

Математические модели распространения и контроля туберкулеза

Авилов К.К.^a, Романюха А.А.^b

Институт вычислительной математики РАН, Россия, Москва, 119991, ул. Губкина, д.8

Аннотация. В обзоре рассмотрены математические модели эпидемиологических процессов, определяющих динамику заболеваемости туберкулезом. Первые модели эпидемиологии туберкулеза были разработаны и опубликованы в начале 60-х годов прошлого века. В этих и последующих работах 70-х годов сформулированы и описаны особенности эпидемиологии туберкулеза: (наличие длительной латентной фазы инфекции, очень низкая вероятность полного освобождения от инфекции, возможность быстрого развития заболевания после инфицирования и зависимость вероятности активации инфекции от состояния носителя и длительности латентного периода). Важнейшей областью приложений математических моделей эпидемиологии туберкулеза является оценка эффективности стратегий борьбы с этим заболеванием. Новая волна интереса к математическим моделям распространения туберкулеза связана с ростом заболеваемости в развивающихся странах из-за эпидемией ВИЧ и появлению штаммов микобактерий устойчивых к одному или нескольким препаратам. Модели 80-х и 90-х годов посвящены взаимодействию инфекции ВИЧ и микобактерий, формированию и распространению лекарственно устойчивых штаммов; большое внимание уделяется исследованию свойств моделей, оценке параметров, сравнению с реальными данными. В этот период модели становятся важным средством для выработки и обоснования деятельности как национальных, так и международных организаций, отвечающих за борьбу с этой инфекцией. Для удобства в обзоре используется единая система обозначений переменных и параметров, приводятся блок-схемы моделируемых процессов, оценки значений параметров, обсуждаются предположения и допущения, использованные при построении моделей. Работа является первым полным обзором этого класса моделей до 2006 года.

Ключевые слова: туберкулез, математическое моделирование, эпидемиология, математические модели, обзор, микобактерии

^a avilov@inm.ras.ru

^b eburg@inm.ras.ru

Содержание

1. Введение	191
1.1. Краткое описание патогенеза туберкулеза	191
1.2. Эпидемиология туберкулеза	192
1.3. Методы контроля заболеваемости туберкулезом: лечение и профилактика	194
1.4. Обозначения	196
2. Пионерские работы 1960-70ых годов, принципы и основные идеи	199
2.1. Первая <i>SLT</i> -модель	199
2.2. Учет вакцинирования, лечения, фаз патогенеза и возрастной структуры .	202
2.3. Модификация подмодели инфицирования, учет влияния финансирования	206
2.4. Моделирование распространения туберкулеза в развитых странах	207
2.5. Влияние демографических процессов и зависимость риска развития бо- лезни от возраста	207
2.6. Различение выявленных и невыявленных больных	212
3. Зависимость распространенности туберкулеза от эффективности выявления и лечения	216
4. “Вторая волна” моделирования: основные сценарии, взаимодействие с дру- гими инфекциями, лекарственная устойчивость	219
4.1. Естественная динамика эпидемии	219
4.2. Планирование противотуберкулезных программ, учет лекарственной устойчивости	224
4.3. Взаимодействие туберкулеза и проказы	226
4.4. Анализ чувствительности модели, не учитывающей лечение	227
4.5. Анализ модели, учитывающей лечение и лекарственную устойчивость . .	227
4.6. Прогнозирование эффективности противотуберкулезных программ, экзо- генное суперинфицирование, задержка выявления	228
4.7. Лечение туберкулезной инфекции	230
4.8. Воздействие вакцинации	232
4.9. Взаимодействие туберкулеза с СПИД	233
4.10. Множественная лекарственная устойчивость	235
5. Оценка параметров эпидемиологического процесса	239
5.1. Анализ данных по Голландии	239
5.2. Анализ данных по Англии и Уэльсу	241
5.2.1. Базовый анализ данных	241
5.2.2. Оценка параметров эпидемического процесса	248
5.2.3. Анализ голландских данных по типированию микобактериальной ДНК	248
6. Аналитические исследования моделей эпидемиологии туберкулеза	249
6.1. Базовые модели	249
6.2. Модель с стратификацией по возрасту	252
6.3. Учет зависимости риска развития болезни от возраста инфекции	253
6.4. Учет экзогенного суперинфицирования	254
6.5. Концепция “обобщенных семей” для описания структуры контактов меж- ду индивидами	255

6.6.	Описание исторического снижения заболеваемости туберкулезом	257
6.7.	Влияние рождаемости на распространение туберкулеза	257
6.8.	Возрастная структура и лекарственная устойчивость	258
6.9.	Взаимодействие туберкулеза с СПИД	260
7.	Анализ данных, прогноз и контроль (ВОЗ)	261
7.1.	“Глобальная” модель	261
7.2.	Динамика штаммов с множественной лекарственной устойчивостью	266
7.3.	Уточнение параметров динамики штаммов с множественной лекарственной устойчивостью	272
7.4.	Эффективность противотуберкулезных программ на фоне коэпидемии с ВИЧ/СПИД, оценка параметров	274
8.	Комплексные модели	284
8.1.	“Глобальная” модель	284
8.2.	Приспособленность штаммов с множественной лекарственной устойчивостью	288
8.3.	Оценка эффективности специальных методов лечения МЛУ-туберкулеза на примере Перу	293
8.4.	Влияние длительности лечебного курса на эффективность противотуберкулезной программы	299
9.	Учет региональной неоднородности	309
10.	Заключение	312
	Благодарности	312
	Список литературы	313

1. ВВЕДЕНИЕ

Человечество сталкивалось с туберкулезом на протяжении всей своей истории, но лишь в последние несколько столетий туберкулез стал заболеванием, уносящим в ряде стран больше жизней, чем любое другое инфекционное заболевание (в XIX веке в индустриализированной Европе и в настоящее время в Африке южнее Сахары он является наиболее распространенной причиной смерти). Открытие в середине XX века первого эффективного способа лечения туберкулеза стимулировало исследования, направленные на углубление понимания и формализацию принципов передачи и развития туберкулеза, а также на оптимизацию программ по борьбе с туберкулезом на популяционном уровне. Главным инструментом таких исследований являются математические модели распространения, развития, лечения и предотвращения туберкулеза.

В данной статье дан обзор большинства математических моделей распространения и контроля туберкулеза, опубликованных с середины XX века и до сегодняшнего дня.

1.1. Краткое описание патогенеза туберкулеза

Туберкулез (ТБ) вызывается микобактериями двух близкородственных видов *M. tuberculosis* и *M. bovis*. В подавляющем большинстве случаев они проникают в организм человека аэрогенным путем и формируют первичные очаги в дыхательной системе. Одной из ключевых особенностей туберкулеза является то, что у инфицированного индивида¹, как правило, не происходит немедленного развития болезни и инфекция переходит в *латентную стадию* (оценки вероятности этого события варьируют от 85% до 95%). В организме носителей латентной инфекции продолжает существовать некоторое количество жизнеспособных возбудителей туберкулеза, находящихся в равновесии с иммунной системой, и имеет место определенный вялотекущий процесс, но сами носители не проявляют никаких симптомов болезни и, как считается, не подвержены дополнительной смертности, вызываемой инфекцией. С течением времени в результате ослабления иммунитета или случайных стрессорных воздействий латентная туберкулезная инфекция может выйти из равновесия с иммунной системой хозяина и привести к развитию клинических форм туберкулеза (этот процесс носит название *эндогенной активации*). Риск эндогенной активации плохо поддается оцениванию, но можно с уверенностью утверждать, что только у малой части носителей латентной инфекции (порядка 5%) происходит эндогенная активация туберкулеза. Большая же их часть остается инфицированными до конца своей жизни.

Другими механизмами развития заболевания являются *быстрое (прямое) прогрессирование* болезни вскоре после первичного инфицирования индивида (в случае, когда иммунная система неспособна сдержать размножение микобактерий) и *экзогенное суперинфицирование* (когда спусковым механизмом болезни является повторное инфицирование носителя латентной инфекции). Считается, что повышенный риск развития туберкулеза наблюдается в первые 5 лет после инфицирования. Отметим, что этот риск быстро снижается со временем, прошедшим с момента инфицирования (см. рис. 5.4 на стр. 246). Этот интервал времени можно интерпретировать как период, в который может произойти быстрое прогрессирование болезни. Экзогенное суперинфицирование носителей латентной инфекции имеет сходные механизмы с быстрым прогрессированием болезни. Оно так же повышает риск развития болезни на интервале в несколько лет, по истечении которых суперинфицированный индивид возвращается к состоянию латентной инфекции (в случае, если он не развил болезнь). Однако из-за уже сформи-

¹То есть того, в чей организм проникли микобактерии и чья иммунная система не смогла быстро уничтожить патоген.

ровавшегося иммунного ответа риск развития туберкулеза в результате экзогенной суперинфекции несколько ниже (до нескольких раз), чем риск быстрого прогрессирования болезни после первичного инфицирования наивного организма.

Формы и течение активного туберкулеза весьма разнообразны. В его основе лежит формирование очагов туберкулезной инфекции, которые могут эволюционировать как в достаточно стабильные образования (туберкулёмы), так и приводить к образованию областей некроза и полостей. В 80-90% случаев очаги локализуются в легких, бронхах и трахее (*туберкулез органов дыхания*, ТОД, ТБОД), хотя локализация возможна в любых тканях кроме волос и ногтей (*внелегочный туберкулез*, ВЛТ, ВЛТБ). Прогрессирование туберкулезной болезни связано с увеличением количества и размера очагов инфекции, а также с их некрозом. В случае выделения биологического материала из туберкулезных очагов во внешнюю среду больной становится источником инфекции (бактериовыделителем). Наиболее массивное бактериовыделение наблюдается у больных ТОД, в особенности с поздними деструктивными формами туберкулеза (у которых идет образование полостей в легких). У больных ВЛТ бактериовыделение, как правило, намного слабее или вообще отсутствует.

Опасными для жизни больного являются тяжелые формы ТОД, способные вызывать сердечно-легочную недостаточность, и отдельные формы ВЛТ (к примеру, туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы). В большинстве случаев ВЛТ для жизни больного не опасен, хотя и может приводить к серьезным повреждениям тканей и инвалидизации.

Согласно распространенным оценкам, около 50% случаев нелеченного ТОД заканчивается смертью больного, а в оставшихся 50% случаев происходит спонтанное выздоровление. В отличие от большинства острых заболеваний, выздоровление от активного туберкулеза не подразумевает полного очищения организма от микобактерий. Под выздоровлением понимается прекращение активных морфологических процессов, закрытие полостей или стабилизация и кальцинация очагов, прекращение проявления внешних симптомов болезни. При этом индивид остается инфицированным микобактериями и, по некоторым оценкам, имеет больший риск повторного развития болезни (рецидива), чем ни разу не болевший носитель латентной инфекции². Средняя продолжительность активной туберкулезной болезни составляет несколько лет.

1.2. Эпидемиология туберкулеза

Общепринятая схема эпидемиологического анализа процессов распространения и контроля туберкулеза опирается на разделение популяции хозяев на ряд классов (групп). К основным классам можно отнести следующие³:

- 1) *Неинфицированные* (чувствительные к инфекции) индивиды (*S*) – те, в чей организм еще не проникли возбудители туберкулеза.
- 2) *Носители латентной инфекции* (*L*) – индивиды, в чьем организме присутствуют возбудители туберкулеза, находящиеся в равновесии с иммунной системой; такие индивиды характеризуются отсутствием каких-либо внешних проявлений болезни или повышенного риска смерти. В некоторых исследованиях латентная инфекция рассматривается как самая ранняя стадия болезни, что подразумевает необходимость выявления и лечения ее носителей.

²Не исключено, что это связано со степенью остаточных изменений в тканях выздоровевшего индивида.

³В скобках указаны их стандартные обозначения, применяемые в данной статье; см. табл. 1.1.

- 3) *Больные (T)* – индивиды с клиническими проявлениями туберкулеза, вызванными достаточно обширными повреждениями тканей в результате активной деятельности микобактерий в их организмах. Граница между состоянием латентной инфекции и болезнью не является строго определенной и во многом зависит от используемых методов диагностики. На данный момент к больным с активным туберкулезом причисляются главным образом индивиды с рентгенологически доказанной картиной туберкулезных изменений тканей (в основном, для ТОД) или с обнаруженным бактериовыделением.

Базовые эпидемиологические процессы, связывающие эти три группы, таковы:

- 1) Пополнение группы *S* молодежью (или новорожденными).
- 2) Инфицирование индивидов из *S* микобактериями, выделяемыми больными из группы *T*. Удельный риск инфицирования (за единицу времени) носит название *силы инфекции* и обозначается как λ . Вид зависимости λ от численностей групп, времени и других параметров определяется выбранной моделью перемешивания популяции (обычно λ пропорциональна количеству или доле инфекционных индивидов в популяции).
Следует заметить, что сила инфекции λ определяется тремя классами реальных процессов: выделением патогена инфекционными индивидами (т.е. массивностью выделения патогена), частотой и близостью контактов между индивидами в рассматриваемой популяции и чувствительностью к инфекции неинфицированных индивидов (т.е. вероятностью, с которой проникший в организм патоген преодолевает первичный иммунный ответ).
- 3) Развитие болезни. У индивидов из группы *L* болезнь может развиваться как в силу эндогенной активации (параметры этого процесса есть свойство инфицированных индивидов), так и в результате экзогенной суперинфекции (в этом случае параметры процесса зависят как от свойств инфицированных индивидов, так и от силы инфекции λ).
Моделирование быстрого развития болезни у недавно впервые инфицированных при использовании только групп *S*, *L* и *T* обычно осуществляется за счет разделения потока инфицированных на тех, у кого быстро развивается болезнь (переход из *S* в *T*), и тех, кто переходит в состояние инфицированности (т.е. в группу *L*).
- 4) Дополнительная смертность, вызываемая туберкулезом, воздействует только на группу *T*.
- 5) Спонтанное самоизлечение или медикаментозное излечение от активного туберкулеза переводит индивидов из группы *T* в *L* (хотя в некоторых моделях медикаментозно излеченные индивиды переводятся в группу *S*).

