

УДК 51.76+614.2
ББК 22.17+32.817

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВЫЯВЛЕНИЯ ИНДИВИДУУМОВ, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ, НА ОСНОВЕ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ¹

Леоненко В. Н.², Перцев Н. В.³

*(Омский филиал Учреждения Российской академии наук
Института математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Омск)*

Работа посвящена оценке эффективности различных программ обследования индивидуумов, предрасположенных к развитию колоректального рака, с помощью математического моделирования. В качестве критерия эффективности программы обследования рассматриваются значения показателей потерянных лет потенциальной жизни и общего количества обследованных индивидуумов за фиксированный период времени. Построена стохастическая индивидуум-ориентированная модель, описывающая динамику численности популяции, появление и рост полипов у конкретных индивидуумов, проведение массового обследования и выявление индивидуумов с полипами. Разработаны вычислительный алгоритм и моделирующая программа на основе методов Монте-Карло. Приведены результаты вычислительных экспериментов с моделью, отражающих различные сценарии проведения обследований индивидуумов популяции. Представлены рекомендации по проведению массового обследования индивидуумов в зависимости от метода выявления полипов, частоты обследования и средней продолжительности жизни в популяции.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 09-01-00098-а.

² Василий Николаевич Леоненко, аспирант (VNLeonenko@yandex.ru).

³ Николай Викторович Перцев, доктор физико-математических наук, профессор (homlab@ya.ru).

Ключевые слова: колоректальный рак, виртуальная колоноскопия, потерянные годы потенциальной жизни, индивидуум-ориентированная модель, методы Монте-Карло, вычислительный эксперимент.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – это злокачественное образование, вызываемое перерождением полипов на внутренних стенках толстой кишки. В развитых странах КРР стоит на 2–3 месте по смертности среди онкологических заболеваний. Ежегодная заболеваемость КРР достигает одного миллиона случаев, а ежегодная смертность превышает пятьсот тысяч случаев. Согласно прогнозу [7], абсолютное число случаев КРР в мире в следующие два десятилетия может возрасти в результате увеличения численности населения в целом и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах. Одной из причин высокой смертности от КРР является тот факт, что заболевание не является наследственным и протекает на ранних стадиях бессимптомно.

Снизить масштаб заболеваемости КРР призвано периодическое обследование индивидуумов из группы риска (мужчины и женщины старше пятидесяти лет). Целью обследования является выявление полипов в толстой кишке и, при необходимости, их удаление. В медицинской практике применяется большое количество методов профилактического обследования, отличающихся друг от друга стоимостью, трудоёмкостью, чувствительностью, а также степенью инвазивности (риска для здоровья пациента и наличия неприятных ощущений при обследовании). Среди них можно назвать сигмоскопию, ирригоскопию, анализ кала на скрытую кровь (АКСК) и фиброколоноскопию (ФКС). В последнее время этот список пополнился методом виртуальной колоноскопии (ВКС), ориентированным на выявление полипов с помощью компьютерных томографов. Рекомендуемая периодичность обследования зависит от применяемого метода и составляет, например, один год для АКСК и 5–10 лет для колоноскопии. По мнению ряда исследователей, ФКС является «золотым стандар-

том» диагностики КРР, т. е. наиболее точным диагностическим методом, с помощью которого устанавливается наличие или отсутствие полипов [7]. Внедрение ВКС обусловлено низкой степенью инвазивности метода по сравнению с ФКС, несмотря на его меньшую чувствительность. Низкая инвазивность ВКС может способствовать увеличению посещаемости обследований [22, 23], что будет благоприятствовать профилактике заболеваемости КРР. Вместе с тем, необходимо отметить, что некоторые индивидуумы предпочитают ФКС либо не выказывают предпочтения какому-либо одному методу (ФКС и ВКС) [15].

Важным аспектом применения различных методов выявления полипов является соотношение между экономическими затратами на проведение обследований и достигнутым эффектом в виде сохранённых лет жизни. Наиболее часто указанное соотношение выражается в виде показателя, называемого «стоимость одного продленного года жизни» (cost per life-year gained). Одним из способов оценки этого показателя является метод математического моделирования [12, 16, 19, 20]. Существует достаточно большое количество зарубежных работ, в которых на основе экспериментов с математическими моделями делаются выводы о сравнительной эффективности различных программ и методов обследования (см, например, [11]). Ряд исследований направлен непосредственно на сравнение ВКС с уже распространёнными методами обследования [13, 14, 19]. Рекомендации авторов по выбору наиболее эффективного метода в значительной степени отличаются друг от друга. Так, в [19] по результатам сравнения с АКСК и ФКС виртуальная колоноскопия признана наиболее экономически эффективным методом обследования: при близком с ФКС проценте предотвращённых случаев развития КРР в моделируемой популяции (36,5% против 40,4% у ФКС) виртуальная колоноскопия существенно выигрывает в стоимости одного продлённого года жизни (4361 долл. против 9180 долл.). В [13], напротив, ВКС названа более дорогостоящей и менее эффективной по сравнению с ФКС процедурой: по расчётам авторов, её применение вместо ФКС вызовет увеличение общих затрат на

программу обследования на 2,27 млн. долл. и увеличит смертность от КРР в расчёте на 100.000 чел на 0,33. Противоречивость результатов, по-видимому, связана с различием исходных предположений относительно значений параметров модели (включая чувствительность методов обследования при различных размерах полипа), описаний развития полипа и проведений массовых обследований, а также с различием способов оценки эффективности методов в разных исследованиях.

В связи с появлением и использованием метода виртуальной колоноскопии в медицинских учреждениях Российской Федерации [8, 9] возникает задача оценки эффективности программы обследования населения РФ, ориентированной на ВКС. Эта задача включает в себя сравнение методов обследования, подбор частоты профилактического осмотра, а также возрастного диапазона проведения обследования. Следует отметить, что в нашей стране в настоящее время отсутствуют нормативные документы, позволяющие напрямую оценивать стоимость одного продленного года жизни.

Целью настоящей работы является сравнение эффективности различных программ обследования индивидуумов с помощью метода математического моделирования. В качестве критерия эффективности конкретной программы обследования используются значения двух показателей: 1) потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ) [10], 2) общее количество обследованных индивидуумов. Значения этих показателей вычисляются для фиксированных промежутков времени в расчёте на 1000 человек гипотетической популяции. В задачи работы входит:

- построение стохастической индивидуум-ориентированной модели, описывающей динамику численности популяции, появление и рост полипов у конкретных индивидуумов, проведение массового обследования и выявление индивидуумов с полипами;
- разработка алгоритма моделирования и его программной реализации;

- проведение вычислительных экспериментов по изучению динамики указанных показателей;
- сравнительный анализ различных сценариев обследования индивидуумов популяции.

1. Основные предположения

1.1. МОДЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ

Время модели дискретное, с шагом в один год. Динамика численности популяции, рост полипов у конкретных индивидуумов, проведение обследований индивидуумов рассматриваются в моменты времени $t = t_0, t_0 + 1, \dots, T$, где t_0, T – соответственно, начальный и конечный моменты времени.

1.2. СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИИ

Рассматривается гипотетическая популяция, состоящая из индивидуумов в возрасте от a_1 до a_2 лет, где a_1 – возраст, начиная с которого появляется риск возникновения полипов (например, 40 лет), a_2 – возраст окончания наблюдения за индивидуумом (например, 65, 70 или 75 лет).

Любой индивидуум в популяции принадлежит к одной из двух групп: индивидуумы без полипов и индивидуумы, у которых имеется полип.

Индивидуумы без полипов делятся на три подгруппы:

- 1) необследованные индивидуумы;
- 2) обследованные индивидуумы, имеющие назначение врача на очередной осмотр;
- 3) обследованные индивидуумы, пропустившие назначенный врачом очередной осмотр.

