

## АНОТАЦІЯ

*Льницький Г.І.* Математичне моделювання епідеміологічних та клініко-лабораторних проявів туберкульозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Національний університет "Львівська політехніка" Міністерство освіти і науки України, Львів, 2020.

Підготовка здійснювалась на кафедрі прикладної математики Національного університету "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Спеціалізована Вчена рада Д35.052.05 при Національному університеті "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальних наукових задач розробки математичних моделей, придатних для клінічної верифікації захворювання на туберкульоз (ТБ) з одного боку, та моделей його поширення залежно від показників перебігу цього захворювання (тривалість інкубаційного періоду, присутність резистентних носіїв тощо), та особливостей ареалу компактного проживання індивідів (зокрема, густоти заселеності), з іншого боку. Поставлені завдання вирішені за допомогою підходів, які комбінують елементи теорії імовірності (формула Байеса), теорії диференціальних рівнянь та методів комп'ютерного моделювання за допомогою коміркового автомату. Розроблені в роботі алгоритми клінічної верифікації ТБ на основі найінформативніших ознак захворювання підвищили імовірність його діагностування як мінімум до 85,2%, за результатами тестів, проведених на вибірці пацієнтів Центру легеневого здоров'я м. Львова. Моделі поширення ТБ, проаналізовані з точки зору як стаціонарних розв'язків

диференціальних рівнянь, які описують компартментні моделі, так і часової динаміки кількості хворих отримані за допомогою моделювання методом коміркового автомату на графі, дозволили глибше зрозуміти характер поширення ТБ та просторовий розподіл інфікованих індивідів залежно від деталей моделі (інкубаційний період, рівень контактності між індивідами, наявність мультирезистентних збудників). Спільні риси ТБ із низкою інших захворювань (наявність неідентифікованих хворих, відсутність імунітету тощо) дозволяють застосування цього виду моделювання для інших захворювань бактеріологічної чи вірусної природи.

У **першому розділі** розглянуті клінічні особливості протікання ТБ та основи його математичного моделювання. Зокрема, окреслено стан із поширеністю і діагностикою цього захворювання в Україні, з акцентом на переліку першочергових проблем, виокремленні різних вікових груп та категорій населення. Детально описані особливості протікання захворювання – його первинна і вторинна форми, наявність невиявлених інфікованих хворих, поширення бактеріологічних носіїв, які набули резистентності до наявних антибіотиків. Ці особливості в безпосередній спосіб визначають методи і підходи до моделювання як математичних моделей для ефективної діагностики захворювання, так і моделей, що описують його поширення. Останні базуються на загальних типах епідеміологічних моделей (компартментні моделі, моделі поширення на мережах, комп'ютерні моделі типу коміркових автоматів та подібні тощо), які модифіковані з врахуванням специфіки протікання ТБ. Вказані переваги і недоліки різних підходів моделювання та способи їх адаптації та застосування.

У **другому розділі** розроблена математична модель верифікації ТБ із залученням вибірки найінформативніших ознак діагностики захворювання, отриманих в результаті обширної клінічної практики. Клінічні симптоми та

лабораторні параметри властиві захворюванню, розбито на клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні та імунно-біологічні групи ознак, кожна з якої привносить зважений вклад у сумарний діагностичний бал. Запропонована методика діагностики первинного і вторинного туберкульозу, дозволила підвищити ефективність верифікації захворювання до 90.7% при первинному, та до 85.2% - при вторинному розвитку специфічного запалення і застосовна як на етапі первинної медико-санітарної допомоги (поліклініка), так і в умовах профільного (протитуберкульозного) медичного закладу.