Можно выделить следующие ключевые свойства процесса распространения туберкулеза:

- Туберкулезной инфекции свойственен переход в латентную форму, средняя ожидаемая длительность которой много больше средней продолжительности жизни хозяина.
- Большинство процессов, связанных с туберкулезом и туберкулезной инфекцией, происходит намного медленней, чем у так называемых “острых” инфекций:

длительность латентного периода измеряется годами и десятками лет, временной масштаб развития болезни и самой болезни варьирует от нескольких недель до нескольких лет.

- Демографические процессы (баланс рождаемости и смертности, миграция) имеют сильное влияние на эпидемиологию туберкулеза в силу сравнимых временных масштабов.
- Излечение от туберкулеза не приводит к очищению организма хозяина от микобактерий и не формирует полной защиты от последующих инфекции или рецидива болезни.

Наиболее распространенным приемом более подробного отражения стадий взаимодействия микобактерии и организма хозяина является разделение “базовых” эпидемиологических групп на более мелкие подгруппы.

В группе L могут быть выделены подгруппы, отличающиеся по риску развития болезни:

- недавно инфицированные ($L_f, L_{<5}$) – подвержены повышенному риску развития болезни в результате быстрого прогрессирования;
- суперинфицированные (L_{sup}) – носители латентной инфекции, подвергшиеся повторному инфицированию (экзогенному суперинфицированию), что так же вызывает повышение риска развития болезни.

Группа T наиболее часто подразделяется по признаку бактериовыделения на подгруппы инфекционных (T_i) и неинфекционных (T_n) индивидов. Грань между этими двумя подгруппами столь так же неоднозначна, как и между группами носителей латентной инфекции и больных. В некоторых исследованиях к инфекционным причисляются только индивиды, имеющие положительный результат в тесте микроскопии мазка мокроты (SST, sputum smear test), хотя этот метод выявляет только индивидов с наиболее массивным бактериовыделением. В других работах в подгруппу T_i включаются и индивиды с менее массивным бактериовыделением, определяемым только более чувствительными методами (к примеру, посевом). Для частичного нивелирования такой неоднозначности иногда учитывается вклад индивидов из группы T_n в силу инфекции λ .

Кроме того, существуют значительные расхождения в трактовке взаимосвязи групп T_i и T_n . В части работ они рассматриваются как, фактически, две взаимоисключающие формы болезни без возможности перехода между ними. Такой подход подразумевает “предопределенность” индивидов к развитию или не развитию бактериовыделения. Диаметрально противоположенным подходом является рассмотрение туберкулеза без бактериовыделения (T_n) как начальной (или ранней) стадии любой туберкулезной болезни, которая со временем с определенной вероятностью прогрессирует в стадию с бактериовыделением (T_i).

1.3. Методы контроля заболеваемости туберкулезом: лечение и профилактика

Основным методом лечения туберкулеза на данный момент является одновременное применение нескольких (обычно – пяти-шести) антибиотиков, имеющих противомикобактериальное действие. Бактерицидное действие антибиотиков наиболее сильно в первые недели приема, и эффективно лечимые больные-бактериовыделители резко снижают или прекращают бактериовыделение в течение нескольких недель приема препаратов. Эффективное медикаментозное лечение значительно снижает смертность среди больных и повышает вероятность и скорость выздоровления. Длительность основного

курса лечения обычно составляет порядка полугода. Хирургические и прочие методы лечения туберкулеза применяются намного реже, чем медикаментозные.

В случаях, когда латентная туберкулезная инфекция приравнивается к начальным стадиям болезни и возникает необходимость ее излечения, применяется девятимесячный курс, состоящий только из одного антибиотика. В некоторых странах такой же курс используется для защиты “контактов”, т.е. индивидов, находящихся в контакте (к примеру, совместно проживающих) с инфекционным больным туберкулезом. Поэтому такой курс носит название химиопрофилактики (chemoprophylaxis).

Для вакцинации против туберкулеза до настоящего времени широко использовалась только одна вакцина – БЦЖ (BCG, bacille de Calmette-Guérin). Исследования ее воздействия на защиту организма от туберкулеза дают противоречивые результаты, что привело к различным схемам ее применения в разных странах (вплоть до отказа от ее систематического использования). В случае применения для вакцинации неинфицированных детей (преимущественно в первые недели после рождения) вакцина БЦЖ значительно снижает заболеваемость детей активным туберкулезом (в особенности его тяжелыми формами), но, по-видимому, практически не защищает от инфицирования. Оценки влияния вакцинации БЦЖ в детском возрасте на заболеваемость туберкулезом среди взрослых противоречивы⁴. В некоторых случаях БЦЖ применяется и для вакцинации “контактов” инфекционных больных (с целью их защиты как от инфицирования, так и от развития болезни), и для защиты уже инфицированных индивидов от развития болезни.

Современная практика медикаментозного лечения туберкулеза все чаще и чаще сталкивается с проблемой лекарственной устойчивости микобактерий. Под действием антибиотиков происходит отбор и накопление изменений в геноме микобактерий, делающих возбудителей туберкулеза устойчивыми к распространенным противотуберкулезным препаратам. Свойства наиболее употребляемых препаратов первого ряда и изменчивость микобактерий таковы, что вероятность развития лекарственной устойчивости при лечении больного только одним препаратом составляют десятки процентов. Именно это обстоятельство вынуждает применять коктейли из нескольких препаратов. Нерегулярный или ошибочный режим прием антибиотиков повышает риск развития лекарственной устойчивости. Для лечения больных, чье заболевание вызвано лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий, применяются препараты второго ряда, отличающиеся значительно большей токсичностью для организма больного и большей ценой. Традиционное деление штаммов МБТ по уровню лекарственной устойчивости включает три уровня:

- лекарственно-чувствительный (ЛЧ) штамм – чувствителен ко всем антибиотикам,
- лекарственно-устойчивый (ЛУ) штамм – устойчив к одному или нескольким препаратам первого ряда, но не к двум самым эффективным (изониазиду и рифампицину) одновременно,
- множественно лекарственно-устойчивый (МЛУ) штамм – устойчив как минимум к двум самым эффективным (изониазиду и рифампицину) антибиотикам первого ряда.

⁴Возможные гипотезы разнятся от пожизненной защиты и до повышения заболеваемости в силу того, что вакцина БЦЖ является живой культурой *M. bovis* ослабленного штамма.

Таблица 1.1. Группы (переменные моделей)

Сим-вол	Описание	Заметки
S	Неинфицированные (чувствительные)	b
V	Вакцинированные	
I	Иммунные	c
P	Получающие химиопрофилактику	
L	Носители латентной инфекции: L_s – медленно развивающиеся болезнь L_f – быстро развивающиеся болезнь L^{TLTI} – проходящие лечение латентной инфекции L_{sup} – быстро развивающиеся болезнь в результате суперинфекции	b
T	Больные (активный туберкулез): T_i - инфекционные больные T_n - неинфекционные больные T_i^d - выявленные (лечимые) инфекционные больные T_n^d - выявленные (лечимые) неинфекционные больные	b
R	Излечившиеся (в т.ч. спонтанно самоизлечившиеся) от туберкулеза	
C	Излеченные от туберкулеза (преимущественно медикаментозно)	
F	Неэффективно леченные	a
N	Размер модельной популяции	a

Заметки: a – стандарт de facto в литературных источниках, b – часто встречается в литературе, c – редко используется.

1.4. Обозначения

Обозначения, используемые для описания математических моделей, по мере возможности стандартизованы. Переменные модели (численности групп) обозначаются главными латинскими буквами (табл. 1.1), нижние индексы при них уточняют “физические свойства” переменной, а верхние – “воздействие” (то есть внешние факторы). Константы скорости (к.с.) различных переходов обозначаются строчными греческими буквами, а вероятности и доли (безразмерные величины) – строчными латинскими буквами (табл. 1.2). Прочие величины описаны в табл. 1.3. Широко используемые в тексте сокращения приведены в табл. 1.4.

Таблица 1.2. Константы и коэффициенты

Символ	Описание	Заметки
π	фертильность	
Π	приток молодежи	b
μ	к.с. смерти, нижние индексы обозначают принадлежность к группе	a
λ	сила инфекции	a
β	контагиозность	a
β^{sup}	эффективная контагиозность при суперинфицировании	
b	относительная контагиозность МЛУ-ТБ	
p	вероятность fast progression	a
m	относительная чувствительность к реинфекции	
δ	к.с. развития болезни δ_S – для slow progressors δ_F – для fast progressors	
f	вероятность развития БК+ ТБ f_S – для slow progressors f_F – для fast progressors	
φ	к.с. выявления, нижние индексы обозначают группу, из которой выявляются	
α	к.с. спонтанного самоизлечения	
γ	к.с. излечения	
r	вероятность развития ЛУ	
c	вероятность самоизлечения	
g	относительная эффективность лечения: g_R - ЛУ-больных g_{MDR} - МЛУ-больных	
ρ	к.с. рецидивов	
σ	к.с. вакцинации	
q	эффективность БЦЖ	
ω	к.с. потери защиты от вакцины (БЦЖ)	
r	вероятность развития МЛУ/ЛУ	
δ_+	к.с. развития бактериовыделения у БК-	

Заметки: a – стандарт de facto в литературных источниках, b – часто встречается в литературе.

Таблица 1.3. Прочие величины

Символ	Описание	Заметки
R_0	базовая скорость репродукции	a
ℓ	функция дожития	c

Заметки: a – стандарт de facto в литературных источниках, c – позаимствовано из [24].

Таблица 1.4. Основные сокращения

Сокращение	Расшифровка и комментарии
ТБ	туберкулез
ТОД, ТБОД	туберкулез органов дыхания
ВЛТ, ВЛТБ	внелегочный туберкулез
ЛЧ	лекарственно-чувствительный
ЛУ	лекарственно-устойчивый
МЛУ	множественно лекарственно-устойчивый, с множественной лекарственной устойчивостью
БК+	бациллярный, выделяющий микобактерии, инфекционный
БК-	небациллярный, не выделяющий микобактерии, неинфекционный
SS+	положительный по мазку (sputum smear test positive)
SS-	отрицательный по мазку (sputum smear test negative)
TLTI	treatment of latent tuberculosis infection, программа лечения латентной туберкулезной инфекции
HAART, ART	highly active antiretroviral therapy, программа лечения ретровирусной инфекции (ВИЧ)
к.с.	константа скорости

2. ПИОНЕРСКИЕ РАБОТЫ 1960-70-ых ГОДОВ, ПРИНЦИПЫ И ОСНОВНЫЕ ИДЕИ

Первыми работами, в которых была построена и развита целостная математическая модель эпидемиологии туберкулеза (включающая описание процессов заражения, развития латентной инфекции и болезни и дальнейшего распространения инфекции), были статьи Ганса Ваалера (Hans Waaler) с соавторами [1, 2, 3, 4, 5, 6], опубликованные в 60-70-ые годы 20-го века. Большое влияние на их работу оказали результаты С.Броггера (S. Brogger) [7] и К. Ревеля (C.S. ReVelle) [8, 9].

2.1. Первая SLT-модель

Первой работой в этой серии является статья [1]. В ней авторы, опираясь на опыт использования математических моделей в метеорологии, демографии, экономике и эпидемиологии острых заболеваний [10, 11], предлагают использовать подобный подход в эпидемиологии туберкулеза. В этой статье имеются ссылки на более ранние попытки использования “модельного подхода” (по-видимому, не содержавшие целостных моделей эпидемиологического процесса) [12, 13, 14, 15, 16].

Модель, построенная в работе [1], “схватывает” главное отличие эпидемического процесса туберкулеза от эпидемических процессов острых болезней – наличие длительного латентного периода. Вся популяция делится на три класса: S – неинфицированные (чувствительные), L – инфицированные, но не больные (носители латентной инфекции) и T – больные туберкулезом. Различий между больными с бактериовыделением и без не делается, все больные считаются источниками инфекции. Воздействие лечения в явном виде не рассматривается. Уравнения модели формулируются в разностной форме:

$$S_{t+1} = S_t + B_{t/t+1} - DS_{t/t+1} - L_{t/t+1}, \quad (2.1)$$

$$L_{t+1} = L_t + L_{t/t+1} + H_{t/t+1} - DL_{t/t+1} - T_{t/t+1}, \quad (2.2)$$

$$T_{t+1} = T_t + T_{t/t+1} - DT_{t/t+1} - H_{t/t+1}, \quad (2.3)$$

$$N_{t+1} = N_t + B_{t/t+1} - D_{t/t+1}, \quad (2.4)$$

$$D_{t/t+1} = DT_{t/t+1} + DL_{t/t+1} + DS_{t/t+1}. \quad (2.5)$$

Используемые обозначения описаны в табл. 2.1. Уравнения (2.1)-(2.3) задают изменения численностей групп S , L и T при переходе от момента времени t к $t + 1$. Уравнения (2.4) и (2.5) описывают изменение размера модельной популяции ($N_t = S_t + L_t + T_t$) и общее количество смертей соответственно. Величины с нижним индексом “ $t/t + 1$ ” обозначают потоки между модельными группами в интервале времени от t до $t + 1$ и их значения задаются выражениями, описанными во втором столбце табл. 2.1.

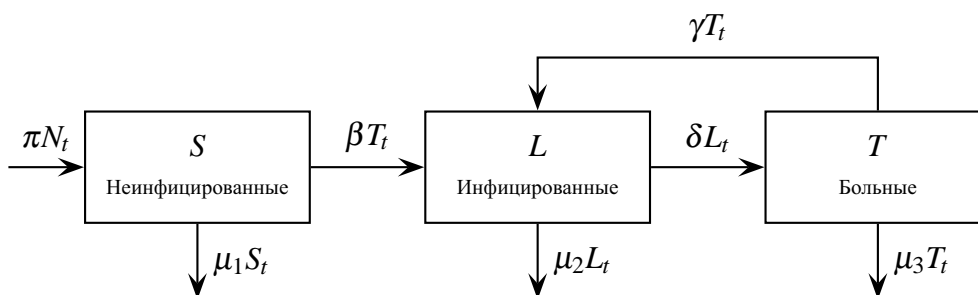


Рис. 2.1. Схема модели [1].