Внутри каждой подгруппы индивидуумы без полипов считаются неразличимыми.

Индивидуумы, у которых имеется полип, отличаются друг от друга значениями следующих параметров: оставшееся время

жизни, размер полипа, вероятность прохождения обследования, время очередного обследования. В зависимости от размера полипа индивидуум попадает в одну из трёх подгрупп:

- 1) индивидуумы с полипами малого размера (от 0 до 6 мм);
- 2) индивидуумы с полипами среднего размера (от 6 до 9 мм);
- 3) индивидуумы с полипами большого размера (больше 9 мм).

Динамика численности популяции определяется следующими процессами.

- *Приток индивидуумов в популяцию*: популяция ежегодно пополняется индивидуумами возраста a_1 , не имеющими полипов и не проходившими обследование; количество поступивших индивидуумов задаётся случайным процессом $f(t)$.
- *Естественная гибель индивидуумов*: продолжительность жизни τ каждого индивидуума без учёта КРР имеет функцию распределения $F_\tau(s)$, $s \geq 0$.
- *Гибель индивидуумов от КРР*: полип величиной свыше 10 мм перерождается в злокачественное образование, что в дальнейшем влечёт гибель индивидуума; время жизни индивидуума от начала перерождения полипа до смерти от КРР описывается случайной величиной θ с некоторой функцией распределения $F_\theta(s)$, $s \geq 0$.

1.3. ПОЯВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПОЛИПА

В течение жизни у каждого индивидуума старше a_1 лет могут появляться полипы. Вероятность возникновения полипа у одного индивидуума в течение года обозначим через $P_{arr}(a)$, где a – возраст индивидуума. Считаем, что в каждый момент времени индивидуум может иметь не более одного полипа.

Обозначим через $r = r(s)$ размер полипа (мм) у индивидуума в момент времени s . Пусть $s_{arr} = t_0, t_0 + 1, \dots, T$ – момент появления полипа. Для всех $s < s_{arr}$ полагаем, что $r(s) \equiv 0$.

Изменение размера полипа с течением времени может быть описано некоторой неубывающей функцией (возможно, со случайными параметрами). К примеру, в [20] рост полипа описывается с помощью кривой Яношика (см. [21]). В нашем случае был выбран мультипликативный закон роста полипа. Тогда для фиксированного $s = s_{arr}, s_{arr} + 1, s_{arr} + 2, \dots$ размер полипа $r(s)$ задаётся случайной величиной следующего вида:

$$(1) \quad r(s_{arr}) = r^{(0)}, \quad r(s + 1) = r(s) \cdot (1 + \beta(r(s))),$$

где $r^{(0)}$ – начальный размер возникшего полипа. Принимаем, что $r^{(0)}$ является случайной величиной с равномерным распределением на интервале $(r_{min}^{(0)}, r_{max}^{(0)})$:

$$(2) \quad r^{(0)} \sim U(r_{min}^{(0)}, r_{max}^{(0)}).$$

Величина $\beta(r)$ задаёт относительный рост размера полипа в течение года и может быть описана некоторой непрерывной случайной величиной, распределённой на интервале $(\beta_1(r), \beta_2(r))$, где $\beta_1(r) > 0$, $\beta_2(r) > 0$ – минимальный и максимальный относительный прирост полипа за год (детерминированные функции от текущего размера полипа r). Принимаем, что для фиксированного $r = r(s)$ величина $\beta(r)$ имеет вид

$$(3) \quad \beta(r) = \beta_1(r) + (\beta_2(r) - \beta_1(r)) \cdot \omega^{\gamma(r)}(s).$$

Величина $\gamma(r) > 0$ является детерминированной функцией от текущего размера полипа r . Эта величина рассматривается как параметр, регулирующий относительный рост размера полипа в течение года. При $0 < \gamma(r) \leq 1$ распределение $\beta(r)$ «сдвигается» к правому концу интервала $(\beta_1(r), \beta_2(r))$, а при $\gamma(r) > 1$ – к левому концу этого интервала.

Случайные величины $\omega(s_{arr}), \omega(s_{arr} + 1), \omega(s_{arr} + 2), \dots$, используемые в (3), взаимно независимы и одинаково распределены: $\omega(s) \sim U(0; 1)$.

Если размер полипа $r(s)$ превышает 10 мм, то полагаем, что начинается процесс его перерождения в злокачественное образование, а индивидуум переходит в состояние предрака. Моделирование роста полипа по формуле (1) прекращается. Для формализации перехода индивидуума в состояние предрака в момент

времени s используем случайную величину $\rho(s)$:

$$\rho(s) = \begin{cases} 1, & \text{если } r(s) \geq 10, \\ 0, & \text{если } r(s) < 10. \end{cases}$$

Замечание 1. В настоящей работе для моделирования продолжительности жизни индивидуума после его перехода в состояние предрака используется функция $F_{\theta}(s)$. Такой подход позволяет вычислять общее количество индивидуумов в популяции без значительного усложнения модели. Примеры отдельных моделей процесса перерождения полипа в раковую опухоль, а также развития и лечения КРР представлены в [12, 16, 17, 20].

1.4. ОБСЛЕДОВАНИЕ ИНДИВИДУУМОВ

Выявление полипов осуществляется с помощью медицинского обследования. Индивидуум может попасть на обследование следующими способами:

- *Участие в программе скрининга.* Индивидуумы, не наблюдающиеся у врача, в первый раз приглашаются на прохождение обследования в возрасте $a_{scr}^{(1)}$ лет. Последующие обследования планируются при $a = a_{scr}^{(2)}, a_{scr}^{(3)}, \dots, a_{scr}^{(k)}, \dots$, не превосходящем a_2 . Полагаем, что $a_{scr}^{(k)} = a_{scr}^{(1)} + (k-1) \cdot \Delta a_{scr}$, $k = 2, 3, \dots$, где Δa_{scr} – шаг обследования по возрасту.

Индивидуум может согласиться или отказаться проходить обследование. При фиксированных t и a для описания принятия решения индивидуумом о прохождении обследования используем случайные величины $\varphi(t, a)$ и $\psi(t, a)$. Величина $\varphi(t, a)$ характеризует решение индивидуума возраста $a = a_{scr}^{(k)}$ в первый раз пройти обследование в момент времени t :

$$\varphi(t, a) = \begin{cases} 1, & \text{с вероятностью } P_{adh}, \\ 0, & \text{с вероятностью } 1 - P_{adh}. \end{cases}$$

Величина $\psi(t, a)$ характеризует решение индивидуума пройти повторное обследование в возрасте $a = a_{scr}^{(k)}$ в мо-

мент времени t :

$$\psi(t, a) = \begin{cases} 1, & \text{с вероятностью } P_{cmp}, \\ 0, & \text{с вероятностью } 1 - P_{cmp}. \end{cases}$$

Полагаем, что $\varphi(t, a) = \psi(t, a) = 0$ с вероятностью 1 при $a \neq a_{scr}^{(k)}, k = 1, 2, \dots$. Кроме того, полагаем, что при первом обследовании $\psi(t, a) = 0$ с вероятностью 1, а при втором, третьем и последующих обследованиях $\varphi(t, a) = 0$ с вероятностью 1. Параметры $P_{adh}, P_{cmp} \in (0; 1)$ называются адгертностью и комплаентностью к обследованию.

- *Обращение по своим причинам.* В течение года индивидуум может обратиться к врачу по причинам, не связанным напрямую с образованием полипа (например, в связи с наличием патологии органов брюшной полости [3]). При фиксированном t обращение индивидуума к врачу описываем случайной величиной $\chi(t)$:

$$\chi(t) = \begin{cases} 1, & \text{с вероятностью } P_{ext}, \\ 0, & \text{с вероятностью } 1 - P_{ext}. \end{cases}$$

Параметр $P_{ext} \in (0; 1)$ задаёт вероятность обращения индивидуума к врачу по своим причинам в течение года. Предполагается, что обратившийся индивидуум соглашается на проведение обследования с вероятностью 1.