У **третьому розділі** досліджена компартментна модель *SIS* (яка описує поширення ТБ із нехтовно коротким інкубаційним періодом) та її відповідник на геометричному графі. Оскільки в реальному суспільстві контактність між індивідами сильно структурована та формує т.зв. мережу контактів, вплив різних індивідів на поширення захворювання буде різним. Типові приклади таких мереж – випадкова мережа, безмасштабна мережа (характеризується наявністю індивідів із великою кількістю зв'язків, напр. медичні працівники, сфера послуг, поліція), мережа «тісного світу» (високий ступінь взаємопов'язаності сусідів вибраного індивіда між собою) та ін. Крім того, мобільність індивідів призводить до появи додаткових стохастичних контактів (робочі зустрічі, транспорт, супермаркет). Усі ці ефекти враховано у роботі у неявний спосіб – шляхом варіації радіусу контактності між індивідами. Розглянуті як випадок, коли останній є постійним, так і випадковим і обмеженим зверху для кожного індивіда в кожен момент часу. Показано, що стаціонарні розв'язки диференціальних рівнянь моделі *SIS* із випадковим вибором радіусу контактності можуть бути зведені до розв'язків цієї ж моделі для випадку перенормованого постійного коефіцієнта контактності. Проаналізовані також властивості і режими стаціонарного стану моделі залежно від параметру, що контролює сукупну медичну забезпеченість

сусіпільства стосовно ТБ (наявність клінічних ліжок, наявність і рівень підготовки медичного персоналу, засобів діагностування і ліків). Основна увага наділена умовам досягнення стаціонарного стану із повним подоланням захворювання. Застосування методу коміркового автомату, заданого на двовимірній ґратці, дозволило дослідити просторовий розподіл інфікованих індивідів і виявити декілька режимів їх кластеризації (єдиний великий кластер, великий та низка дрібних кластерів, велика кількість дрібних кластерів). Високий ступінь просторової кластеризації індивідів спостерігається близько стаціонарного розв'язку із повним подоланням захворювання.

В **четвертому розділі** аналіз узагальнений на випадок моделі *SEIS*, як компартментної, так і на геометричному графі, яка описує поширення ТБ за наявності ненульового інкубаційного періоду. Протягом цього періоду збудник ТБ перебуває в організмі невиявленим і активізується за умови зросту його концентрації (напр. через постійний контакт із активно хворим індивідом). Тривалість інкубаційного періоду може сильно варіюватись залежно від тривалості контакту з хворим, станом імунної системи індивіда та інших чинників. В роботі досліджені особливості стаціонарного стану моделі *SEIS* із повним подоланням захворювання за різної тривалості інкубаційного періоду та коефіцієнта контактності індивідів. Порівняння частки інфікованих індивідів в стаціонарному стані для випадку компартментної моделі та для випадку локального алгоритму інфікування, що описується комірковим автоматом на ґратці, призвело до декількох висновків. По-перше, критичне значення коефіцієнта виздоровності виявилось незалежним від коефіцієнта активації інфекції (перехід з латентної в активну фазу ТБ) в обох випадках; по-друге: це критичне значення завжди нижче для випадку локального інфікування; по-третє: різниця між критичними значеннями для обох випадків висока за малого коефіцієнта контактності (рідкозаселені регіони,

введення карантинних заходів тощо), але суттєво знижується при підвищенні коефіцієнта контактності. Таким чином, вплив локального характеру передачі інфекції між індивідами на можливість повного подолання інфекції найсуттєвіший саме при малих коефіцієнтах контактності, в протилежному випадку обидва підходи дають тотожні результати. Досліджені умови редукції моделі *SEIS* до моделі *SIS*. Для випадку коміркової моделі *SEIS* вивчено просторову структуру кластерів латентно- та активно-інфікованих індивідів, яка характеризується периферійним розташуванням латентно-інфікованих особин у кластерах інфікованих індивідів. Наближення до стаціонарного стану за відсутності захворювання характеризується пористістю кластерів, які набувають фрактальної структури перед тим, як зникнути остаточно.