Таблица 2.1. Переменные модели [1].

Переменная	Выражение	Описание
S_t		количество неинфицированных в момент времени t
L_t		количество инфицированных в момент времени t
T_t		количество больных в момент времени t
N_t		модельное население в момент времени t
$D_{t/t+1}$		количество умерших с момента времени t до $t + 1$
$L_{t/t+1}$	βT_t	количество инфицированных с t до $t + 1$
$T_{t/t+1}$	δL_t	количество заболевших с t до $t + 1$
$H_{t/t+1}$	γT_t	количество излеченных с t до $t + 1$
$DS_{t/t+1}$	$\mu_1 S_t$	количество умерших в группе S с t до $t + 1$
$DL_{t/t+1}$	$\mu_2 L_t$	количество умерших в группе L с t до $t + 1$
$DT_{t/t+1}$	$\mu_3 T_t$	количество умерших в группе T с t до $t + 1$
$B_{t/t+1}$	πN_t	приток детей в популяцию с t до $t + 1$

Следует отметить, что в вид функции $L_{t/t+1} = \beta T_t$ неявно включено предположение, что количество инфицированных за единицу времени ($L_{t/t+1}$) не зависит от количества неинфицированных индивидов. Это предположение может быть использовано лишь на достаточно коротких промежутках времени, за которые доля неинфицированных индивидов в популяции не успевает заметно измениться.

Авторы работы подчеркивают, что модель (2.1)-(2.5) является основой для развития более подробных и реалистичных моделей, а не исчерпывающим описанием эпидемиологического процесса. Г.Ваалер с соавторами предлагает ряд направлений развития модели:

- разделение “открытых и закрытых” форм болезни (то есть наличия или отсутствия бактериовыделения),
- разделение процесса развития болезни на два потока: без воздействия микобактериальной нагрузки (эндогенная активация) и под воздействием микобактериальной нагрузки (экзогенная суперинфекция),
- введение зависимости риска развития болезни от времени с момента инфицирования (учет эффекта быстрого прогрессирования болезни),
- введение зависимости вероятности остальных событий (излечения, смерти и т.п.) от времени, прошедшего с момента другого события (развития болезни, рождения индивида и т.п.),
- учет миграции.

В качестве примера применения модели было произведено три численных эксперимента с использованием параметров, полученных в ходе подробного продольного исследования населения южно-индийского города Маданалле и окружающих его деревень (суммарное население около 60 тыс. человек) в период 1950-1955 годов [16]. Перечень использованных статистических данных приведен в табл. 2.2. Величины параметров и

Таблица 2.2. Статистические данные, использованные для настройки модели [1].

Наименование	Значение	Комментарии
Распространенность инфекции (L_t)	25%	В исследовании [16] этот показатель равнялся 52%, но авторы приписали ошибку неспецифической чувствительности.
Распространенность болезни (T_t)	1.5%	Больные определялись по результатам рентгенологического исследования.
Годовой риск инфицирования ($L_{t/t+1}/N_t$)	2.0%	В исследовании [16] этот показатель равнялся 2.4%; меньшее значение было выбрано для соответствия низкой распространенности инфекции.
Годовой риск развития болезни для инфицированных ($T_{t/t+1}/L_t$)	0.85%	Получено из условия 25% инфицированности и 2.1% “полной заболеваемости” [†] . В [16] “полная заболеваемость” равна 2.4%, разница приписывается нетуберкулезным заболеваниям.
Годовая скорость излечения ($H_{t/t+1}/T_t$)	10%	В [16] этот показатель по результатам рентгенографии равен 12% на фоне “некоторой” терапии.
Годовая смертность ($D_{t/t+1}/N_t$)		В [16] полная годовая смертность равна 1.6%.
– для группы S	1.4%	
– для группы L	1.4%	
– для группы T	7.0%	
Годовая рождаемость ($B_{t/t+1}/N_t$)	2.7%	Прямое заимствование из [16].

Примечание: † – термин “полная заболеваемость” авторами не расшифрован.

Таблица 2.3. Значения параметров и начальных условия модели [1]

Параметр	Сценарий 1	Сценарий 2	Сценарий 3
β	1.0	1.0	0.5
δ	0.0085	0.0085	0.0085
γ	0.1	0.1	0.1
μ_1	0.014	0.014	0.014
μ_2	0.014	0.014	0.014
μ_3	0.07	0.07	0.07
π	0.027	0.027	0.027
Начальное значение			
S_0	75000	75000	75000
L_0	23500	24500	23500
T_0	1500	500	1500

начальные значения для системы уравнений (2.1)-(2.5) приведены в табл. 2.3. Три набора параметров в табл. 2.3 соответствуют трем численным экспериментам (каждый из них проводился на временном интервале длиной 20 лет):

- Сценарий 1. Предсказание развития ситуации: интегрирование уравнений модели по времени с параметрами, полученными для южной части Индии [16];
- Сценарий 2. Воздействие лечения: интегрирование по времени с теми же параметрами, но начальная распространенность болезни уменьшена в три раза (что отражает воздействие гипотетической однократной программы поиска и излечения 2/3 больных);
- Сценарий 3. Эффект вакцинирования БЦЖ: интегрирование по времени с параметрами как в Сценарии 1, но коэффициент связи T_t и $L_{t/t+1}$ (β , эффективная заразность больного) снижен в два раза (предполагается, что 70% инфицируемых вакцинировано и вакцина БЦЖ предотвращает 70% инфекций⁵, $0.7 \cdot 0.7 \approx 0.5$).

Из результатов расчетов авторы делают выводы об медленности развития эпидемических процессов туберкулеза и о сильном влиянии “резервуара инфекции” (то есть большой массы латентно инфицированных индивидов, являющихся потенциальными больными) на ход эпидемиологического процесса.

2.2. Учет вакцинирования, лечения, фаз патогенеза и возрастной структуры

В статье 1967 года [7] С.Броггер (S. Brogger) на основе модели [1] предложил новую математическую модель распространения туберкулеза.

Первым нововведением было более “мелкое” деления модельной популяции на группы. В отличие от базовой модели [1], содержащей всего 3 группы (SLT-модель), Броггер предложил использовать 6 групп, позволяющих более подробно моделировать воздействия противотуберкулезных мероприятий. Описание групп модели Броггера приведено в табл. 2.4. Особого внимания заслуживают группы индивидов с повреждениями тканей легких и “больных”: в современной терминологии эти понятия близки к “больным без бактериовыделения или самоизлечившимся” и “больным с бактериовыделением” соответственно. Однако Броггер, как следует из текста его статьи, не считает индивидов с повреждениями тканей легких больными (и исследует эффективность противотуберкулезных программ только в терминах снижения распространенности больных).

Второй особенностью модели Броггера является схема переходов между группами. В отличие от подавляющего большинства последующих моделей, индивиды с рентгенологическими изменениями органов дыхания, но без бактериовыделения считаются не отдельной неопасной формой болезни, *альтернативной* болезни с бактериовыделением, а промежуточной стадией процесса развития болезни с бактериовыделением. Группы неинфицированных, инфицированных, имеющих повреждения тканей легких и больных (с бактериовыделением) вкуче с выделенными потоками между ними представляют собой основу модели, позволяющую воспроизводить естественную динамику процесса распространения туберкулеза. Группы вакцинированных и неэффективно леченных и все прочие межгрупповые потоки служат для моделирования противотуберкулезных мероприятий.

⁵ В настоящее время считается, что вакцинирование БЦЖ защищает преимущественно от быстрого развития болезни, а не от инфицирования

Таблица 2.4. Переменные модели [7].

Название	Реакция на туберкулин	Рентгенограмма	Бактериологическое исследование (на МБТ)
S , Неинфицированные	-	норм.	-
L , Инфицированные	+	норм.	-
T_l , С повреждениями тканей легких (pulmonary lesions)	+	с отклонениями	-
T , “Больные” (cases) (инфекционные)	+	с отклонениями	+
V , Вакцинированные	не описывается		
F , Неэффективно леченные	не описывается		

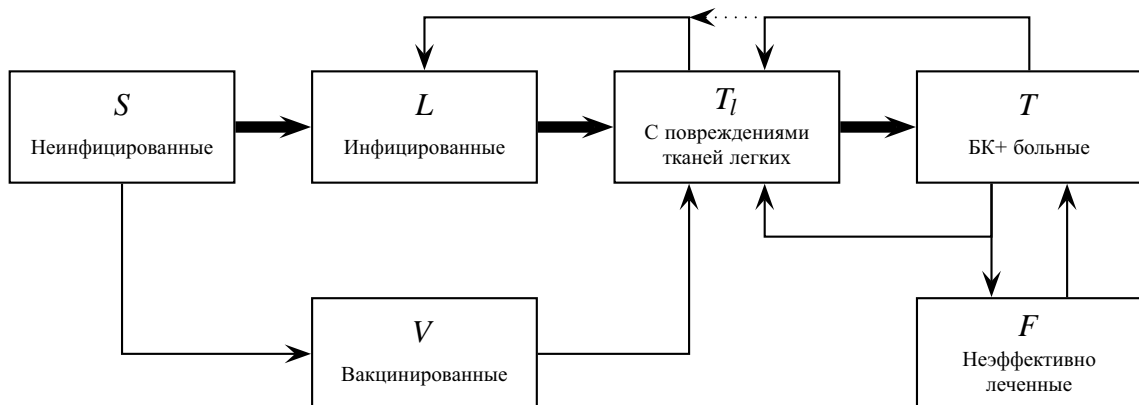


Рис. 2.2. Схема модели [7]. Толстыми линиями выделены “основные” потоки. Потоки смертности не показаны.

Таблица 2.5. Исходные данные, использованные в модели [7]. Основываются на результатах, полученных в исследовании ВОЗ в Таиланде в 1960-1963 годах.

Возрастная группа	Всего, чел.	Неинфицированных	Инфицированных	С изм-ми тканей	Инфекц. больные	к.с. смерти, %		Incidence, %	
						не больные	больные	T_i	T
85-89	100		77	22	1	23.97	60.0	0.30	0.10
80-84	244		186	51	7	12.96	45.0	0.40	0.20
75-79	460		343	92	25	8.28	30.0	0.86	0.60
70-74	775		577	144	54	5.17	25.0	1.34	1.05
65-69	1168		885	199	84	3.18	20.0	1.45	1.14
60-64	1768		1373	274	121	1.95	19.0	1.48	1.16
55-59	2429		1936	340	153	1.27	18.0	1.40	1.11
50-54	3033		2486	380	167	0.86	17.0	1.30	1.03
45-49	3646		3081	401	164	0.58	16.0	1.15	0.85
40-44	4227		3676	402	149	0.40	15.0	0.99	0.69
35-39	5122		4583	410	129	0.31	14.0	0.80	0.49
30-34	6546		6005	426	115	0.26	13.0	0.65	0.32
25-29	7730		7247	387	96	0.24	12.0	0.56	0.24
20-24	9019		8663	289	67	0.23	11.0	0.52	0.16
15-19	9328	327	8833	131	37	0.16	10.0	0.48	0.12
14	1989	251	1738			0.21			
13	2184	389	1795			0.21			
12	2310	557	1753			0.21			
11	2480	781	1699			0.21			
10	2649	1052	1597			0.21			
9	2800	1355	1445			0.29			
8	2920	1670	1250			0.29			
7	3141	2060	1081			0.29			
6	3216	2357	859			0.29			
5	3323	2662	661			0.29			
4	3567	3057	510			1.19			
3	3512	3164	348			1.19			
2	3360	3138	222			1.19			
1	3405	3262	143			1.19			
0	3549	3457	92			3.86			
Всего:	100000	29539	65144	3948	1369				

Следует отметить отсутствие обратных потоков в “основной” части модели (спонтанного самоизлечения больных T и индивидов с повреждениями тканей легких T_i) и потоков быстрого прогрессирования (позволяющих индивидам делать “двойные прыжки” по цепи развития болезни). Броггер объясняет это необходимостью упрощения модели и возможностью учесть эти эффекты путем изменения параметров, задающих основные потоки. Такая возможность подкрепляется наблюдением, что распространенность и заболеваемость туберкулезом в определенной когорте изменяются с постоянной скоростью на протяжении жизни ее индивидов.

Третьей особенностью рассматриваемой модели является явная возрастная стратификация моделируемой популяции. Использовались следующие возрастные группы: 0, 1, 2, ..., 13, 14, 15-19, 20-24, ..., 80-84, 85-89 лет. Константы скорости смерти и константы скорости развития различных стадий болезни ($L \Rightarrow T_i \Rightarrow T$) определялись как имеющие сильную зависимость от возраста индивида (табл. 2.5).

Строгого описания математической модели в статье [7] не приведено. Однако автор сообщает большое количество деталей, по которым можно частично реконструировать модель.

1) *Инфицирование:*

Формула, использовавшаяся для вычисления потока из группы неинфицированных в группу инфицированных в статье [7] не приводится. Автор утверждает, что изменение силы инфекции в силу большой распространенности инфекции не приводит к быстрому изменению заболеваемости⁶, а поэтому большого значения эта формула не имеет.

2) *Развитие поврежденных тканей легких:*

В силу выбранной структуры модели поток индивидов из группы инфицированных в группу имеющих повреждения тканей легких включает в себя не только тех, у кого туберкулезный процесс возник в силу эндогенной активации инфекции (что происходит с фиксированной константой скорости), но и быстро развивших болезнь после первичного инфицирования. Количество последних, очевидно, пропорционально силе инфекции, которая, в свою очередь, пропорциональна количеству инфекционных больных в популяции. Для учета этого вводится поправочный коэффициент, на который домножается поток из группы L в группу T_l :

$$\left((1 - Z) + Z \cdot \frac{T(t)}{T(0)} \right),$$

где $T(t)$ – это количество инфекционных больных (cases) в момент времени t , а Z – подстроечный параметр со значениями из интервала $[0, 1]$.