Попадание индивидуума возраста a на обследование в фиксированный момент времени t задаём с помощью случайной величины

$$\xi(t, a) = \begin{cases} 0, & \text{если } \varphi(t, a) + \psi(t, a) + \chi(t) = 0, \\ 1, & \text{если } \varphi(t, a) + \psi(t, a) + \chi(t) > 0. \end{cases}$$

При проведении обследования в момент времени t полип может быть выявлен с вероятностью $P_{det} \in (0; 1)$, зависящей от метода обследования и размера полипа. При определённом виде обследования и фиксированном размере полипа $r = r(t)$ выявление

полипа будем описывать с помощью случайной величины $\eta(t)$:

$$\eta(t) = \begin{cases} 1, & \text{с вероятностью } P_{det}(r), \\ 0, & \text{с вероятностью } 1 - P_{det}(r). \end{cases}$$

Предполагается, что выявленный у индивидуума полип размером более 6 мм удаляется. Если размер выявленного полипа не более 6 мм, то индивидуум не подвергается процедуре удаления полипа. Для описания события, связанного с удалением полипа в момент времени t , используем случайную величину $\sigma(t)$:

$$\sigma(t) = \begin{cases} 1, & \text{если } r(t) > 6, \\ 0, & \text{если } r(t) \leq 6. \end{cases}$$

Любой индивидуум, прошедший обследование, приглашается на повторное обследование каждые m лет. Параметр m является константой, одинаковой для всех индивидуумов. В случае неявки индивидуума на одно из повторных обследований он может впоследствии посетить врача на общих основаниях – по программе скрининга в соответствующем возрасте либо при обращении по своим причинам.

Замечание 2. При рассмотрении введённых выше случайных величин применительно к некоторому индивидууму ν будем использовать обозначения

$$\tau_\nu, \theta_\nu, r_\nu(t), \varphi_\nu(t, a), \psi_\nu(t, a), \chi_\nu(t), \xi_\nu(t, a), \eta_\nu(t), \rho_\nu(t), \sigma_\nu(t).$$

2. Система уравнений модели

Введём обозначения:

X_a – необследованные индивидуумы возраста a , не имеющие полипов;

Y_a – обследованные индивидуумы без полипов возраста a , пропустившие назначенный врачом очередной осмотр;

$Z_a^{(i)}$ – обследованные индивидуумы без полипов возраста a , которым осталось i лет до назначенного врачом осмотра, $i = 0, 1, \dots, m - 1$;

W_a – индивидуумы с полипами возраста a ;

$V_a^{(j)}$ – индивидуумы возраста a , находящиеся j лет в состоянии предрака, $j = 1, 2, \dots, a_2 - a_1$;

$x_t(a)$ – количество индивидуумов группы X_a в момент времени t ;

$y_t(a)$ – количество индивидуумов группы Y_a в момент времени t ;

$z_t^{(i)}(a)$ – количество индивидуумов группы $Z_a^{(i)}$ в момент времени t ;

$w_t(a)$ – количество индивидуумов группы W_a в момент времени t ;

$v_t^{(j)}(a)$ – количество индивидуумов группы $V_a^{(j)}$ в момент времени t .

Динамика численностей групп для моментов времени $t = t_0, t_0 + 1, t_0 + 2, \dots$, описывается с помощью системы стохастических рекуррентных уравнений.

Для $a = a_1$ система имеет вид:

$$(4) \quad x_{t+1}(a+1) = f(t) - U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{X_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

$$(5) \quad y_{t+1}(a+1) = 0;$$

$$(6) \quad z_{t+1}^{(m-1)}(a+1) = U_{X_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

$$(7) \quad z_{t+1}^{(m-2)}(a+1) = \dots = z_{t+1}^{(0)}(a+1) = 0;$$

$$(8) \quad w_{t+1}(a+1) = U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)};$$

$$(9) \quad v_{t+1}^{(1)}(a+1) = \dots = v_{t+1}^{(a_2-a_1)}(a+1) = 0.$$

Для $a = a_1 + 1, a_1 + 2, \dots, a_2 - 1$ система уравнений такова:

$$(10) \quad x_{t+1}(a+1) = \hat{x}_t(a) - U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{X_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

$$(11) \quad y_{t+1}(a+1) = \hat{y}_t(a) - U_{Y_a W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{Y_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} + U_{Z_a^{(0)} Y_{a+1}}^{(t+1)};$$

$$(12) \quad z_{t+1}^{(m-1)}(a+1) = U_{X_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} + U_{Y_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} + \\ + \sum_{i=0}^{m-1} U_{Z_a^{(i)} Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} + U_{W_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

$$(13) \quad z_{t+1}^{(m-2)}(a+1) = \widehat{z}_t^{(m-1)}(a) - U_{Z_a^{(m-1)} W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{Z_a^{(m-1)} Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

.....

$$(14) \quad z_{t+1}^{(0)}(a+1) = \widehat{z}_t^{(1)}(a) - U_{Z_a^{(1)} W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{Z_a^{(1)} Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)};$$

$$(15) \quad w_{t+1}(a+1) = \widehat{w}_t(a) + U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)} + U_{Y_a W_{a+1}}^{(t+1)} + \\ + \sum_{i=0}^{m-1} U_{Z_a^{(i)} W_{a+1}}^{(t+1)} - U_{W_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} - U_{W_a V_{a+1}^{(1)}}^{(t+1)};$$

$$(16) \quad v_{t+1}^{(1)}(a+1) = U_{W_a V_{a+1}^{(1)}}^{(t+1)};$$

$$(17) \quad v_{t+1}^{(2)}(a+1) = \widehat{v}_t^{(1)}(a);$$

.....

$$(18) \quad v_{t+1}^{(a_2-a_1)}(a+1) = \widehat{v}_t^{(a_2-a_1-1)}(a).$$

В представленной системе уравнений $U_{CD}^{(t)}$ – количество индивидуумов, переходящих из группы C в группу D в промежутке $(t-1, t]$, $C \in \{X_{a-1}, Y_{a-1}, Z_{a-1}^{(i)}, W_{a-1}\}$, $D \in \{Y_a, Z_a^{(i)}, W_a, V_a^{(1)}\}$. Выражение вида $u_B \sim B(n, p)$ означает, что случайная величина u_B имеет биномиальное распределение при фиксированных $n \in \mathbb{Z}_+$ и $p \in [0; 1]$.