В п'ятому розділі побудована і вивчена модель *SICS*, як компартментна так і на геометричному графі, яка узагальнює розгляд на випадок присутності декількох видів збудників ТБ. Ця проблема стає надзвичайно актуальною не лише в Україні, а в цілому світі. Постійна мутація бактеріологічних збудників ТБ та їх пристосування до існуючих препаратів спричиняє виникнення резистентності як до одного, так і до декількох видів препаратів (мультирезистентність). В результаті виникає потреба застосування антибіотиків вищого рівня (що потенційно можуть спричиняти сильніші побічні ефекти) і наукоємкого пошуку нових антибактеріальних хімічних сполук. Модель *SICS* включає додатковий тип хворих, які інфіковані мультирезистентним збудником, причому до розгляду включені як можливість конверсії звичайного збудника в мультирезистентний, незалежне поширення обох типів серед популяції та різна інтенсивність лікування/ізоляції інфікованих мультирезистентним та звичайним збудниками. В роботі виконаний аналіз стаціонарних станів цієї моделі за різних значень її характерних параметрів. Так, для випадку компартментної моделі *SICS*

отримано три стаціонарні стани: стан із відсутністю захворювання (обидва типи збудників подолано); стан повної конверсії (мультирезистентний збудник витісняє звичайний) та стан за присутності інфікованих обома типами збудників. Отримано аналітичний вираз для частки інфікованих мультирезистентним збудником до загального числа інфікованих, яка мінімізується або пониженням коефіцієнта конверсії (підвищення тонусу імунної системи, контроль за типом та правильністю вживання приписаних препаратів), або посиленням інтенсивності лікування/ізоляції інфікованих мультирезистентним збудником. Запропоновані комбінації параметрів моделі, які дають можливість понизити кількість незалежних змінних із чотирьох до двох і дозволяють візуалізувати стаціонарні стани моделі на 3D графіку. Для випадку моделі *SICS* із локальним інфікуванням на графі та описом поширення ТБ за допомогою коміркового автормату описані характерні просторові шаблони кластерів інфікованих різним типом збудника у різних режимах, досліджена динаміка руху системи до стаціонарного стану та рівень присутності метастабільних кластерів індивідів інфікованих мультирезистентним збудником.

Робота має як загально-методологічний, так і прикладний аспекти. Перший полягає у аналізі трьох типів епідеміологічних моделей, дві з яких відносно загальні: *SIS*, *SEIS*, а третя: *SICS* розроблена в роботі з урахуванням особливостей поширення ТБ. У кожному випадку аналіз виконаний як для компартментної реалізації моделі, із використанням відповідних диференціальних рівнянь, так і для її реалізації на графі у виді квадратної ґратки із описом випадку локального інфікування за допомогою алгоритму ґраткового автомату. Моделі і їх аналіз можуть бути використані для опису поширення захворювань з подібними властивостями. Прикладний аспект полягає у розробці алгоритму діагностування у пацієнта ТБ на основі

широкого спектру відомих первинних та вторинних ознак, який протестовано на вибірці пацієнтів і використовується у клінічній практиці у Львівському центрі легеневого здоров'я.

Ключові слова: туберкульоз, моделі клінічної верифікації, епідеміологія, комірковий автомат, комп'ютерні симуляції, мультирезистентність.

## ABSTRACT

*Ilnytskyi H.I.* Mathematical modelling of the epidemiologic, clinical and laboratory aspects of tuberculosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy. –Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2020.

Prepared in the Applied Mathematics Chair of Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine.