Кроме того, на развитие начальных форм туберкулеза (T_l) влияет и уровень вакцинации населения (подразумевается вакцина БЦЖ). Параметр q определяется как степень защиты от развития туберкулеза у защищенных вакциной БЦЖ. Однако применение данного параметра описано недостаточно четко. Бруггер приводит коэффициент вида

$$\frac{L + (1 - q)V}{S + L + V},$$

на который должны умножаться потоки, входящие в группу T_l и говорит, что эти потоки выходят из групп L и V пропорционально двум слагаемым в числителе данного коэффициента. Однако в таком случае “физический смысл” формулы для этого коэффициента оказывается туманным.

3) *Заболеваемость (развитие инфекционных форм болезни, T):*

Развитие бациллярных форм болезни (T) у индивидов с повреждениями тканей легких (T_l) происходит с некоторой постоянной константой скорости. Поток заболеваемости бациллярными формами домножается на коэффициент

$$\left((1 - Y) + Y \cdot \frac{T(t)}{T(0)} \right),$$

параметр Y в котором аналогичен по своему смыслу вышеописанному параметру Z (однако отражает ли это “сверхбыстрое” прогрессирование из группы S в группу T или эффекты суперинфицирования индивидов из групп L и T_l , неизвестно).

Рассматриваемый поток заболеваемости также домножается на еще один коэффициент, служащий для учета возможности “двойного прыжка” из группы L в группу T и различия констант скорости развития бациллярной формы болезни у индивидов из L и T_l . Для этого вводится вспомогательный параметр X , определяемый как

⁶Что справедливо для модели со слабыми или отсутствующими быстрым прогрессированием и суперинфекцией.

отношение константы скорости развития бациллярной болезни у T_I к аналогичной константе у L , а сам множитель определяется как

$$\left(\frac{L(t) + X \cdot T_I(t)}{N(t)} \right) / \left(\frac{L(0) + X \cdot T_I(0)}{N(0)} \right).$$

4) *Вакцинация и вакцинированные:*

В модели [7] вакцинация применяется только к неинфицированным индивидам, а вакцинированные индивиды могут переходить только в группу имеющих повреждение тканей легких (T_I).

5) *Лечение бациллярных больных (T):*

Выявление и лечение больных из группы T происходит с некоторой константой скорости. Фиксированная доля выявленных больных индивидов считается мгновенно излеченной и переводится в группу T_I , а оставшаяся их часть считается получившей неэффективное лечение и переводится в группу F .

6) *Лечение индивидов с повреждениями тканей легких (T_I):*

Броггер оговаривается, что противотуберкулезное лечение индивидов с повреждениями тканей легких обычно не приводит к исчезновению этих повреждений, но заметно снижает риск развития болезни. В рамках данной работы этот эффект моделируется путем перевода некоторой доли индивидов из группы T_I в группу латентно инфицированных L (т.е. потока выявления и “излечения” индивидов из группы T_I).

7) *Неэффективно леченные индивиды (F):*

Индивиды из группы F с определенной скоростью развивают рецидив и возвращаются в группу T .

Несмотря на то, что С.Броггер при разработке своей математической модели опирался на весьма подробные данные, полученные в ходе масштабной противотуберкулезной кампании ВОЗ в Таиланде в 1960-1963 годах, численных оценок параметров модели в рассматриваемой статье не приведено. Тем не менее, автор демонстрирует большое количество результатов численных расчетов по модели и прогнозов эпидемиологической эффективности различных противотуберкулезных программ.

В работе [7] впервые (хотя и в несколько завуалированной форме) предлагается способ оценки “проблемы туберкулеза”, аналогичный тому, как в экономике оценивается *текущая* стоимость некоторого *будущего* события. Его суть заключается в том, что отдаленные (во времени или пространстве) события имеют меньшую *субъективную* значимость, что можно промоделировать путем введения так называемого “коэффициента уценки” r и суммирования по времени интересующего нас показателя с весом $1/(1+r)^t$ (таким показателем может быть распространенность болезни, заболеваемость и т.п.)⁷.

2.3. Модификация подмодели инфицирования, учет влияния финансирования

В том же 1967 году, используя модели [1] (раздел 2.1) и [7] (раздел 2.2) в качестве основы, К. Ревелль (К.) построил первую математическую модель эпидемического

⁷Строго говоря, у Броггера [7] использовалась весовая формула $(1-r)^t$, в которой параметр r имел смысл “процентной ставки” (“rate of interest”), а форма $1/(1+r)^t$ предложена в работе [4], где r понималось как “коэффициент уценки” (“discount rate”). Однако суть у обеих формул одна и та же. В последующих работах использовался вариант, предложенный Г.Ваалером.

процесса туберкулеза, основанную на нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнениях [8, 9]⁸. Он строго обосновал необходимость использовать подмодель инфицирования, задающую количество инфицированных как $\beta ST/N$, то есть зависимость “силы инфекции” от распространенности болезни (T/N), а не от абсолютного числа больных (как в модели βST). При рассмотрении популяций, общая численность которых слабо меняется во времени, и при независимой оценке параметров модели для каждой такой популяции оба варианта подмодели инфицирования дают сходные результаты, но при моделировании динамики туберкулезной инфекции в развивающихся странах (которые были основным объектом изучения для Ревелля) необходимо использовать именно первый ее вариант.

Кроме того, Ревелль ввел в модель зависимость параметров от средств, вкладываемых в те или иные задачи в рамках противотуберкулезной программы, и сформулировал задачу по нахождению оптимальной с экономической точки зрения стратегии борьбы с туберкулезом.

2.4. Моделирование распространения туберкулеза в развитых странах

Все предшествующие математические модели распространения туберкулеза создавались и использовались для оценок и прогнозов для развивающихся стран⁹. Первая модель, ориентированная на развитые страны (в частности, США), была опубликована Ширли Фереби (S.H. Ferebee) в 1967 году [17]. В ней использовались та же структура, что и в модели Ваалера [1] (раздел 2.1): группы чувствительных, инфицированных и больных, дискретное время (шаг 1 год). Моделируемая популяция была разделена на те же группы, что и в модели [1]. Оценки параметров, сделанные в этой работе, несмотря на некоторые методологические неточности, использовались во многих последующих исследованиях. Основные оценки параметров модели распространения туберкулеза для территории США, полученные Ш.Фереби, таковы:

- уровень инфицированности населения составляет 16-17% (население США в 1963 году можно было разделить на приблизительно 25 миллионов инфицированных и 125 миллионов неинфицированных),
- константа скорости перехода из состояния латентной инфекции в болезнь $\delta = 0.0016 \text{ год}^{-1}$,
- инфицированные менее года назад имеют повышенную константу скорости перехода в состояние болезни $\delta_2 = 0.083 \text{ год}^{-1}$ (то есть в модели [17] был учтен эффект быстрого прогрессирования болезни),
- каждый инфекционный индивид заражает 3 человек (по-видимому, за год),
- туберкулез не вызывает повышенной смертности¹⁰.

2.5. Влияние демографических процессов и зависимость риска развития болезни от возраста

Модель, предложенная в статье [1] (раздел 2.1), получила дальнейшее развитие в работе Ганса Ваалера, опубликованной в 1968 году [3]. По словам автора, внесенные модификации отчасти позаимствованы из работ С.Броггера (S. Brogger) [7] (раздел 2.2) и К. Ревеля [8, 9] (раздел 2.3).

⁸ Изложение ведется по обзору в [61], оригинальные тексты авторам данного обзора недоступны.

⁹ Изложение ведется по обзору в [61], оригинальный текст авторам данного обзора недоступен.

¹⁰ “No significant additional death is ascribed to tuberculosis.” [61]

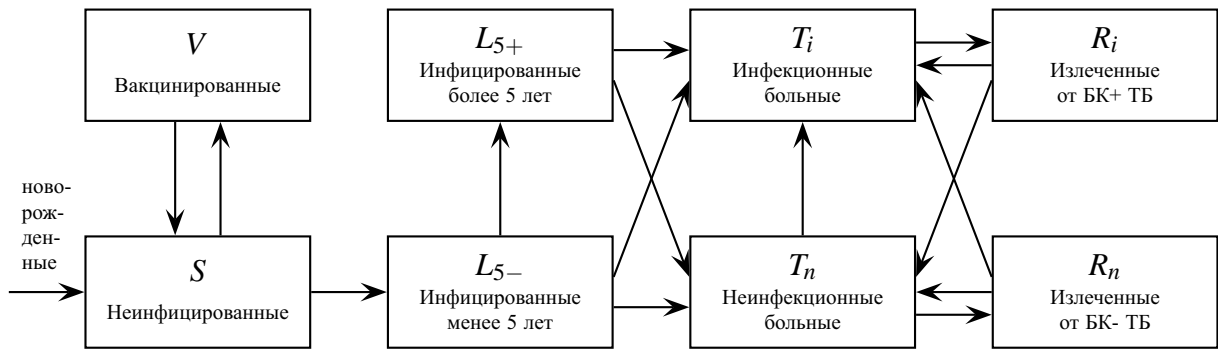


Рис. 2.3. Схема модели [3]. Потоки смертности не показаны.

Структура модели опирается на разделение моделируемой популяции на 8 групп:

- 1) S – неинфицированные индивиды,
- 2) L_{5-} – инфицированные менее 5 лет назад,
- 3) L_{5+} – инфицированные более 5 лет назад,
- 4) V – вакцинированные БЦЖ,
- 5) T_n – неинфекционные больные,
- 6) T_i – инфекционные больные,
- 7) R_n – излеченные от неинфекционных форм туберкулеза,
- 8) R_i – излеченные от инфекционных форм туберкулеза.

Схема возможных переходов между группами представлена на рис. 2.3. Кроме показанных переходов в модели учитывается фоновая смертность (в равной мере воздействует на все группы) и дополнительная смертность, связанная с туберкулезом и его последствиями (воздействует на группы больных и излеченных). Популяция разделена по возрасту на 20 возрастных групп (0-4 года, 5-9 лет, ..., 95-100 лет). Процесс симуляции динамики эпидемиологического процесса осуществляется в дискретном времени (шаг 5 лет). При переходе с шага на шаг фоновая смертность зависит от возраста индивидов (задается долей дожития ℓ_i , где индекс i нумерует возрастные группы); дополнительная смертность, вызванная туберкулезом, определяется через модифицированную функцию дожития $\max(1 - K(1 - \ell_i), 0)$, где K - коэффициент дополнительной смертности (по-видимому, подразумевается $K \geq 1$); количество новорожденных пропорционально количеству индивидов в репродуктивном возрасте (20-34 года); количество инфицированных пропорционально произведению количества чувствительных (за вычетом вакцинируемых) на зависящую от возрастной группы относительную чувствительность к инфекции и на “силу инфекции”, определяемую как отношение количества инфекционных больных к полной численности популяции (т.е. равную для всех возрастных групп). Группа инфицированных менее 5 лет назад (за вычетом заболевших) на каждом шаге по времени добавляется к группе инфицированных более 5 лет назад и заполняется инфицированными на этом шаге. Остальные переходы между группами задаются фиксированными вероятностями в том случае, если в модели не учитывается

влияние экзогенного суперинфицирования. В отдельно оговоренной автором модификации в модель включается зависимость от “силы инфекции” для скоростей перехода из инфицированных состояний в состояние болезни (эти константы скорости умножаются на выражение вида $(1+(\text{константа})\cdot(\text{“сила инфекции”}))$).

Как следует из схемы модели (рис.2.3), вакцинация БЦЖ в данной модели считается полностью защищающей от инфицирования, но не от развития болезни.¹¹ Кроме того, защитное действие вакцины может прекращаться с некоторой фиксированной константой скорости.

Разделение недавно инфицированных (менее 5 лет назад) и давно инфицированных (более 5 лет назад) производится для моделирования эффекта быстрого прогрессирования болезни (у индивидов из первой из этих групп вероятность перехода в группу больных выше, чем у индивидов из второй группы).

Хотя в модели присутствует возможность перехода индивидов из состояния неинфекционной болезни в состояние инфекционной болезни, болевающий индивид имеет фиксированные вероятности развить тот или иной тип болезни. В статье [3] подчеркнуто, что программы выявления и лечения больных медицинскими учреждениями в данной модели в явной форме не отражены и должны учитываться путем изменения вероятности выздоровления, изначально понимаемой как вероятность спонтанного самоизлечения.

Группы выздоровевших индивидов моделируют эффекты, связанные с рецидивами туберкулезной инфекции.

Численные результаты и значения параметров модели в данной статье не представлены (как сами уравнения, определяющие динамику модели). В статьях 1969-1974 годов [4, 5, 6], вышеописанная модель используется для решения таких задач как прогнозирование эпидемиологической ситуации, оценки эффективности противотуберкулезных программ, исследование чувствительности этих оценок к различным параметрам, нахождение наиболее эффективных с экономической точки зрения стратегий борьбы с туберкулезом. В первых двух статьях [4, 5] рассматривается абстрактная модельная популяция, чьи параметры выбраны как соответствующие Норвегии и большинству западно-европейских стран (табл. 2.6, 2.7).

В статье [6] данная модель использовалась для прогнозирования развития ситуации по туберкулезу в сельской части Южной Индии (Бангалор) и оценки потенциально-го эффекта от программ выявления и лечения туберкулеза, а также вакцинации БЦЖ. Все ключевые параметры (и начальные данные) модели были получены из 5-летнего продольно-поперечного исследования [18], проводившегося в этой местности (суммарное население – около 65 тысяч)¹². Процесс извлечения оценок параметров модели из реальных данных Ваалером не описан¹³, а таблицы этих оценок не приведены из-за ограничений на объем статьи¹⁴. В табл. 2.8 приведены наиболее значимые “эпидемиологические” параметры приведенные в тексте статьи [6].