Для описания слагаемых, входящих в уравнения модели, используем следующие случайные величины (t и a фиксированы):

$\widehat{x}_t(a) \sim B(x_t(a), P_{srv}(a))$ – количество индивидуумов группы X_a , доживших от момента времени t до $t+1$;

$\widehat{y}_t(a) \sim B(y_t(a), P_{srv}(a))$ – количество индивидуумов группы Y_a , доживших от момента времени t до $t+1$;

$\widehat{z}_t^{(i)}(a) \sim B(z_t^{(i)}(a), P_{srv}(a))$ – количество индивидуумов группы $Z_a^{(i)}$, доживших от момента времени t до $t+1$, $i = 0, 1, \dots, m-1$;

$\widehat{v}_t^{(j)}(a) \sim B(v_t^{(j)}(a), P_{crr}(a, j))$ – количество индивидуумов группы $V_a^{(j)}$, доживших от момента времени t до $t + 1$, $j = 1, \dots, a_2 - a_1 - 1$;

$U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{x}_t(a), P_{arr}(a))$ – количество доживших от t до $t + 1$ индивидуумов группы X_a , у которых появился полип за промежуток $(t, t + 1]$;

$U_{Y_t W_{t+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{y}_t(a), P_{arr}(a))$ – количество доживших от t до $t + 1$ индивидуумов группы Y_a , у которых появился полип за промежуток $(t, t + 1]$;

$U_{Z_a^{(i)} W_{a+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{z}_t^{(i)}(a), P_{arr}(a))$ – количество доживших от t до $t + 1$ индивидуумов группы $Z_a^{(i)}$, у которых появился полип за промежуток $(t, t + 1]$, $i = 0, 1, \dots, m - 1$,

Параметр $P_{srv}(a)$ задаёт вероятность дожития индивидуума возраста a до возраста $a + 1$:

$$P_{srv}(a) = \frac{1 - F_\tau(a + 1)}{1 - F_\tau(a)}.$$

Параметр $P_{crr}(a, j)$ задаёт вероятность дожития индивидуума возраста a , находящегося в состоянии предрака j лет, до возраста $a + 1$ и пребывания в состоянии предрака $j + 1$ лет:

$$P_{crr}(a, j) = P_{srv}(a) \cdot \frac{1 - F_\theta(j + 1)}{1 - F_\theta(j)}.$$

В уравнениях (4), (8), (10) – (15) используются величины вида $U_{C W_a}^{(t)}$, отражающие количество индивидуумов из группы $C \in \{X_{a-1}, Y_{a-1}, Z_{a-1}^{(i)}\}$, $i = 1, 2, \dots, m - 1$, у которых появился полип за промежуток времени $(t - 1, t]$. Полагаем, что

$$U_{X_a W_{a+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{x}_t(a), P_{arr}(a)),$$

$$U_{Y_a W_{a+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{y}_t(a), P_{arr}(a)),$$

$$U_{Z_a^{(i)} W_{a+1}}^{(t+1)} \sim B(\widehat{z}_t^{(i)}(a), P_{arr}(a)).$$

В уравнениях (4) – (18) величины вида $U_{CZ_a^{(m-1)}}^{(t)}$ описывают количество индивидуумов из группы $C \in \{X_{a-1}, Y_{a-1}, Z_{a-1}^{(i)}\}$, $i = 0, 1, \dots, m - 1$, попавших на обследование в промежуток времени $(t-1, t]$ и получивших назначение на новое обследование через m лет. Полагаем, что

$$U_{Z_a^{(i)}Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} \sim B(\hat{z}_t^{(i)} - U_{Z_a^{(i)}W_{a+1}}^{(t+1)}, P_{ext}), i = 0, 1, \dots, m - 1,$$

$$U_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} = U'_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}} + U''_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}},$$

$$U_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} = U'_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}} + U''_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}}.$$

В последних двух формулах введены обозначения:

$$U'_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}} \sim B(\hat{x}_t(a) - U_{X_aW_{a+1}}^{(t+1)}, P_{ext}),$$

$$U'_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}} \sim B(\hat{y}_t(a) - U_{Y_aW_{a+1}}^{(t+1)}, P_{ext}),$$

$$U''_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}} = U''_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}} = 0 \text{ с вероятностью } 1,$$

если $a \neq a_{scr}^{(k)}$ для любого k ,

$$U''_{X_aZ_{a+1}^{(m-1)}} \sim B(\hat{x}_t(a) - U_{X_aW_{a+1}}^{(t+1)}, P_{adh}),$$

если $a = a_{scr}^{(k)}$ для некоторого k ,

$$U''_{Y_aZ_{a+1}^{(m-1)}} \sim B(\hat{y}_t(a) - U_{Y_aW_{a+1}}^{(t+1)}, P_{cmp}),$$

если $a = a_{scr}^{(k)}$ для некоторого k .

Уравнения (15), (16) содержат величину $U_{W_aV_{a+1}}^{(t+1)}$, отражающую количество индивидуумов ν с полипами, перешедшими в состояние предрака за промежуток времени $(t, t + 1]$. Она строится как сумма величин $\rho_\nu(t)$, введённых для каждого индивидуума ν из группы W_a (см. раздел 1.2):

$$U_{W_aV_{a+1}}^{(t+1)} = \sum_{\nu \in W_a} \rho_\nu(t).$$

В уравнениях (12), (15) используется величина $U_{W_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)}$, описывающая количество индивидуумов из группы W_a , подвергшихся удалению полипа в промежуток времени $(t, t + 1]$ и получивших назначение на новое обследование через m лет (см. раздел 1.3):

$$U_{W_a Z_{a+1}^{(m-1)}}^{(t+1)} = \sum_{\nu \in W_a} \eta_{\nu}(t) \cdot \sigma_{\nu}(t).$$

Замечание 3. Полагаем, что для всех индивидуумов ν и моментов времени t используемые выше случайные величины (за исключением $r_{\nu}(t)$, $\rho_{\nu}(t)$, $\sigma_{\nu}(t)$, $\xi_{\nu}(t, a)$) являются независимыми в совокупности.

3. Изучаемые показатели

Зафиксируем момент времени t . Обозначим через $N(t)$ общую численность популяции, $N_{exp}(t)$ – общее количество обследованных индивидуумов за отрезок времени $(t - 1, t]$ в расчёте на 1000 человек, $T_{yil}(t)$ – потерянные годы потенциальной жизни вследствие гибели от КРР за отрезок времени $(t - 1, t]$ в расчёте на 1000 человек.

Используя переменные модели, находим, что

$$N(t) = \sum_{a=a_1}^{a_2} \left(x_t(a) + y_t(a) + z_t^{(sum)}(a) + w_t(a) + v_t^{(sum)}(a) \right),$$

$$N_{exp}(t) = \frac{\sum_{a=a_1+1}^{a_2} N_{exp}^{(a)}(t)}{N(t)} \cdot 1000,$$

где

$$z_t^{(sum)}(a) = \sum_{i=0}^{m-1} z_t^{(i)}(a),$$

$$v_t^{(sum)}(a) = \sum_{j=1}^{a_2-a_1} v_t^{(j)}(a),$$

$$N_{exp}^{(a)}(t) = U_{X_{a-1}Z_a^{(m-1)}}^{(t)} + U_{Y_{a-1}Z_a^{(m-1)}}^{(t)} + U_t^{(sum)}(a) + \xi_{t-1}^{(sum)}(a-1),$$

$$U_t^{(sum)}(a) = \sum_{i=0}^{m-1} U_{Z_{a-1}^{(i)}Z_a^{(m-1)}}^{(t)},$$

$$\xi_{t-1}^{(sum)}(a-1) = \sum_{\nu \in W_a} \xi_{\nu}(t-1, a-1).$$

Для вычисления $T_{yll}(t)$ поступаем следующим образом. Фиксируем некоторый нормативный возраст $a^{(chr)}$. Пусть $a_{\nu}^{(dth)}$ – возраст гибели индивидуума ν от КРР. Тогда если $a_{\nu}^{(dth)} < a^{(chr)}$, то индивидуум ν потерял $a^{(chr)} - a_{\nu}^{(dth)}$ лет потенциальной жизни относительно возраста $a^{(chr)}$. Определим для индивидуума ν величину

$$a_{\nu}^{(yll)} = \max\{0; a^{(chr)} - a_{\nu}^{(dth)} + 0.5\},$$

означающую потерянные годы его потенциальной жизни. Слагаемое 0.5 учитывает общепринятую методику расчёта, при которой смерть индивидуума относят к середине временного промежутка. Тогда

$$T_{yll}(t) = \frac{\sum_{\nu \in D(t)} a_{\nu}^{(yll)}}{N(t)} \cdot 1000,$$

где $D(t)$ – множество всех индивидуумов, умерших от КРР за промежутки времени $[t-1, t)$.