The thesis is centered around solving important scientific problems of developing mathematical models, that, on one hand, are suitable for clinical verification of the tuberculosis (TB) disease, and, on another, predict its spread depending on a set of characteristics (duration of the incubation period, presence of resistant carriers, etc.), as well as the details of populated area (e.g. population density). These tasks are solved by employing the approaches that combine the elements of the probability theory (Bayes formula), theory of differential equations, and methods of computer modelling using the cellular automaton algorithm. The algorithms for clinical verification of TB, developed in this work, are based on the most informative indications of this disease. This led to the increase of the TB diagnostic probability up to 85.2%, according to the tests undertaken on the set of patients in Lviv Lung Health Centre. The TB spread models are analyzed both via stationary solutions of the differential equations, related to respective compartmental models, and via temporal dynamics of the number of infected individuals on a graph, given by the cellular automaton algorithm. This allowed for better understanding of the peculiarities of the TB spread and the spatial patterns of infected individuals depending on the model parameters (incubation period, contact rate, the presence of multi-drug-resistance carriers). The features of TB that are common with the other



diseases (the presence of unidentified infected individuals, the absence of immunity, etc.), allow for application of this modelling technique for other diseases of either a bacteriological or virus nature.

**First section** provides the description of the clinical characteristics of the TB and the basics of its mathematical modelling. In particular, the current situation with the spread and diagnostics of TB in Ukraine is outlined, emphasizing on the list of the first priority problems and suggesting split of the whole population into various groups based on their age and other characteristics. Such features of the TB disease as: its primary and secondary form, abundance of unidentified infected individuals, emergence of bacteriological carriers resistant to the known antibiotics, are described in details. These features affect directly the selection of methods and approaches that are suitable for mathematical modelling of both effective diagnostics of TB and of its spread. The latter are based on general types of epidemiology models (compartment models, spread on networks models, computer models of the cellular automaton type and similar, etc.), modified according to the TB specifics. The pros and cons of various approaches to modelling and the ways of their adaptation and usage are pointed out.

In the **second section**, mathematical model for verification of TB infection in a patient is developed, based on the set of most typical indications, collected as the results of vast clinical experience. Clinical indications and laboratory parameters typical to the disease, are split into: clinical, X-ray, microbiological and immunobiological groups of indications, and each provides its weighted contribution into the total diagnostics mark. Suggested method for diagnosis of the primary and secondary TB led to an essential increase in verification probability: up to 90.7% for the primary and up to 85.2% for the secondary type of specific inflammation. It can be applied both on the stage of the first aid (in general clinics), and in the specialized TB hospitals.

The *SIS* compartment epidemiologic model (which describes the spread of TB with negligibly short incubation period) and its counterpart, defined on a geometric graph, are studied in the **third section**. As far as the real society is characterized by highly structured set of contacts, forming the so-called social network, the effect of different individuals on the spread of the disease will differ. Typical examples of social networks are: random network, scale-free network (with the presence of individuals with huge number of contacts, e.g., medical staff, service, police), the “small-world” network (with the high level of contacts between the neighbors of a chosen individual) and so on. On a top of that, there are additional stochastic contacts, related to mobility of individuals (work meetings, transport, supermarket). All these effects are taken into account in this work implicitly: by variation of the transmission radius between individuals. Both the cases of constant transmission radius throughout the system, and the random one, for each individual at each time instant, are considered. It is shown that the stationary solutions of the differential equations of the *SIS* model with random transmission radius can be reduced to the ones with the renormalized constant transmission radius. The properties and regimes of the stationary state of the model as functions of the recovery rate are also analyzed. This parameters controls current total medical capability of population with respect to TB (the presence of hospital beds, the presence and training level of medical staff, the diagnostic tools and required pharmacy). Main emphasis of the study is on the conditions for reaching the disease-free stationary state. The use of the cellular automaton approach, defined on a two-dimensional lattice, allowed to examine the spatial distribution of infected individuals, and to find several regimes of their clusterisation (a single large cluster, one large and several small clusters, large number of small clusters). The near disease-free state is characterized by the highest level of clusterization of infected individuals.