¹¹Согласно современным представлениям, вакцинация БЦЖ защищает не от инфицирования, а от развития болезни. Однако при рассмотрении только заболеваемости туберкулезом нет разницы между индивидом, *полностью* защищенным от инфицирования, и индивидом, *полностью* защищенным от развития болезни, т.к. ни один из них не дает вклада в заболеваемость.

¹²Более полный отчет об этом исследовании, по-видимому, опубликован в [19], но эта работа вышла практически одновременно с рассматриваемой статьей Г.Ваалера [6] или даже позже, а поэтому он на нее ссылок не приводит.

¹³Это может быть описано в работах [18, 19].

¹⁴Авторы [6] предлагают обращаться за фотокопиями этих таблиц к “chief librarian” ВОЗ в Женеву. На момент написания данного обзора этот материал, вероятно, следует считать утерянным.

Таблица 2.6. Величины параметров модели [3], использовавшиеся в работах [4, 5].

Переход из	Переход в	5-годовая к.с. [1/(5 лет)]
S	L_{5-}	$1.5 \cdot T_i/N$
S	V	различный
L_{5-}	L_{5+}	$\begin{cases} 0, & t < 5 \text{ лет,} \\ \infty, & t \geq 5 \text{ лет} \end{cases}$
L_{5-}	T_n	32%
L_{5-}	T_i	$\begin{cases} 1\%, & \text{возр.группа } 0 \dots 4, \\ 2\%, & \text{возр.группа } 5 \dots 9, \\ 10\%, & \text{возр.группа } 10 \dots 14, \\ 20\%, & \text{возр.группа } 15 \dots 19, \\ 32\%, & \text{возр.группа } 20+ \end{cases}$
L_{5+}	T_n	0.3%
L_{5+}	T_i	0.6%
V	S	5%
T_n	T_i	5%
T_n	R_n	100%
T_i	R_i	50%
R_n	T_n	4%
R_n	T_i	0%
R_i	T_n	0%
R_i	T_i	4%

Обозначения: S – неинфицированные, V – вакцинированные (БЦЖ), L_{5-} – инфицированные 5 и менее лет назад, L_{5+} – инфицированные более 5 лет назад, T_n – неинфекционные больные, T_i – инфекционные больные, R_n – ранее неинфекционные излеченные, R_i – ранее инфекционные излеченные.

Таблица 2.7. Модельные данные, использованные в работах [4, 5]. Считается, что они приблизительно отражают ситуацию в Норвегии и других западно-европейских странах (на конец 1960-ых годов).

Возрастная группа	Неинфицир-ных	Инфицир-ые		Защищен-ные БЦЖ	Больные		Излеченные		Всего
		≤5 лет	>5 лет		БК-	БК+	БК-	БК+	
0-3	848800	1000	0	0	200	0	0	0	850000
5-9	833400	4200	946	0	320	44	1070	20	840000
10-14	805872	4150	14096	0	1388	174	4040	280	830000
15-19	744693	4000	41320	0	1527	470	6780	1210	800000
20-24	558282	3700	102187	0	1668	1163	9130	3870	680000
25-59	422495	2750	184080	0	1845	2080	9290	7460	630000
30-34	342342	2100	227528	0	1788	2632	11590	12020	600000
35-39	288364	1700	270070	0	1796	3120	15750	19200	600000
40-44	248316	1400	329942	0	1954	3608	14770	20010	620000
45-49	207717	1200	369566	0	1983	3704	10930	14900	610000
50-54	189118	1000	374690	0	1872	3450	8420	11450	590000
55-59	165759	900	383456	0	1701	3234	6560	8390	570000
60-64	146007	800	355518	0	1573	3182	5460	7460	520000
65-69	116431	700	298298	0	1344	2197	5250	5780	430000
70-74	95420	500	232428	0	1060	1542	4480	4570	340000
75-79	69866	475	160887	0	694	988	3830	3260	240000
80-84	43596	325	90133	0	374	512	2730	2330	140000
85-89	22596	215	43257	0	114	228	2190	1400	70000
90-94	10040	110	17192	0	0	88	1690	880	30000
95-99	3550	50	4823	0	0	27	1040	510	10000
Всего:	6162664	31275	3500417	0	23201	32443	125000	125000	10000000

Таблица 2.8. Некоторые “эпидемиологические” параметры модели [3], использовавшиеся в работе [6].

Возраст, лет	0-4	5-9	10+
Начальный (измеренный) годовой риск инфицирования	1%	1.4%	2.5%
Переход из	Переход в	5-годовая к.с. [1/(5 лет)]	
L_{5-}	T_n	15%	
L_{5-}	T_i	34% ^a	
L_{5+}	T_n	3%	
L_{5+}	T_i	1.4% ^a	

Примечание: ^a – этот параметр зависит от возраста индивида, но вид зависимости в [6] не указан. Обозначения аналогичны табл. 2.6.

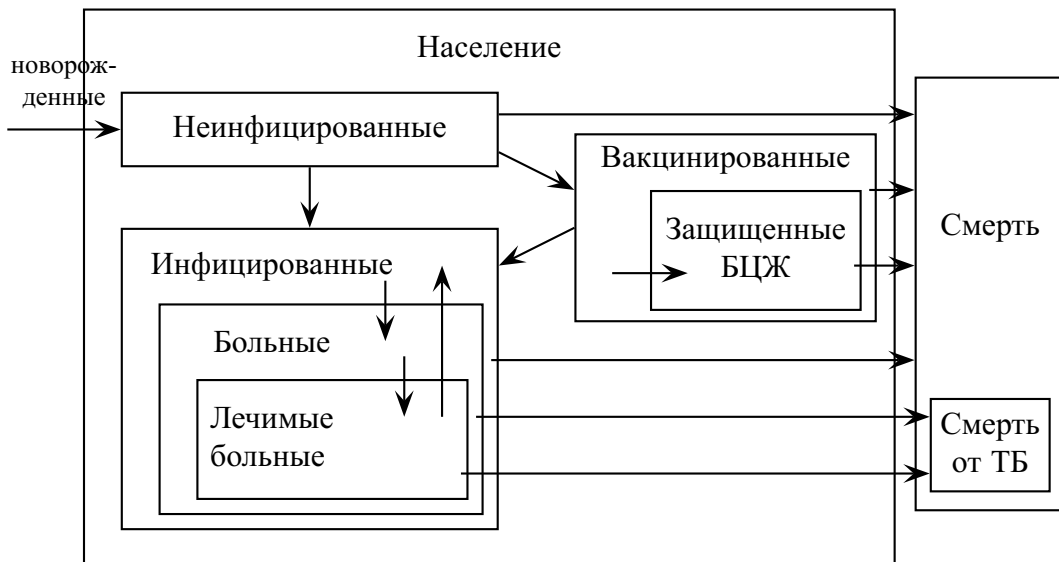


Рис. 2.4. Схема модели [20]

2.6. Различение выявленных и невыявленных больных

В 1975 году Юджи Азума (Yuji Azuma) опубликовал работу [20], в которой была предложена упрощенная математическая модель, не требующая трудоемких вычислений. Несмотря на максимальную упрощенность модели [20], именно в ней впервые введено явное различие выявленных и невыявленных больных туберкулезом. Кроме того, все параметры модели опираются на статистические данные, относящиеся к одной и той же популяции (население Японии, 1953-1973 годы).

Формулировка данной модели немного отличается от общепринятой схемы. Группы, численность которых отслеживается во времени, являются не взаимоисключающими (индивид может относиться только к одной группе одновременно), а вложенными (т.е. одна группа является частью другой, причем это вложение может быть многоуровневым). Группы, на которые разделена рассматриваемая популяция, описаны в табл. 2.9. Схема модели приведена на рис. 2.4.

Уравнения модели сформулированы в дискретном времени с шагом равным 1 году (уравнения (2.6)-(2.20)). Нижним индексом “0” обозначаются значения переменных на начало шага по времени, нижним индексом “1” – значения на конец шага. Использованные обозначения расшифрованы в табл. 2.9.

$$N_1 = N_0 \cdot (1 - \mu_0 + \pi_0), \tag{2.6}$$

$$L_1 = L_0 \cdot (1 - \mu_0) + l_0, \tag{2.7}$$

$$V_1 = V_0 \cdot (1 - \mu_0) + v_0, \tag{2.8}$$

$$T_1 = T_0 \cdot (1 - \mu_0) - M_0^T - \Gamma_0 + t_0, \tag{2.9}$$

$$l_0 = \beta \cdot (T_0 - T_0^d) \cdot (N_0 - L_0 - V_0^P) / N_0, \tag{2.10}$$

$$V_0^P = V_0 \cdot q, \tag{2.11}$$

$$M_0^T = (T_0 - T_0^d) \cdot \mu_T + T_0^d \cdot \mu_{Td}, \tag{2.12}$$

$$\Gamma_0 = T_0^d \cdot RE G_0 \cdot \gamma / 2, \tag{2.13}$$

$$t_0 = \delta \cdot (L_0 - T_0), \tag{2.14}$$

$$T_0^d = T_0 \cdot COV_0, \tag{2.15}$$

$$v_0 = (N_0 - V_0) \cdot (1 - \mu_0 + \pi_0) \cdot (1 - A) + V_0 \cdot \pi_0, \quad (2.16)$$

$$REG_1 = 1 - (1 - REG_0) \cdot f, \quad (2.17)$$

$$COV_1 = COV_0 + (1 - COV_0) \cdot g, \quad (2.18)$$

$$\pi_1 = \pi_0 \cdot b, \quad (2.19)$$

$$\mu_1 = \mu_0 \cdot d. \quad (2.20)$$

Коэффициент $\gamma/2$ в уравнении (2.13) объясняется тем предположением, что половина находящихся на лечении больных начинает курс лечения в данном году и что для излечения в большинстве случаев требуется один год.

Особенности структуры модели:

- различие выявленных и невыявленных больных,
- модель инфицирования $\beta ST/N$,
- реалистичное изменение численности популяции,
- рассмотрение только бактериологически-положительных форм туберкулеза,
- отсутствие учета эффекта суперинфицирования.

Настройка модели проводилась на данные, полученные в ряде японских национальных исследований эпидемиологической ситуации по туберкулезу (которые проводились каждые 5 лет в период 1953-1973 годов). Начальным моментом времени для модели был выбран 1953-й год. Статистические данные для этого момента времени представлены в табл. 2.10. Полного перечня значений параметров и переменных, использованных при численном моделировании, в рассматриваемой статье не приведено, в ее тексте указаны значения лишь нескольких параметров – все они собраны в табл. 2.11. Сам процесс настройки модели не описан, но приводимые в работе [20] результаты численного интегрирования системы по времени характеризуются достаточно точным совпадением с реальными данными за 1953-1973 годы.

Используя эту математическую модель, Ю.Азума сравнил вклад программ лечения туберкулеза и вакцинации населения, а также просчитал прогноз развития ситуации до 2003 года при различных сценариях внедрения противотуберкулезных программ.

Таблица 2.9. Переменные и параметры модели [20]
Группы.

Символ	Описание	Включено в
N	Размер популяции	–
L	Количество инфицированных	N
V	Количество БЦЖ-вакцинированных	N
V^p	Количество защищенных вакцинированием	V
T	Количество больных (БК+)	L
T^d	Количество лечимых больных (БК+)	T

Параметры и промежуточные переменные.

Символ	Описание
l	Количество впервые инфицированных на данном шаге
v	Количество (новых) вакцинированных на данном шаге
M^T	Количество смертей от ТБ на данном шаге
Γ	Количество излеченных от ТБ на данном шаге
t	Количество заболевших ТБ на данном шаге
REG	Доля лечимых больных, получающих “полноценное” лечение
COV	Доля больных, получающих лечение
π	К.с. рождаемости
μ	Смертность
β	Параметр трансмиссивности (для нелеченных больных)
μ_T	Смертность от нелеченного ТБ
μ_{Td}	Смертность от ТБ среди лечимых больных
q	Эффективность защиты при вакцинации БЦЖ
γ	К.с. излечения для лечимых больных, получающих “полноценное” лечение
δ	К.с. развития болезни у инфицированных индивидов
A	Годовое уменьшение распространенности вакцинированных
g	Годовое уменьшение распространенности нелеченных среди больных
f	Годовой коэффициент уменьшения доли больных, получающих “неполноценное” лечение
b	К.с. снижения рождаемости
d	К.с. снижения смертности

Таблица 2.10. Статистические данные, относящиеся к начальному состоянию модели [20] (Япония, 1953 год). Значения приводятся согласно [20].

Население	87.033 млн
Рождаемость (в год)	1.8370%
Смертность (в год)	0.8273%
Распространенность неинфицированных	21.1%
Распространенность инфицированных	44.8%
Распространенность вакцинированных	31.4%
Распространенность туберкулеза	0.7447%
Доля больных, получающих лечение	20.76%
Риск инфицирования (в год)	2.9%
Заболеваемость туберкулезом (в год)	0.05%
Смертность, связанная с ТБ, у нелеченных больных (в год)	10.15%
Смертность, связанная с ТБ, у лечимых больных (в год)	6.30%
Количество впервые вакцинированных (в год)	1.9175 млн
Годовые скорости снижения:	
доли больных, получающих “неполноценное” лечение	11%
количества больных ТБ	2.8%
рождаемости	0.0930%
смертности	1.2787%

Таблица 2.11. Значения некоторых параметров модели [20]

q	Эффективность защиты БЦЖ	80%
REG_{1953}	Начальная доля больных, получающих “полноценное” лечение	60%
γ	Эффективность “полноценного” лечения	99%
–	Кумулятивная/эффективная эффективность лечения в 1953 г.	29.7%
–	Кумулятивная/эффективная эффективность лечения в 1973 г.	47.57%

3. ЗАВИСИМОСТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

В 1970-80-ых годах наиболее крупные исследования по эпидемиологии туберкулеза проводились в рамках TSRU WHO (Tuberculosis Surveillance Research Unit, Исследовательский отдел ВОЗ по мониторингу туберкулеза). Основными разработчиками в этом отделе были Карел Стибло (Karel Styblo) и Ян Сазерленд (Ian Sutherland) (одна из работ Сазерленда рассмотрена в разделе 5.1). Взгляды К.Стибло на эпидемиологию туберкулеза повлияли на многие разработки в этой области, произведенные в 1990-2000-ых годах.