4. Алгоритм моделирования

Для проведения расчётов используется система уравнений (4) – (18), дополненная начальными данными, которые формируются следующим образом. Сначала проводятся вычисления по уравнениям системы (4) – (18) для нулевых начальных значений численностей всех групп индивидуумов и заданной случайной функции притока индивидуумов $f(t) \equiv f_0(t)$. Эти вычисления осуществляются для $t = 0, 1, \dots, t_0$. Затем полученные на момент времени t_0 значения переменных модели (численности

групп индивидуумов, размеры полипов, назначения на обследования и т. д.) используются в качестве новых начальных данных, а приток индивидуумов описывается заданной случайной функцией $f_1(t)$.

Для генерации случайных величин с введёнными выше законами распределения применяются численные методы Монте-Карло [4] и датчик случайных чисел, описанный в [18].

5. Вычислительные эксперименты

Целью вычислительных экспериментов являлась оценка эффективности программы скрининга для гипотетической популяции в случае использования ФКС и ВКС.

Первая серия экспериментов посвящена сравнительному изучению динамики показателей $N_{exp}(t)$, $T_{yлл}(t)$ в зависимости от метода обследования (ФКС или ВКС).

Во второй серии экспериментов изучалась оценка эффективности применения ВКС в зависимости от периодичности обследования по программе скрининга (значения параметра Δa_{scr}).

При проведении вычислительных экспериментов в каждый момент времени t оценивались математические ожидания показателей $N_{exp}(t)$ и $T_{yлл}(t)$. Использовались выборки объёмом $n = 100$. Обработка результатов вычислений проводилась с помощью стандартных формул математической статистики [2] при доверительной вероятности 0,95.

Использовались следующие значения параметров модели.

- *Модельное время.* Полагаем, что $t_0 = 25$, $T = 70$.
- *Структура популяции.* Принимаем, что в каждый момент времени t случайные величины $f_0(t)$, $f_1(t)$ имеют распределение Пуассона с параметром $\lambda = 4800$. Величины $f_0(0)$, $f_0(1)$, \dots , $f_0(t_0)$, $f_1(t_0 + 1)$, \dots , $f_1(T)$ приняты взаимно независимыми. Границы изменения возраста индивидуумов задаются значениями $a_1 = 40$, $a_2 \in \{65; 75\}$. Величина τ

имеет распределение Мейкхема–Гомперца

$$F_{\tau}(s) = 1 - \exp\left(-A \cdot s - \frac{B \cdot \exp(Q \cdot s) - 1}{Q}\right), \quad s \geq 0,$$

где $A > 0$, $B > 0$, $Q > 0$ – параметры распределения, подбираемые так, что математическое ожидание величины τ равно a_2 ; в частности, $A = 0,001$, $B = 0,00008$, $Q \in \{0,08; 0,096\}$. Величина θ имеет равномерное распределение: $\theta \sim U(4; 8)$.

- *Появление и развитие полипа.* Следуя [19], принимаем

$$P_{arr}(a) = \begin{cases} 0,019, & \text{если } a \leq 60, \\ 0,033, & \text{если } 61 \leq a \leq 70, \\ 0,026, & \text{если } a \geq 71; \end{cases}$$

$$\beta_1(r) = \begin{cases} 0,08, & \text{если } r \leq 6; \\ 0,08, & \text{если } 6 < r \leq 9; \\ 0,1, & \text{если } r > 9, \end{cases}$$

$$\beta_2(r) = \begin{cases} 0,18, & \text{если } r \leq 6; \\ 0,18, & \text{если } 6 < r \leq 9; \\ 0,27, & \text{если } r > 9. \end{cases}$$

Минимальный и максимальный размеры появившегося полипа равны $r_{min}^{(0)} = 1$, $r_{max}^{(0)} = 3$. Зависимость $\gamma(r)$ задавалась в виде

$$\gamma(r) = \begin{cases} 0,8, & \text{если } r \leq 6; \\ 0,8, & \text{если } 6 < r \leq 9; \\ 0,5, & \text{если } r > 9. \end{cases}$$

- *Обследование индивидуумов.* Считаем, что $a_{scr}^{(1)} = 50$, $\Delta a_{scr} \in \{3; 5; 10\}$, $m = 5$ [7, 13]. Согласно [19], $P_{adh} =$

0,65; $P_{cmp} = 0,3$ для ФКС, $P_{cmp} = 0,8$ для ВКС. Вероятность выявления полипа для ФКС

$$P_{det}(r) = \begin{cases} 0,8, & \text{если } r \leq 6; \\ 0,85, & \text{если } 6 < r \leq 9; \\ 0,9, & \text{если } r > 9, \end{cases}$$

для ВКС

$$P_{det}(r) = \begin{cases} 0,48, & \text{если } r \leq 6; \\ 0,71, & \text{если } 6 < r \leq 9; \\ 0,85, & \text{если } r > 9. \end{cases}$$

Полагаем, что $P_{ext} = 0,015$. Значения параметров $\beta_1, \beta_2, P_{ext}$ подбирались исходя из требования соответствия значений изучаемых показателей реальным данным. Использовались материалы [1, 6], в которых приведена динамика ПППЖ и смертности для различных возрастных групп населения России.

- *Изучаемые показатели.* Принимаем, что $a^{(chr)} = a_2$.

Имитация скрининга осуществляется следующим образом. Фиксируется момент времени $t_0 < T_{scr} < T$, начиная с которого вводятся массовые обследования индивидуумов гипотетической популяции на основе ФКС или ВКС. Для $0 \leq t < T_{scr}$ массовые обследования по программе скрининга не проводятся, для выявления полипов используется ФКС. В вычислениях использовалось значение $T_{scr} = 41$.

В первой серии экспериментов сравниваются показатели $N_{exp}(t), T_{yll}(t)$ для разных методов обследования и различных значений параметра a_2 при фиксированном значении $\Delta a_{scr} = 5$. Результаты вычислений представлены на рис. 1, 2 и в табл. 1.

На графиках приведена динамика $\bar{T}_{yll}(t)$ и $\bar{N}_{exp}(t)$ — статистических оценок показателей $T_{yll}(t)$ и $N_{exp}(t)$ для различных методов обследования. Синий цвет означает ФКС при комплаентности 0,3, красный цвет — ВКС при комплаентности 0,8. Из

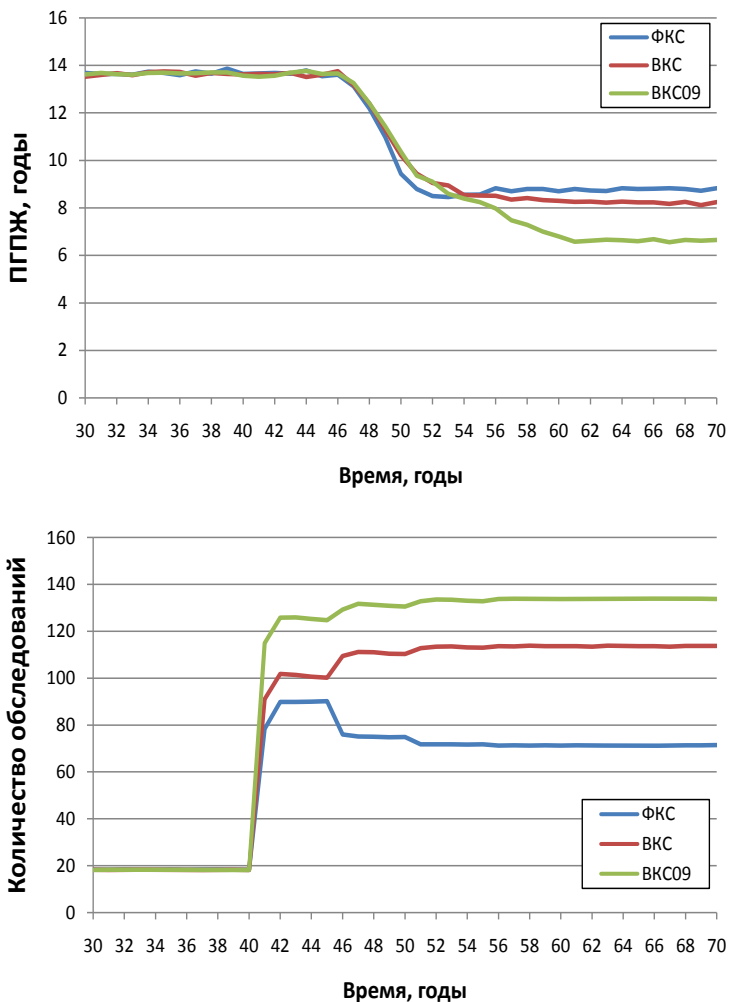


Рис. 1. Потерянные годы потенциальной жизни и количество обследований индивидуумов в гипотетической популяции для различных методов обследования, $a_2 = 65$

