляциями - разными стадиями болезни. Всего таких стадий выделяется четыре: чувствительность к болезни S , латентное инфицирование L , проявление симптомов D и бактериовыделение B , кроме того отдельно обозначают группы больных, проходящих лечение D_0 и B_0 соответственно. Поскольку развитие туберкулеза происходит достаточно медленно, все скорости перехода между субпопуляциями рассчитываются на год.

Для мужчин и для женщин верны следующие положения: их популяция делится на чувствительных индивидов S_m и S_f соответственно, не имеющих симптомов латентно инфицированных L_m и L_f , больных индивидов D_m и D_f , больных бактериовыделителей, ответственных за дальнейшее заражение B_m и B_f а также на больных и бактериовыделителей, поставленных на учет и проходящих лечение, - D_{m0} , D_{f0} и B_{m0} , B_{f0} соответственно. В течение года чувствительные индивиды пополняются из группы подросткового возраста со скоростью ρ , умирают естественным образом со скоростью μ - одинаковыми для обоих полов - и инфицируются с вероятностью β_m или β_f в зависимости от пола при контакте с любым бактериовыделителем, то есть за заражение отвечает поток $\beta S(B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))$ (здесь k описывает снижение заразности больных, проходящих лечение). В дальнейшем они переходят в стадию латентных больных с вероятностью $1 - p$ или инфекция быстро активизиру-

ется с вероятностью p . Латентно инфицируемые умирают от естественных причин, но их болезнь может активироваться со скоростью γ или путем суперинфекции со скоростью $\alpha(B + kB_0)$. В данном случае мы предполагаем, что эти коэффициенты не изменяются от пола. Больные без бактериовыделения умирают, вылечиваются, переходят в стадию бактериовыделения или становятся на учет в медицинских учреждениях со скоростями $\mu_{Dm}, \mu_{Df}, \beta_{Lm}, \beta_{Lf}, \beta_{Bm}, \beta_{Bf}, \phi_{Dm}, \phi_{Df}$ соответственно. Больные с бактериовыделением умирают, вылечиваются или становятся на учет в медицинских учреждениях со скоростями $\mu_{Bm}, \mu_{Bf}, \beta_{Dm}, \beta_{Df}, \phi_{Bm}, \phi_{Bf}$ соответственно. Поскольку у мужчин и женщин различно отношение к туберкулезу, а соответственно и поведение при заболевании, мы считаем все эти скорости различными [6].

Полная запись модели подробно представлена в статье [7].

4. Оценка параметров полученной модели

Для выявления различия в динамике заболеваемости, производилась оценивание коэффициентов новой модели при помощи оценок экспертов и предположения постоянства численности всех групп. За основу были взяты общая численность населения и усредненное количество новых и известных случаев с динамикой их лечения по Москве за период с 2008 по 2012 год. Предположения о постоянстве групп, основанное на очень медленной динамике туберкулеза в целом, позволяет нам вычислить коэффициенты путем минимизации ошибки $F = \sum_{i=1}^6 (\ln X_i - \ln Y_i)^2$, где $Y(t) = (S(t), L(t), D(t), B(t), D_0(t), B_0(t))$, $X(t) = (S(t), L(t), D(t), B(t), D_0(t), B_0(t))$. Данная функция выбрана для учета разных масштабов численностей групп (например число чувствительных индивидов превосходит число бактериовыделителей на четыре порядка). В то же время за счет нелинейности модели приближение решения более чем тремя коэффициентами может привести к некоторому локальному минимуму, который не даст нужного результата. Таким образом общая задача приближения сводится к последовательному приближению решения несколькими группами коэффициентов.

В работе производилась оценка коэффициентов как для всей Москвы в целом, так и для некоторых ее муниципалитетов, имея в виду их неизолированность и способность заражать друг друга. Различие в заболеваемости туберкулезом и отношении мужского туберкулеза и женского по муниципалитетам даст нам возможность отследить, как изменяются коэффициенты в зависимости от конкретных ситуаций.

5. Выводы

Идентификация параметров модели позволила получить следующие результаты:

Параметры Москвы показали, что скорость прекращения бактериовыделения при лечении β_{D0} у женщин выше, что может быть объяснено их желанием продолжать лечение. Однако при рассмотрении на уровне регионов этот результат является частным случаем и не дает общей картины эпидемиологии туберкулеза.

Константа скорости инфицирования β по Москве у мужчин в два раза выше, чем у женщин, что может быть обусловлено как меньшей биологической устойчивостью,

так и более рискованным образом жизни. Она явно зависит и от общей заболеваемости туберкулезом, и от отношения новых случаев мужского туберкулеза к женскому. При уменьшении заболеваемости β для мужчин и женщин уменьшается и их отношение стремится к единице, в то время как при уменьшении отношения уменьшается только параметр скорости для мужчин β_m . То есть улучшение жизни населения в первую очередь сказывается на заболеваемости туберкулезом мужчин.

Выявление больных туберкулезом, еще не перешедших в стадию бактериовыделения ϕ_D у женщин в полтора раза выше. И выявление ϕ_D , и скорость спонтанного перехода в латентную стадию болезни β_L не зависят от заболеваемости или отношения заболеваемости и остаются на одном уровне и для мужчин, и для женщин. Независимо от уровня жизни муниципалитета у женщин быстрее, чем у мужчин, выявляют болезнь и женщины быстрее вылечиваются спонтанно.

Такие высокие значения у женщин могут быть объяснены поведенческими факторами. Женщины раньше обращаются за медицинской помощью при появлении симптомов и более склонны соблюдать предписанный режим лечения. Отсюда следует, что эффективность борьбы с туберкулезом зависит от поведения самих больных и осознания ими важности проверок на туберкулез и участия во всех лечебных мероприятиях.

Список литературы

1. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis // PLoS medicine. 2009. Vol. 6, No. 12. P. e1000199.
2. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors // Tubercle and Lung Disease. 1996. Vol. 77, No. 5. P. 391-400.
3. Holmes C. B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1998. No. 2. P. 96-10.
4. Perelman M. I., et al. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2004. Vol. 19, No. 4. P. 305-314.
5. Хантаева Н.С. Медико-социальные аспекты распространения туберкулеза в современных социально-экономических условиях // Сибирский медицинский журнал. 2004. Т. 46, № 5, С. 72-75.
6. Сухова Е. В. Поведенческий ответ больных на «клеймо» туберкулеза // Социальная психология и общество. 2015. Т. 6, № 1, С. 127-136.
7. Киселевская-Бабинина В. Я., Санникова Т. Е., Романюха А. А., Каркач А. С. Моделирование влияний гендерных различий на заболеваемость туберкулезом // Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13, № 2. С. 308-321. DOI: /10.17537/2018.13.308 http://www.matbio.org/2018/Kiselevskaya_13_308.pdf