Большинство работ TSRU направлено на исследование отдельных характеристик туберкулеза, сбор и усвоение данных наблюдений, изучение патогенеза этой болезни. Однако одна из статей, опубликованных К.Стибло в соавторстве с Дж.Р. Бумгарнером (J.R. Bumgarner) в рамках TSRU [21], является основой для рекомендаций ВОЗ по борьбе с туберкулезом на популяционном уровне¹⁵. Рассмотрение данной статьи показывает, что она на самом деле не содержит целостной математической модели процесса распространения туберкулеза. Ее авторы подробно рассматривают лишь процесс выявления и лечения больных, положительных по мазку (БК+ больных). Все остальные процессы, связанные с распространением инфекции и развитием болезни, описываются тремя эмпирическими правилами:

- Каждый БК+ больной за год инфицирует 10 человек (причем вне зависимости от распространенности инфекции в популяции или чего-либо еще);
- 10% инфицированных развивают болезнь (видимо, это опирается на правило “5% риска развития болезни вскоре после инфицирования и еще 5% – за всю оставшуюся жизнь”, выведенное Стибло в других работах).
- Среди заболевших 50% развивают БК+ формы болезни, а оставшиеся 50% – БК-.

Схема, использованная для описания процесса выявления и лечения больных, положительных по мазку, представлена на рис. 3.1 и может быть описана следующими постулатами:

- “Базовая” модельная заболеваемость БК+ туберкулезом составляет 100 на 100 тыс. населения в год.
- Без воздействия лечения распространенность БК+ болезни равна удвоенной годовой заболеваемости (что неявно указывает на продолжительность нелеченной БК+ болезни в 2 года).
- Задержка выявления и излечения БК+ больного (т.е. интервал от развития болезни до выявления и прекращения бактериовыделения под действием лекарств) составляет 4 месяца.
- Излечение происходит или вскоре после выявления больного, или не происходит вообще.

¹⁵Одно из наиболее красноречивых доказательств тому – официальный документ ВОЗ 2006 года “The Stop TB Strategy” [22] (свободно доступен на [сайте Stop TB Partnership](http://www.stoptb.org/)). Он ссылается на статью [21] как на источник так называемых “WHO’s Millennium goals”, состоящих в выявлении 70% инфекционных больных и излечении 85% из них (причем там утверждается, что такие показатели получены на основе математического моделирования).

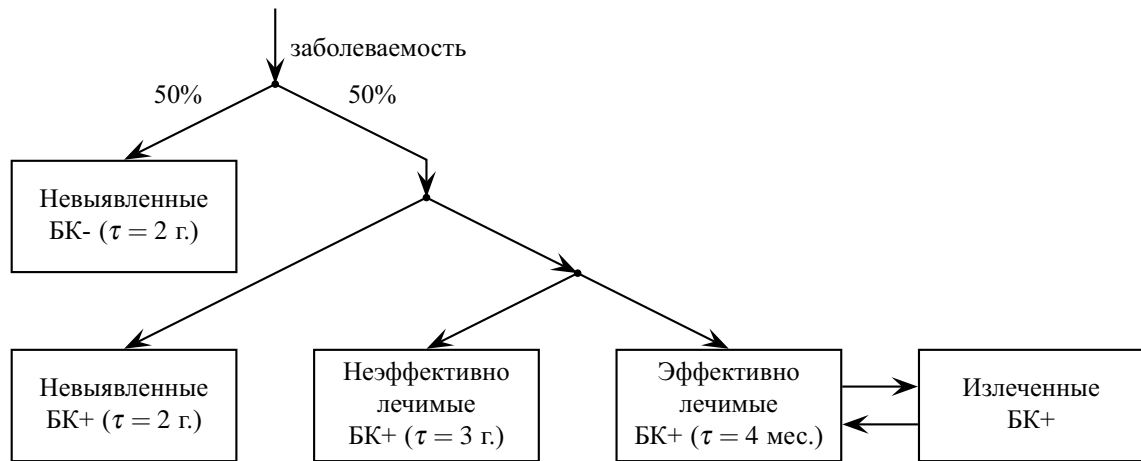


Рис. 3.1. Схема модели выявления больных К.Стибло.

- Неэффективно лечимые БК+ больные имеют продолжительность БК+ болезни в 3 года и так же заразны, как и нелеченные БК+ больные.
- Количество рецидивов составляет 12 на 100 тыс. населения в год.

Стибло и Бумгарнер сравнивают эффективные распространенности положительных по мазку форм туберкулеза в двух *равновесных* состояниях модели: без лечения и с лечением.

В равновесной ситуации без лечения авторы показывают наличие баланса между заболеваемостью и распространенностью БК+ болезни: 100 заболевших БК+ туберкулезом на 100 тыс. населения в год дают распространенность в 200 БК+ больных, что приводит к 2000 инфицированиям в год и, следовательно, $2000 \cdot 10\% = 200$ заболевшим, $200 \cdot 50\% = 100$ из которых имеют БК+ форму болезни. Ключевым показателем в этом рассуждении является распространенность в 200 БК+ больных на 100 тыс. населения.

В случае ситуации с лечением авторы оставляют неизменной годовую заболеваемость БК+ туберкулезом (100 на 100 тыс.) и рассматривают изменение эффективной распространенности БК+ больных под воздействием лечения. К примеру, для сверхэффективной программы выявления и лечения (90% выявления, 95% излечения) цепочка рассуждений такова:

- 10% невыявленных БК+ больных (10 чел.) за 2 года болезни дадут эффективную распространенность 20 на 100 тыс.;
- 90% выявленных БК+ больных (90 чел.) за 4 месяца задержки выявления и лечения дадут эффективную распространенность в 30 на 100 тыс.;
- 12 случаев рецидива с учетом 4-месячной задержки дадут эффективную распространенность в 4 на 100 тыс.;
- 5% неэффективно леченных за 3 года болезни дадут эффективную распространенность в 15 на 100 тыс.¹⁶

Суммарная распространенность БК+ больных составит 69 (или 67.5) человек на 100 тыс. населения.

¹⁶Вероятно, тут авторы [21] ошиблись: $5\% \cdot 90 \cdot 3 = 13.5$. Распространенность 15 получается если вместо 90 выявленных больных подставить полную заболеваемость в 100 человек.

Таблица 3.1. Эффективная распространенность БК+ больных в модели [21] для годовой заболеваемости БК+ туберкулезом в 100 чел. на 100 тыс. населения.

Вероятность выявления	Вероятность излечения			
	35%	50%	75%	85%
35%	215	197	173	161
50%	218	196	159	146
65%	223	193	145	125
70%	223	192	140	119

Проводя аналогичные вычисления для вероятностей выявления БК+ больного в 35%, 50%, 65% и 70% и вероятностей излечения в 35%, 50%, 75% и 85% Стибло и Бумгарнер получили значения эффективной распространенности БК+ туберкулеза, приведенные в табл. 3.1. Возможность увеличения эффективной распространенности под воздействием лечения при низкой вероятности излечения объясняется продлением срока инфекционности у неэффективно лечимых БК+ больных. Из полученных результатов авторы делают следующие выводы:

- Применение программ с вероятностью излечения менее 50% контрпродуктивно. Не следует пытаться наращивать вероятность выявления БК+ больных, если вероятность излечения меньше 50%.
- При вероятности излечения в 75% и более при любых вероятностях выявления происходит заметное снижение распространенности БК+ больных¹⁷.
- Количественные параметры взаимодействия туберкулеза и ВИЧ/СПИД (в 1991 году) еще не ясны, но программа с 70% выявления и 85% излечения больных, *возможно*, нивелирует воздействие ВИЧ на распространение туберкулеза.

В документах ВОЗ выводы рассматриваемой статьи Стибло и Бумгарнера интерпретируются как “программа с 70% выявления и 85% излечения больных *снизит* распространенность БК+ больных, количество инфицированных и заболеваемость БК+ туберкулезом.”.

Следует заметить, что использованное авторами [21] описание процесса распространения туберкулезной инфекции (фиксированное количество инфицированных одним БК+ больным за единицу времени) справедливо лишь при моделировании процессов, сопряженных с малым изменением распространенности инфицированных индивидов. К таким сценариям можно отнести небольшие по величине или происходящих за очень короткое время изменения распространенности инфекционных больных, а также моделирование популяций с низкой распространенностью инфекции. Если же на рассматриваемом интервале времени распространенность инфицированных индивидов успевает существенно измениться, то количество инфицированных и суперинфицированных одним больным также изменится. К примеру, при росте распространенности инфекции количество впервые инфицированных одним БК+ больным убывает, а количество суперинфицированных – возрастает (обычно с меньшей скоростью, чем падает количество инфицированных, поскольку туберкулезная инфекция предоставляет частичную защиту от повторного инфицирования).

¹⁷По сравнению со случаем без лечения.

4. “ВТОРАЯ ВОЛНА” МОДЕЛИРОВАНИЯ: ОСНОВНЫЕ СЦЕНАРИИ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Период с 1970-ых и до начала 1990-ых годов характеризовался практически повсеместным снижением уровней заболеваемости и смертности от туберкулеза в развитых странах, что привело к ослаблению темпов исследований в направлении математического моделирования эпидемиологии туберкулеза. Однако неожиданный рост заболеваемости туберкулезом во многих странах в конце 1980-ых и начале 1990-ых (т.н. “reemergence of tuberculosis”) вновь вернул актуальность данной теме.

Авторство одних из первых публикаций 1990-ых годов по математической эпидемиологии туберкулеза принадлежит группе Салли М. Блоуэр (Sally M. Blower). С 1995 по 2004 годы этой группой был опубликован ряд статей, результаты которых использовались во многих работах других авторов.

4.1. Естественная динамика эпидемии

Первая статья из этого цикла [23] посвящена исследованию естественной (intrinsic) динамики туберкулезной эпидемии, не испытывающей воздействия какой-либо лечебной программы. В основе анализа лежат две модели туберкулезной эпидемии: упрощенная, заимствовавшая многие идеи модели Г.Ваалера [1] (раздел 2.1), и более подробная, учитывающая различия между формами туберкулеза с бактериовыделением и без и возможность самоизлечения от туберкулеза и последующего рецидива болезни.

В “упрощенной” модели вся популяция разделена на чувствительных (S), носителей латентной инфекции (L), и инфекционных индивидов с активным туберкулезом (T). Динамика этих групп задается системой дифференциальных уравнений (4.1) - (4.4) (рис. 4.1) (обозначения описаны в табл. 4.1):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \tag{4.1}$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\lambda S - \delta L - \mu L, \tag{4.2}$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L + p\lambda S - (\mu + \mu_T)T, \tag{4.3}$$

$$\lambda(t) = \beta T(t). \tag{4.4}$$

Главные отличия этой модели от исходной модели Ваалера [1] (раздел 2.1) состоят в учете возможности быстрого прогрессирования болезни (инфицирование чувствительного индивида с вероятностью p переводит его в группу больных и с вероятностью

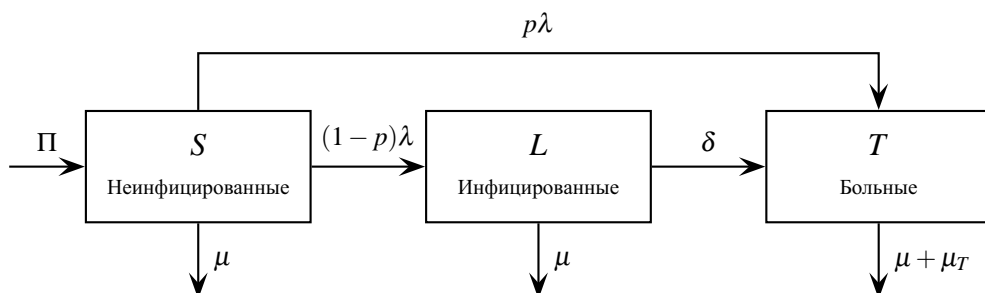


Рис. 4.1. Схема “упрощенной” модели из работы [23].

Таблица 4.1. Переменные и параметры упрощенной модели из работы [23].

Величина	Описание
$S(t)$	количество чувствительных в момент времени t
$L(t)$	количество инфицированных в момент времени t
$T(t)$	количество заразных больных в момент времени t
$\lambda(t)$	сила инфекции на душу населения в момент времени t
Π	приток молодежи в модельную популяцию
μ	средняя смертность от причин, не связанных с туберкулезом
p	вероятность быстрого прогрессирования болезни
δ	константа скорости реактивации туберкулезной инфекции
μ_T	дополнительная смертность, вызываемая активным туберкулезом
β	“коэффициент передачи” туберкулезной инфекции

$(1 - p)$ – в группу латентно инфицированных) и в отсутствии возможности спонтанного самоизлечения для индивидов из группы T .

“Подробная” модель отличается от “упрощенной” разделением больных индивидов на два класса: инфекционные больные индивиды (T_i) и неинфекционные больные индивиды (T_n). Кроме того, вводится группа спонтанно самоизлечившихся индивидов (R), моделирующая процессы спонтанного самоизлечения активных форм туберкулеза с возможным рецидивом болезни. Схема потоков “подробной” модели представлена на рис. 4.2. Динамика “подробной” модели описывается уравнениями (4.5)-(4.10):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \tag{4.5}$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\lambda S - (\delta + \mu)L, \tag{4.6}$$

$$\frac{dT_i}{dt} = pf_F\lambda S + f_S\delta L + \rho R - (\mu + \mu_T + \alpha)T_i, \tag{4.7}$$

$$\frac{dT_n}{dt} = p(1 - f_F)\lambda S + (1 - f_S)\delta L + \rho R - (\mu + \mu_T + \alpha)T_n, \tag{4.8}$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha(T_i + T_n) - (2\rho + \mu)R, \tag{4.9}$$

$$\lambda(t) = \beta T_i(t). \tag{4.10}$$

Используемые обозначения во многом аналогичны обозначениям в “упрощенной” модели. Новые обозначения описаны в табл. 4.2.