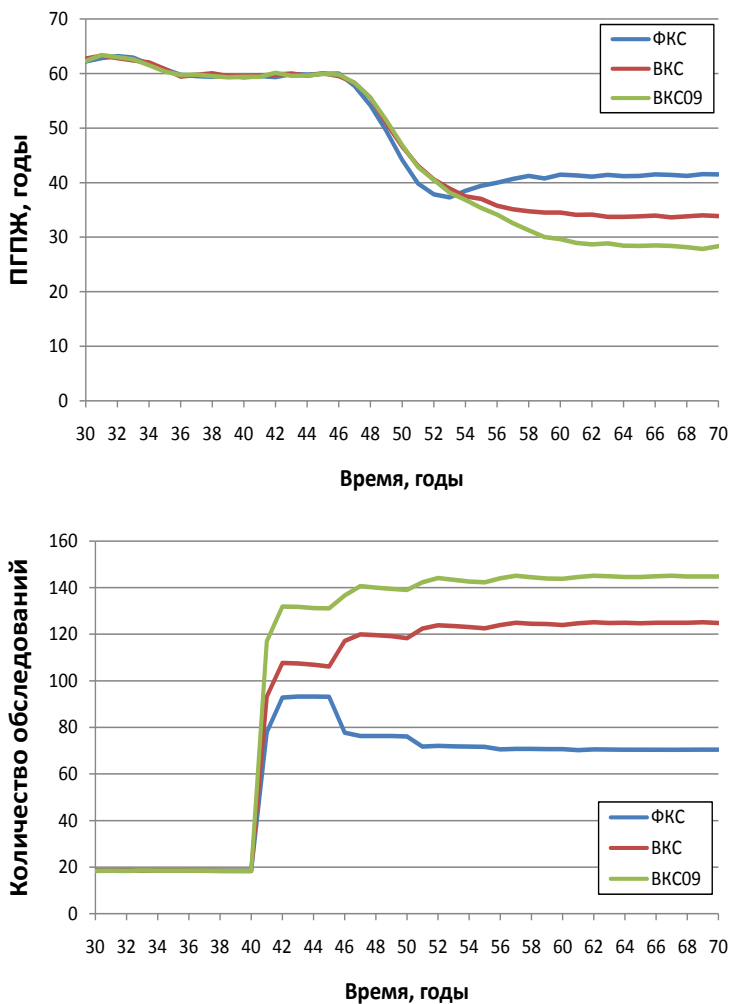


Рис. 2. Потерянные годы потенциальной жизни и количество обследований индивидуумов в гипотетической популяции для различных методов обследования, $\alpha_2 = 75$

Таблица 1. Доверительные интервалы для $\mathbb{E}T_{yil}(t)$, $\mathbb{E}N_{exp}(t)$ для различных значений параметра a_2 и методов обследования

t	$\mathbb{E}T_{yil}(t)$		$\mathbb{E}N_{exp}(t)$	
	50	65	50	65
$a_2 = 65$				
ФКС	9, 43 ± 0, 14	8, 80 ± 0, 12	74, 96 ± 0, 14	71, 26 ± 0, 16
ВКС	10, 21 ± 0, 15	8, 24 ± 0, 11	110, 28 ± 0, 19	113, 70 ± 0, 20
ВКС09	10, 38 ± 0, 14	6, 59 ± 0, 13	130, 57 ± 0, 18	133, 91 ± 0, 20
$a_2 = 75$				
ФКС	44, 19 ± 0, 36	41, 25 ± 0, 31	76, 08 ± 0, 13	70, 32 ± 0, 12
ВКС	46, 59 ± 0, 36	33, 79 ± 0, 33	118, 35 ± 0, 15	124, 70 ± 0, 16
ВКС09	46, 92 ± 0, 38	28, 43 ± 0, 30	139, 01 ± 0, 15	144, 60 ± 0, 16

рис. 1, 2 видно, что в течение 6 лет после введения скрининга изменений показателя $\bar{T}_{yil}(t)$ не наблюдается при существенном росте $\bar{N}_{exp}(t)$, затем происходит резкое снижение $\bar{T}_{yil}(t)$.

Следует отметить, что в первые несколько лет ФКС демонстрирует преимущество перед ВКС по показателю $T_{yil}(t)$ (различия $T_{yil}(t)$ для ФКС и ВКС статистически значимы на уровне доверия 0,95). Это преимущество может быть объяснено следующим образом. После введения программы скрининга не обследованные ранее индивидуумы проходят своё первое обследование с вероятностью P_{adh} , и здесь проявляется преимущество ФКС перед ВКС по обнаружению полипов. При повторном обследовании индивидуумов начинает играть роль пониженная комплаентность к ФКС, как следствие, показатель $T_{yil}(t)$ для ФКС начинает расти, в то время как значение $T_{yil}(t)$ для ВКС продолжает падать. В последующие моменты времени значения показателей $T_{yil}(t)$ и $N_{exp}(t)$ выходят на стационарные значения. Различия этих показателей для ФКС и ВКС являются статистически значимыми (см. табл. 1).

Зелёный цвет демонстрирует значения показателей для случая, когда используется ВКС при повышенной адгерентности и комплаентности ($P_{adh} = P_{cmp} = 0,9$). Этот случай можно интерпретировать как ситуацию, когда массовое обследование населения носит обязательный, а не рекомендательный характер.

Видно, что после введения скрининга показатель $T_{ytl}(t)$ снижается и выходит на стационарный уровень, который существенно ниже, чем в предыдущих двух случаях. Заметим, что повышенная адгерентность и комплаентность приводит к существенному росту количества обследований (см. рис. 1, 2 и табл. 1).

Во второй серии экспериментов изучается зависимость показателей $N_{exp}(t)$, $T_{ytl}(t)$ от параметра Δa_{scr} в случае применения ВКС с адгерентностью 0,65 и комплаентностью 0,8. Результаты вычислений для разных значений Δa_{scr} и a_2 приведены на рис. 1, 2 и в табл. 2.

Видно, что изменение Δa_{scr} от 3 лет до 10 лет проявляется в значимом увеличении $T_{ytl}(t)$ и уменьшении $N_{exp}(t)$ для $t > 40$.

График $N_{exp}(t)$ в случае $\Delta a_{scr} = 3$ испытывает колебания с периодом, равным значению параметра m – периодичности повторного обследования (в нашем случае $m = 5$). Наличие таких колебаний обусловлено двумя факторами: 1) существование в момент времени $t = T_{scr}$ большого количества индивидуумов, ранее не подвергавшихся обследованию, 2) неравномерность распределения по времени обследований указанных индивидуумов. Поскольку шаг сетки скрининга 3 года, то к моменту времени $t = T_{scr} + 3$ все изначально существовавшие индивидуумы возраста $a_{scr}^{(1)}$ и более (кроме отказавшихся от участия в программе скрининга) уже прошли обследование, а на повторное обследование они будут приходить начиная с момента времени $t = T_{scr} + 5$. Как следствие получаем, что при $t = T_{scr} + 3, T_{scr} + 4$ могут обследоваться лишь индивидуумы, достигшие на момент t возраста $a_{scr}^{(1)}$, а численность таких индивидуумов относительно невелика.