In **section four**, the analysis is generalized to the case of the *SEIS* model, both in its compartment form and when defined on a graph. It described the spread of TB with the non-zero incubation period. During this period, the TB carrier resides in the body unidentified, and then are activated upon the increase of its concentration (e.g., as the result of a constant contact with actively infected individual). Incubation period duration may vary essentially and depends on the length of the contact with actively infected individuals, the state of an immune system of particular individual and other factors. The work focuses on the effect of the incubation period duration, recovery rate and contact rate between the individuals on the properties of the disease-free stationary state. Comparison for the fraction of infected individuals in the stationary state between the cases of a compartment model and for the local infecting algorithm described via cellular automaton on a lattice, led to several conclusions. Firstly, the critical value for the recovery rate turned to be independent on the activation (transformation from the latently to actively infected state of TB) rate in both cases. Secondly, this critical rate is always lower for the local infecting case. Thirdly, the difference between the critical values in both cases is large for the case of low contact rate (low density populated areas, quarantine measures, etc.) and decreases essentially upon the increase of the contact rate. Therefore, the local nature of a transmission between the individuals affects the possibility of reaching the disease-free state most crucially at low contact rate, whereas at high values of the latter both approaches lead to the same results. The conditions for the reduction of the *SEIS* models into the *SIS* one are also considered. For the lattice realization of the model, the spatial structure of the clusters of infected individuals (both latent and active), is examined. It is characterized by peripheral arrangement of latently infected individuals with respect to the clusters of actively infected ones. The clusters became more porous and have a fractal structure when the system is about to reach the disease-free stationary state.

The *SICS* model, both in a compartmental form and defined on a geometric graph, is developed and studied in the **fifth section**. It extends analysis of the TB spread to the case when several types of carriers are present. This problem became very apparent, and not only in Ukraine, but worldwide. Constant mutation of the bacteriological carriers of TB and their adaptation to widely used medicals, cause the emergence of their single- or multi-drug resistance. As the result, one needs to bring into clinical practice antibiotics of the second- and higher levels (that may be prone to more severe side effects), and employ scientifically demanding search for new chemicals to serve as antibiotics. The *SICS* model includes additional type of individuals: those infected via the multi-drug resistant carrier. The model includes both the possibility for the conversion of the ordinary carrier into a multi-drug resistant one, independent spread of both carriers among the population, and variable curing rate (or isolation) of those infected by a multi-drug resistant carrier. The stationary states of this model are analyzed at various values for the model parameters. In particular, three stationary states for the *SICS* model are found: the disease-free state (both variants of the disease disappear); the full conversion state (the multi-drug resistant carrier completely suppresses the ordinary one); and the state with the presence of both types of carriers. The analytic expression is obtained for the fraction of the infected via multi-drug resistant carrier to the total number of infected individuals. According to this expression, it can be minimized either by reduction of the conversion rate (improving natural immunity, control over the prescribed routine for medication), or by intensification of healing/isolation of those infected via multi-drug resistant carrier. The use of suggested combinations of the model parameters allows one to reduce the number of independent variables from four to two and to build the 3D plot with visualization of the stationary states. The *SICS* model with local infectivity on a graph and its spread dynamics defined via cellular automaton, is examined for the spatial patterns of infected individuals in

various regimes. The dynamics of the system towards the stationary state is studied, and the level of the presence of metastable clusters of individuals, infected via multi-drug resistant carrier, is examined.

The work covers both the aspects related to general methodology and these of practical applications. The former is ensured by the analysis of three types of epidemiology models, two of them, *SIS* and *SEIS*, are relatively general, whereas the third, *SICS*, is developed in this work to take into account typical features for the TB spread. For each model, the analysis is performed both for its compartmental realization, using the differential equations, and when defined on a graph in a form of a square lattice, with the local disease spread dynamics given by the cellular automaton algorithm. All models, and their analysis, may be used for the description of other diseases with similar characteristics. Practical application aspect is ensured by development of the TB diagnostics algorithm, based on a wide set of known primary and secondary indications. It is tested on a set of patients and is used in clinical practice in Lviv Lung Health Centre.

Keywords: tuberculosis, clinical verification, epidemiology, cellular automaton, computer simulations, multi-drug resistance