К характерным особенностям этих двух моделей, разработанных группой Блоуэр, можно отнести следующие факты:

- в модели не включен механизм суперинфицирования, поскольку авторы полагают, что суперинфекция маловероятна у иммунокомпетентных индивидов;
- описание процесса инфицирования¹⁸ неявно использует предположение о глобальном перемешивании популяции;
- способ разделения инфекционных и неинфекционных форм туберкулеза в “подробной” модели подразумевает, по сути, существование двух альтернативных типов болезни, а не двух стадий одной болезни;

¹⁸ $\lambda = \beta T_i$ или $\lambda = \beta T$, где T_i (или T) – это абсолютная численность группы

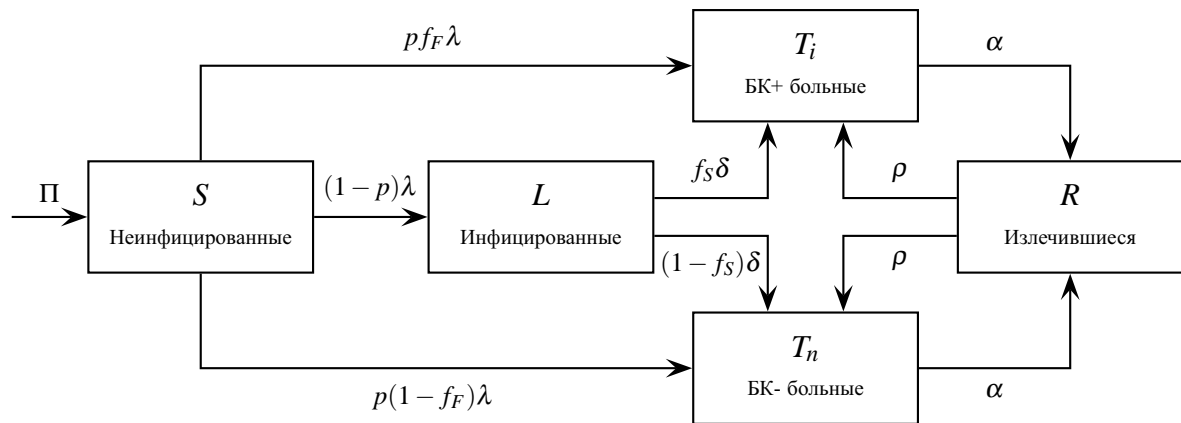


Рис. 4.2. Схема “подробной” модели из работы [23]. Потоки смертности не показаны.

Таблица 4.2. Параметры “подробной” модели из работы [23].

Символ	Описание	Единицы	Мин.	Мода	Макс.
$(\beta\Pi)/\mu$	среднегодовое кол-во инфицирований одним инфекционным больным	год ⁻¹	3	7	13
$1/\mu$	средняя ожидаемая продолжительность жизни	год	25		75
β	параметр трансмиссивности	(чел·год) ⁻¹	зависит от популяции		
Π	приток молодежи	чел/год	зависит от популяции		
p	доля недавно инфицированных, развивающих болезнь в течение 1 года	–	0	0.05	0.30
δ	к.с. развития болезни	год ⁻¹	0.00256		0.00527
f_F	вероятность развития инфекционной формы болезни при быстром прогрессировании	–	0.50	0.70	0.85
f_S	вероятность развития инфекционной формы болезни при эндогенной активации	–	0.50	0.85	1.0
μ_T	смертность, вызываемая туберкулезной болезнью	год ⁻¹	0.058	0.139	0.461
2ρ	к.с. развития рецидива туберкулеза	год ⁻¹	0	0.01	0.03
α	к.с. спонтанного самоизлечения	год ⁻¹	0.021	0.058	0.086

- отношение количества инфекционных и неинфекционных форм туберкулеза при рецидивах в “подробной” модели строго фиксировано – 1:1.

В качестве непосредственного объекта моделирования авторы выбрали эпидемию туберкулеза в Европе, имевшую следующую историческую динамику: резкое начало эпидемии – XVII век, пик – конец XVIII – начало XIX века, стабильное снижение заболеваемости и смертности с середины XIX-го и до середины XX-го века. (Динамика эпидемии туберкулеза в Северной Америке имеет сходный характер, хотя и сдвинута по времени.) С целью описания такого хода эпидемиологического процесса авторами было проведено два типа исследований. В первом из них был получен ряд аналитических результатов:

- 1) Явный вид зависимости базовой скорости репродукции туберкулеза¹⁹ R_0 от параметров модели. Уравнения (4.11)- (4.13) для “упрощенной модели”:

$$R_0 = R_0^{fast} + R_0^{slow}, \tag{4.11}$$

$$R_0^{fast} = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} \right) p, \tag{4.12}$$

$$R_0^{slow} = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} \right) \left(\frac{(1-p)\delta}{\delta + \mu} \right); \tag{4.13}$$

и уравнения (4.14)-(4.17) для “подробной” модели:

$$R_0 = R_0^{fast} + R_0^{slow} + R_0^{relapse}, \tag{4.14}$$

$$R_0^{fast} = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} \right) p f_F, \tag{4.15}$$

$$R_0^{slow} = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} \right) \left(\frac{f_S(1-p)\delta}{\delta + \mu} \right), \tag{4.16}$$

$$R_0^{relapse} = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{(\mu + \mu_T + \alpha)((\mu + \mu_T + \alpha) - ((2\rho\alpha)/(2\rho + \mu)))} \right) \times \\ \times \left(\left(p + \frac{(1-p)\delta}{\delta + \mu} \right) \left(\frac{\rho\alpha}{2\rho + \mu} \right) \right). \tag{4.17}$$

Из вида выражений (4.11) и (4.14) был сделан вывод о представимости эпидемии туберкулеза в виде суммы двух или трех субэпидемий. Для “упрощенной” модели это субэпидемия “быстрого” туберкулеза (то есть вызванного быстрым прогрессированием болезни) и субэпидемия “медленного” туберкулеза (вызванного эндогенной активацией). Для “подробной” модели к ним добавляется субэпидемия туберкулеза, вызванного рецидивами у самоизлечившихся больных.

На основе этих формул и параметров модели, представленных в табл. 4.2 (полученных из литературных источников), авторы оценили возможный спектр значений базовых скоростей репродукции для рассматриваемой эпидемии туберкулеза:

¹⁹Т.е. среднее количество вторичных болезней, создаваемых одним заразным больным, введенным в полностью чувствительную популяцию. Параметр R_0 определяет возможность поддержания циркуляции патогена в популяции хозяев: при $R_0 > 1$ это возможно, а при $R_0 < 1$ происходит естественное вымирание (extinction) патогена. Подробнее см. в [24].

R_0		
минимальное	среднее	максимальное
0.74	5.16	18.58

- 2) Явный вид выражения для времени удвоения эпидемии на ранней стадии ее развития.
- 3) Явный вид выражения для порогового размера популяции N_T , при превышении которого в популяции может стабильно поддерживаться туберкулезная инфекция (для “упрощенной” модели):

$$N_T = \left(\frac{\mu + \mu_T}{\beta} \right) \left(\frac{\delta + \mu}{\mu\rho + \delta} \right).$$

Сравнения результатов с реальными данными не проводилось.

Второй тип исследований сводился к многократному моделированию эпидемии при помощи “подробной” модели с параметрами, случайным образом выбираемыми по распределениям, указанным в табл. 4.2. Главным результатом этих экспериментов является оценка характерного времени развития туберкулезной эпидемии (определяемого как время от начала эпидемии до приближения заболеваемости к ее стационарному уровню менее чем на 1 чел/год):

$t_{\text{эпидемии}}, \text{ лет}$			
минимальное	медиана	среднее	максимальное
31	100	136	7524

Кроме того, рассмотрение результатов одиночного моделирования наглядно показывает эффект сменяющихся субэпидемий: в начале подавляющая часть заболеваемости определяется быстрым прогрессированием болезни, затем на первый план выходит вклад эндогенного развития болезни, а в развитой эпидемии, близкой к эндемическому уровню, начинают играть роль и рецидивы болезни.

Таким образом, авторы предлагают следующее объяснение наблюдаемой динамики туберкулезной эпидемии:

- резкое возникновение эпидемии туберкулеза в Европе XVII века связано с ростом населения, индустриализацией и урбанизацией Европы, что привело к превышению порогового значения населения и повышению R_0 выше 1;
- наблюдаемое стабильное падение заболеваемости и смертности от туберкулеза на территории Европы и Северной Америки на протяжении конца XIX-го и первой половины XX-го века (когда еще не существовало эффективных способов лечения туберкулеза) может быть всего лишь естественным процессом спада заболеваемости в “хвосте” развитой эпидемии и не быть полностью определенным повышением уровня жизни и изоляцией больных в санатории;
- повышение уровней заболеваемости и смертности на территории США в 1985-1992 годы и смещение заболеваемости из старших возрастов (что обычно ассоциируется с эндогенной активацией) в более молодые (что ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни) носит характер нарастающей новой эпидемии, накладывающейся на старую развитую (то есть приближающуюся к своему стационару).

4.2. Планирование противотуберкулезных программ, учет лекарственной устойчивости

Во второй статье группы С.Блоуэр [25] рассматриваются вопросы эффективности и планирования противотуберкулезных программ. В качестве инструмента исследования используются две математические модели, в которых в явном виде учитывается воздействие противотуберкулезных программ.

Первая модель является модификацией “упрощенной” модели, описанной в предыдущей статье С.Блоуэр с соавторами [23] (см. раздел 4.1). Модификация состоит в добавлении членов, отражающих воздействие химиопрофилактики и лечения. Латентно инфицированные и больные индивиды с удельными скоростями σ и γ удаляются из популяции, участвующей в распространении туберкулезной инфекции, и переносятся в группы P (прошедшие эффективную химиопрофилактику) и C (эффективно излеченные). В группах P и C индивиды пребывают до конца своей жизни, что подразумевает пожизненный защитный эффект как химиопрофилактики, так и лечения. Уравнения, задающие динамику этой модели таковы (схема представлена на рис. 4.3):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \tag{4.18}$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\lambda S - (\delta + \mu + \sigma)L, \tag{4.19}$$

$$\frac{dP}{dt} = \sigma L - \mu P, \tag{4.20}$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L + p\lambda S - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \tag{4.21}$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma T - \mu C, \tag{4.22}$$

$$\lambda(t) = \beta T(t). \tag{4.23}$$

Обозначения, за исключением вышеописанных, совпадают с использованными ранее (см. табл. 4.1).

Вторая из построенных в данной статье моделей предназначена для изучения воздействия лекарственной устойчивости (возникающей как неудачный исход лечения) на эффективность противотуберкулезных программ. Для этого моделируется одновременная циркуляция двух штаммов микобактерий: чувствительного (нижний индекс “ S ”) и устойчивого (нижний индекс “ R ”) к противотуберкулезным препаратам. Циркуляция каждого из штаммов описывается подмоделью, аналогичной первой модели из рассматриваемой

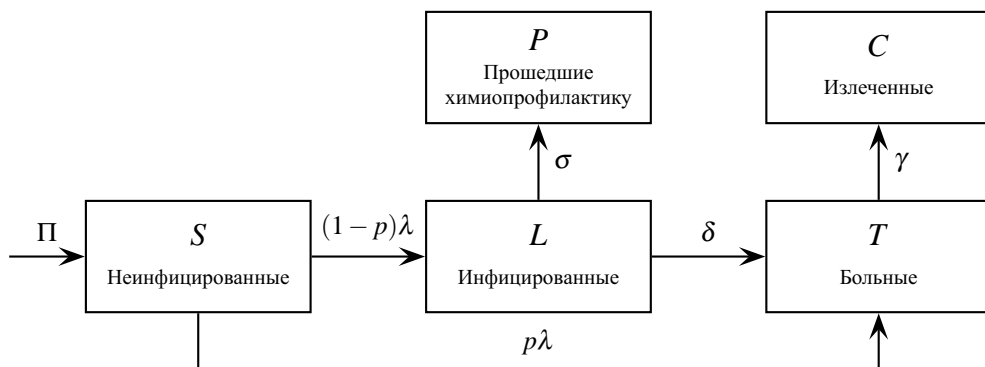


Рис. 4.3. Схема модели [25]. Потоки смертности не показаны.

статьи. Группа чувствительных к инфекции индивидов (S), очевидно, является общей для обоих штаммов микобактерий. Лечение лекарственно-чувствительных случаев болезни (T_S) с вероятностью $(1 - r)$ заканчивается излечением (и переводом больного в группу излеченных C_S) и с вероятностью r приводит к развитию лекарственной устойчивости (перевод в группу лекарственно-устойчивых больных T_R). Лечение лекарственно-устойчивых случаев болезни осуществляется с меньшей эффективностью, чем лекарственно-чувствительных случаев (коэффициент g_R : $0 \leq g_R \leq 1$). Кроме того, носители латентной лекарственно-устойчивой инфекции считаются нечувствительными к химиопрофилактике. В силу биологических различий штаммы могут иметь разные коэффициенты трансмиссивности β_S и β_R ²⁰. Динамика модели описывается уравнениями (4.24)-(4.31), обозначения аналогичны используемым в предыдущей модели:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - (\beta_S T_S + \beta_R T_R)S - \mu S, \quad (4.24)$$

$$\frac{dL_S}{dt} = (1 - p)\beta_S T_S S - (\delta + \mu + \sigma)L_S, \quad (4.25)$$

$$\frac{dP_S}{dt} = \sigma L_S - \mu P_S, \quad (4.26)$$

$$\frac{dL_R}{dt} = (1 - p)\beta_R T_R S - (\delta + \mu)L_R, \quad (4.27)$$

$$\frac{dT_S}{dt} = p\beta_S T_S S + \delta L_S - (\mu + \mu_T + \gamma)T_S, \quad (4.28)$$

$$\frac{dC_S}{dt} = \gamma(1 - r)T_S - \mu C_S, \quad (4.29)$$

$$\frac{dT_R}{dt} = p\beta_R T_R S + \delta L_R + \gamma r T_S - (\mu + \mu_T + g_R \gamma)T_R, \quad (4.30)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = g_R \gamma T_R - \mu C_R. \quad (4.31)$$

Значения основных параметров для обеих моделей в статье [25] не приведены, но, скорее всего, они были позаимствованы из предыдущих работ С.Блоуэр с соавторами, на которые опираются данные модели.