Подобные колебания имеют место при любых значениях параметров Δa_{scr} и m , удовлетворяющих неравенству $\Delta a_{scr} < m$. Амплитуда колебаний постепенно затухает вследствие уменьшения доли индивидуумов, чей возраст при $t = T_{scr}$ был не менее $a_{scr}^{(1)}$, в общем числе обследующихся (в результате их естественной гибели и гибели от КРР, а также пропуске обследований).

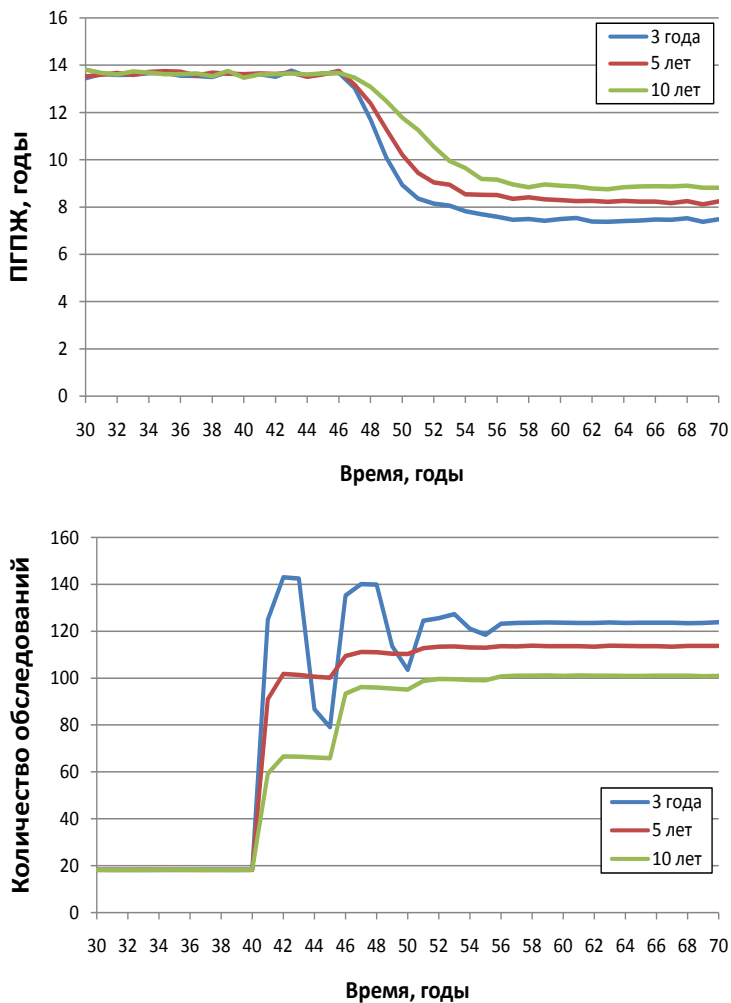


Рис. 3. Потерянные годы потенциальной жизни и количество обследований индивидуумов в гипотетической популяции для $a_2 = 65$ и различных Δa_{scr}

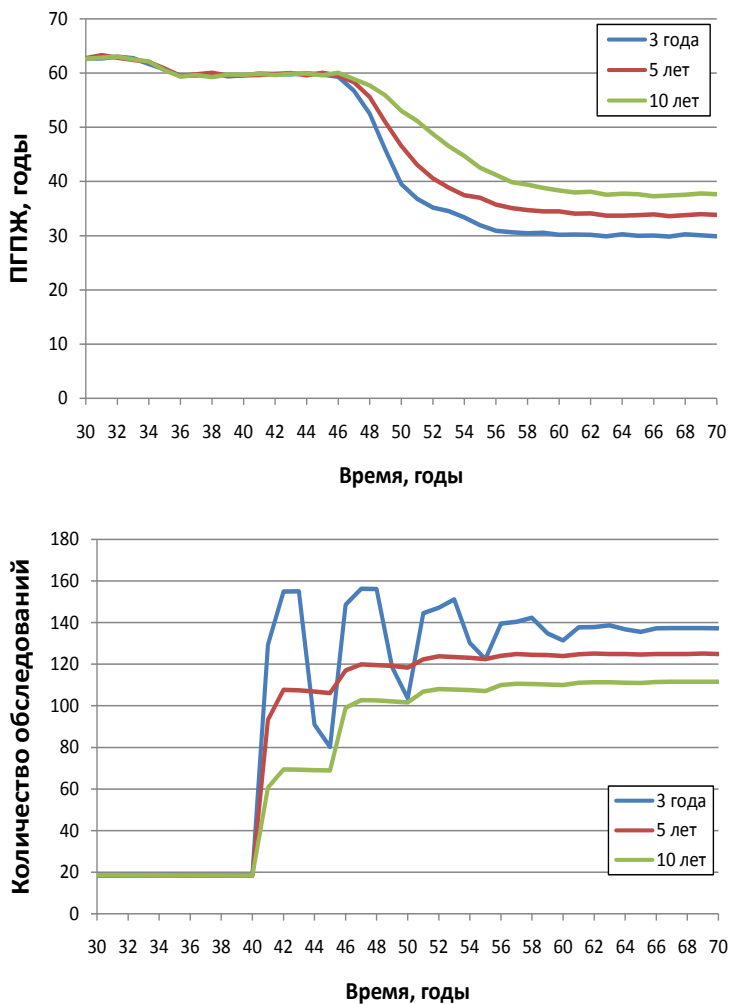


Рис. 4. Потерянные годы потенциальной жизни и количество обследований индивидуумов в гипотетической популяции для $a_2 = 75$ и различных Δa_{scr}

Результаты второго вычислительного эксперимента оценивают потенциально достижимый уровень ПГПЖ при условии, что учреждения здравоохранения обладают ресурсами, необходимыми для организации обследований $\frac{N_{exp}(t) \cdot N(t)}{1000}$ индивидуумов за период $(t - 1; t]$.

Таблица 2. Доверительные интервалы для $\mathbb{E}T_{yul}(t)$, $\mathbb{E}N_{exp}(t)$ для различных значений параметров a_2 и Δa_{scr}

t	$\mathbb{E}T_{yul}(t)$		$\mathbb{E}N_{exp}(t)$	
	50	65	50	65
$a_2 = 65$				
$\Delta a_{scr} = 3$	8,93 ± 0,13	7,44 ± 0,13	103,51 ± 0,17	123,62 ± 0,19
$\Delta a_{scr} = 5$	10,21 ± 0,15	8,24 ± 0,11	110,28 ± 0,19	113,70 ± 0,20
$\Delta a_{scr} = 10$	11,79 ± 0,14	8,88 ± 0,13	95,09 ± 0,19	100,93 ± 0,19
$a_2 = 75$				
$\Delta a_{scr} = 3$	39,50 ± 0,34	29,98 ± 0,30	103,54 ± 0,16	135,50 ± 0,17
$\Delta a_{scr} = 5$	46,59 ± 0,36	33,79 ± 0,33	118,35 ± 0,15	124,70 ± 0,16
$\Delta a_{scr} = 10$	53,06 ± 0,37	37,66 ± 0,38	101,57 ± 0,16	110,97 ± 0,18

6. Заключение

В работе предложен вариант стохастической индивидуум-ориентированной модели, предназначенной для оценки эффективности различных методов обследования населения с целью профилактики колоректального рака. Результаты моделирования показывают, что реализация программы скрининга на основе ФКС или ВКС приводит к значительному снижению ПГПЖ через 10–12 лет после развёртывания программы. Согласно представленным расчётам, в долгосрочной перспективе более предпочтительным является метод ВКС, несмотря на его меньшую по сравнению с ФКС чувствительность по отношению к полипам малого и среднего размера. Заметим, что при средней продолжительности жизни индивидуумов $\mathbb{E}T = 75$ лет преимущество ВКС перед ФКС проявляется более наглядно, чем при $\mathbb{E}T = 65$ лет. Вычислительные эксперименты показывают, что при уменьшении $\mathbb{E}T$ до 60 лет программы обследования на основе ВКС и ФКС демонстрируют одинаковую эффективность.

В рамках модели установлено, что малый шаг обследования по возрасту Δa_{scr} способствует снижению ПППЖ, но при этом вызывает значительный рост количества обследований. При разработке программы обследования для конкретного региона России величина шага обследования по возрасту может подбираться с использованием построенной модели, исходя из годового количества обследований, которое способна обеспечить система здравоохранения данного региона с учётом имеющихся ресурсов R . Заметим, что при малых Δa_{scr} (индивидуумы достаточно часто приглашаются на обследование) значение параметра P_{scr} может существенно уменьшиться вследствие нежелания индивидуумов проходить многочисленные повторные обследования. Поэтому для планирования скрининга населения следует проводить расчёты при известных значениях R с учётом зависимости P_{scr} от Δa_{scr} . Построение указанной зависимости, а также настройка модели по реальным данным конкретного региона является отдельной задачей.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)* [под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой] – М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. – 260 с.
2. КРАМЕР Г. *Математические методы статистики* – М.: Мир, 1975. – 648 с.
3. ЛОБАСТОВ К. В. *Анализ заболеваемости полипами толстой кишки среди пациентов ГКБ№13* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gensurgery-rsmu.ru/_private/snk_doc/colon_polyps.doc
4. МИХАЙЛОВ Г. А., ВОЙТИШЕК А. В. *Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло* – М.: Академия, 2006.
5. ПЕРЦЕВ Н. В., ХОМУТОВА Е. Ю., ЛЕОНЕНКО В. Н. *Применение математического моделирования для оценки эффективности выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному*

- раку // Медицинская визуализация. – 2011. – №2. – С. 104–108.
6. СЕМЕНОВА В. Г., ЕВДОКУШКИНА Г. Н., ГАВРИЛОВ Л. А., ГАВРИЛОВА Н. С., МИХАЙЛОВ А. Ю. *Социально-демографические потери, обусловленные смертностью населения России в период реформ (1989-2007 гг.)* // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2009. – №1(9) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/103/30/>
 7. *Скрининг колоректального рака. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening_ru.pdf
 8. ХОМУТОВА Е. Ю., ИГНАТЬЕВ Ю. Т. *Мультиспиральная компьютерная виртуальная колоноскопия в диагностике патологии толстой кишки (Обзор литературы)* // Медицинская визуализация. – 2008. – № 6. – С. 73–82.
 9. ХОМУТОВА Е. Ю., ИГНАТЬЕВ Ю. Т., ПОЛУЭКТОВ В. Л., ФИЛИППОВА Ю. Г. *Возможности виртуальной колоноскопии в скрининге колоректального рака и аденоматозных полипов* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т. 19. – № 6. – С. 49–54.
 10. *Эпидемиологический словарь*. [Под ред. Дж. М. Ласта] – 4-е изд. – М.: ОИЗ, 2009. – 316 с.
 11. *Economic Models of Colorectal Cancer Screening in Average-Risk Adults. Workshop Summary* / M. Pignone, L. Russell, J. Wagner – Washington D.C.: The National Academies Press, 2005. – 310 p.
 12. FRAZIER A. L., COLDITZ G. A., FUCHS C. S., KUNTZ K. M. *Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population* // The Journal of the American Medical Association. – 2000. – V. 284, No 15. – P. 1954–1961.
 13. HEITMAN S. J., MANNS B. J., HILSDEN R. J., FONG A., DEAN S., ROMAGNUOLO J. *Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening*

- // Canadian Medical Association Journal. – 2005. – V. 173, No 8. – P. 877–881.
14. KNUDSEN A. B., LANSDORP-VOGELAAR I., RUTTER C. M., SAVARINO J. E., VAN BALLEGOOIJEN M., KUNTZ K. M., ZAUBER A. G. *Cost-effectiveness of Computed Tomographic Colonography Screening for Colorectal Cancer in the Medicare Population* // The Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – V. 102, No 16. – P. 1238–1252.
 15. KOZAREK R. A., LIN O. S. *Virtual Colonoscopy* // US Gastroenterology Review. – 2007. – Issue II. – P. 78–82.
 16. LOEVE F., BOER R., VAN OORTMARSSSEN G. J., VAN BALLEGOOIJEN M., HABBEMA J.D.F. *The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening* // Comput. Biomed. Res. – 1999. – V. 32, No 1. – P. 13–33.
 17. LUEBECK E. G., MOOLGAVKAR S. *Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer* // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – V. 99, No 23 – P. 15095–15100.
 18. MIKHAILOV G.A., MARCHENKO M.A. *Parallel realization of statistical simulation and random number generators.* // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. – 2002. – V. 17, No 1. – P. 113–124.
 19. PICKHARDT P.J., ET AL. *Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening with Computed Tomography Colonography* // Cancer. – 2007. – V. 109, No 11. – P. 2213–2221.
 20. RUTTER C. M., SAVARINO J. E. *An evidence-based microsimulation model for colorectal cancer: validation and application* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010. – V. 19, No 8. – P. 1992–2002.
 21. *Group Health Research Institute (CRC-SPIN). Colorectal Cancer Model Profile.* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cisnet.flexkb.net/mp/pub/cisnet_colorectal_ghc_profile.pdf
 22. SVENSSON M. H., SVENSSON E., LASSON A., HELLSTROM M. *Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease* // Radiology. – 2002. – V. 222, No 2. – P. 337–345.

23. THOMEER M., BIELEN D., VANBECKEVOORT D., DYMARKOWSKI S., GEVERS A., RUTGEERTS P., HIELE M., VAN CUTSEM E., MARCHAL G. *Patient acceptance for CT colonography: what is the real issue?* // *European Radiology*. – 2002. – V. 12, No 6. – P. 1410–1415.

EFFICIENCY ANALYSIS OF THE PROGRAMS OF EXPOSURE OF INDIVIDUALS PREDISPOSED TO COLORECTAL CANCER BASED ON IMITATIONAL MODELING

Vasily Leonenko, Omsk Branch of the Institute of Mathematics, Omsk, postgraduate student (VNLeonenko@yandex.ru).

Nikolay Pertsev, Omsk Branch of the Institute of Mathematics, Omsk, Doctor of Science, professor (homlab@ya.ru).

Abstract: We apply mathematical modeling to assert the efficiency of different screening programs for individuals predisposed to colorectal cancer. The criteria of program efficiency are potential years of life lost and the number of examinations within a fixed period of time. A stochastic individual-based model was built describing the dynamics of population size, polyp occurrence and growth within the particular individuals, mass examination implementation and polyp detection. The computational algorithm and the modeling program were developed. Computer simulation results reflecting different mass examination scenarios are presented. Recommendations are presented concerning the mass examination program choice depending on the polyp detection method, the examination frequency and the average life length.

Keywords: colorectal cancer, virtual colonoscopy, potential years of life lost, individual-based model, Monte-Carlo methods, computer simulation.

Статья представлена к публикации членом редакционной коллегии Д. А. Новиковым