Для прогнозирования исхода той или иной программы контроля туберкулеза (задаваемой константой скорости лечения γ и константой скорости проведения эффективной химиопрофилактики σ) авторами статьи получено аналитическое выражение для эффективной скорости репродукции R ²¹ для модели без учета лекарственной устойчивости:

$$R = \left(\frac{\beta \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\gamma + \mu + \mu_T} \right) \left(p + \frac{(1 - p)\delta}{\sigma + \delta + \mu} \right). \quad (4.32)$$

Из этого выражения получены численные оценки необходимых уровней лечения и химиопрофилактики для уничтожения эпидемий туберкулеза с различными базовыми скоростями репродукции R_0 . В частности, показано, что целевая программа ВОЗ (выявление 70% бактериовыделителей и успешное излечение 85% из них [22]) не снижает R ниже 1 (при выбранных параметрах модели). Это означает, что такая программа может привести лишь к снижению уровня заболеваемости, но не к уничтожению туберкулеза.

²⁰В последующих работах, более подробно описывающих данную модель, обычно принимается, что $\beta_R = b\beta_S$, $0 \leq b \leq 1$, что отражает снижение приспособленности патогена при отклонении его фенотипа от сформировавшегося в результате естественного отбора в доантибиотиковую эпоху.

²¹В данном случае под R понимается базовая скорость репродукции для эпидемии в условиях действующих программ лечения и химиопрофилактики. При $\gamma, \sigma \rightarrow 0$ R переходит в R_0 , характеризующую инфекцию как таковую [24].

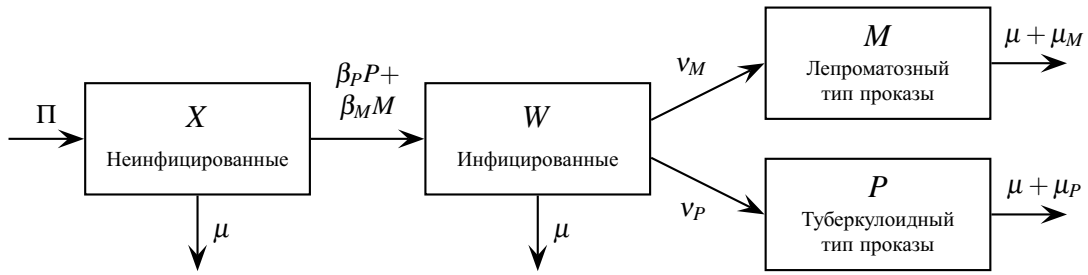


Рис. 4.4. Схема модели распространения проказы, используемая в работе [26].

Вторая модель, учитывающая эффект лекарственной устойчивости, применялась для оценки последствий определенного уровня неудачных исходов лечения. Для этого вводился показатель r_{\max} , определяемый как максимальный допустимый уровень неудачных исходов лечения, приводящий к генерированию \mathcal{X} случаев лекарственной устойчивости на каждого пролеченного больного с лекарственно-чувствительным туберкулезом²². Аналитически получено выражение для r_{\max} :

$$r_{\max} = \frac{\mathcal{X}}{1 + R_{DR}}, \quad R_{DR} = \left\{ \frac{\beta_R(\gamma + \mu + \mu_T)(\sigma + \delta + \mu)(\mu_P + \delta)}{\beta_S[(\sigma + \mu)p + \delta](\mu + \mu_T + \gamma g_R)(\mu + \delta)} \right\}. \quad (4.33)$$

При $\mathcal{X} = 1$ противотуберкулезная программа с $r > r_{\max}$ создает более одного случая лекарственно-устойчивого туберкулеза на каждого пролеченного больного с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Вычисление r_{\max} для различных значений относительной эффективности лечения g_R и доли пролечиваемых за год больных γ показывает, что практически ни при каких условиях программа с вероятностью развития лекарственной устойчивости $r \geq 50\%$ не должна применяться, так как она будет контрпродуктивна.

4.3. Взаимодействие туберкулеза и проказы

В 1997 году группой С.Блоуэр была опубликована статья [26], освещающая проблемы перекрестного иммунитета таких родственных заболеваний как туберкулез и проказа. Авторы с позиций математического моделирования объясняют факт вытеснения проказы туберкулезом в Европе в промежутке от XI-XIII века, когда проказа была широко распространена в Европе и до эпидемии туберкулеза XVII-XVIII веков. Для этого используется составная математическая модель, построенная на основе модели распространения туберкулеза, ранее предложенной С.Блоуэр с соавторами в работе [23] (в данном обзоре она фигурирует как “упрощенная” модель, см. раздел 4.1), и модели распространения проказы, по-видимому, позаимствованной из работ [27, 28]. Принцип объединения моделей состоит в разделении моделируемой популяции на $n * t$ групп, каждая из которых соответствует одной из n групп первой модели и одной из t групп второй модели. Таким образом, обозначая группы модели распространения туберкулеза как S, L и T (рис. 4.1), а группы модели распространения проказы – как X (неинфицированные), W (инфицированные возбудителем проказы), P (больные туберкулоидным типом проказы) и M (больные лепроматозным типом проказы) (рис. 4.4), авторы получили модель, схема которой представлена на рис. 4.5.

Основным выводом, полученным по результатам моделирования, является то, что вытеснение проказы туберкулезом было возможно в случае, если эпидемия проказы

²² \mathcal{X} является произвольно задаваемым числом

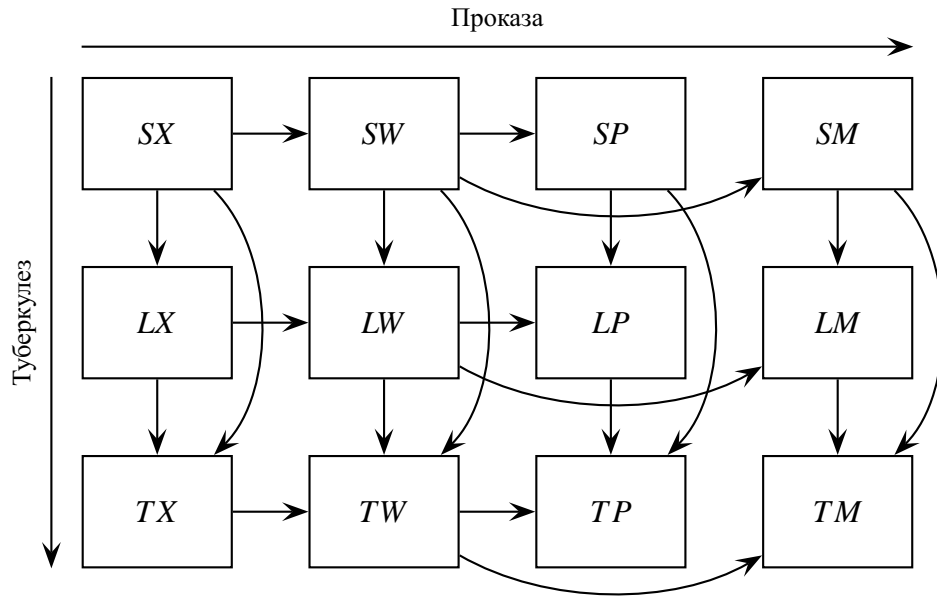


Рис. 4.5. Схема модели совместного распространения туберкулеза и проказы [26]. Поток рождаемости (входящий в группу SX) и потоки смертности (для всех групп) не показаны.

была достаточно слабой (что выражалось в сравнительно низком значении базовой скорости репродукции для проказы).

4.4. Анализ чувствительности модели, не учитывающей лечение

Статья Т.С.Порко и С.М.Блоуэр 1998-го года [29] посвящена количественному исследованию “подробной” модели распространения туберкулеза, построенной в более ранней работе [23] (см. раздел 4.1). Значения параметров модели заимствуются из той же базовой работы. Предметом исследования являются чувствительность решений к вариации параметров модели, а также устойчивость равновесного состояния модели при отсутствии инфекции.

Одним из главных практических результатов этой статьи является выявление параметров, наиболее сильным образом влияющих на такие значимые характеристики эпидемиологического процесса как количество инфицируемых в единицу времени и распространенность болезни: параметры Π , p , μ_T и $\beta\Pi/\mu$ (обозначения см. табл. 4.2 на стр. 221) имеют наибольшее влияние на количество инфицируемых, а параметры p , δ , μ_T и $\beta\Pi/\mu$ – на распространенность болезни.

4.5. Анализ модели, учитывающей лечение и лекарственную устойчивость

В следующей работе группы С.Блоуэр, опубликованной в 1998 году [30], производится подробный анализ математической модели, отражающей эффекты лечения и лекарственной устойчивости [25] (см. раздел 4.2). В начале статьи описываются отличия используемой модели от моделей без учета лечения и лекарственной устойчивости, а также приводятся некоторые биологические предпосылки, побудившие авторов модели сконструировать ее именно таким образом.

Аналитическое исследование взаимодействия субэпидемий лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза опирается на явные формулы для

эффективной скорости репродукции для этих двух типов патогена (R_S и R_R соответственно):

$$R_S = \left(\frac{\beta_S \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\gamma + \mu + \mu_T} \right) \left(p + \frac{(1-p)\delta}{\sigma + \delta + \mu} \right), \quad (4.34)$$

$$R_R = \left(\frac{\beta_R \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{g_R \gamma + \mu + \mu_T} \right) \left(p + \frac{(1-p)\delta}{\delta + \mu} \right). \quad (4.35)$$

При $R_S < 1$ и $R_R < 1$ конечным (стационарным) состоянием модели является полная элиминация возбудителя туберкулеза; при $1 < R_S < R_R$ в равновесном состоянии циркулирует только лекарственно-устойчивый туберкулез; а при $1 < R_R < R_S$ обе формы туберкулеза сосуществуют в конечном равновесном состоянии модели.

Оставшаяся часть статьи посвящена численному моделированию различных стратегий борьбы с туберкулезом в рамках рассматриваемой математической модели. Наборы значений параметров, используемые в работе [30] для описания “хороших” и “плохих” стратегий, приведены в табл. 4.3. Сравнения результатов с реальными данными в [30] не производилось.

4.6. Прогнозирование эффективности противотуберкулезных программ, экзогенное суперинфицирование, задержка выявления

Последняя из опубликованных группой Блоуэр в 1998 году работ [31] посвящена трем основным вопросам. В первой ее части приводится подробное описание ранее разработанной математической модели распространения туберкулеза с учетом воздействия противотуберкулезных программ и лекарственной устойчивости [25] (см. раздел 4.2), анализируется равновесное состояние этой модели и рассматриваются методы прогнозирования эффективности противотуберкулезных программ в рамках этой модели (при помощи вычисления базовых скоростей репродукции инфекции при условии воздействия противотуберкулезных мероприятий). Параметры модели, использованные для моделирования населения условной развивающейся страны, представлены в табл. 4.4.

Во второй части статьи изучается роль экзогенного суперинфицирования в развитии эпидемического процесса. В предыдущих работах группы С.Блоуэр возможность экзогенной суперинфекции не учитывалась, а поэтому для этого исследования была предложена видоизмененная математическая модель. Основой новой модели служит описанная в [25] модель эпидемиологического процесса без учета лекарственной устойчивости (см. раздел 4.2). Модификация сводится к исключению механизма химиопрофилактики ($\sigma = 0$), что делает ненужной группу P , и добавлению потока заболевших в результате экзогенного суперинфицирования. Этот поток направлен из группы L в группу T и численно равен $pm\beta TL$, где параметр m ($0 \leq m \leq 1$) задает относительную степень защиты от суперинфицирования, предоставляемую латентной инфекцией. Таким образом, уравнения модели записываются как:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta TS - \mu S, \quad (4.36)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1-p)\beta TS - (\delta + \mu + pm\beta T)L, \quad (4.37)$$

$$\frac{dT}{dt} = p\beta TS + (\delta + pm\beta T)L - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \quad (4.38)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma T - \mu C. \quad (4.39)$$

Таблица 4.3. Параметры, используемые в [30] для моделирования различных стратегий борьбы с туберкулезом.

Универсальные параметры

П, чел/год	β_S	b	$1/\mu$, лет	p	δ , 1/год	μ_T , 1/год
10000	0.000005714	0.8	70	0.05	0.00256	0.139

Параметры стратегий

Стратегия	Кумулятивная доля пролеченных	r	g_R
Очень хорошая	95%	5%	0.7
Хорошая-1	70%	5%	0.7
Хорошая-2	95%	50%	0.7
Хорошая-3	70%	50%	0.7
Плохая-3	50%	25%	0
Плохая-2	10%	25%	0
Плохая-1	50%	90%	0
Очень плохая	10%	90%	0

Таблица 4.4. Параметры, используемые в [31] для моделирования условной развивающейся страны.

П, чел/год	β	$1/\mu$, лет	p	δ , 1/год	μ_T , 1/год
2200	0.0001	45.5	0.05	0.00256	0.139

Таблица 4.5. Параметры, используемые в [31] в модели с учетом суперинфекции.

П, чел/год	β	$1/\mu$, лет	p	δ , 1/год	μ_T , 1/год
1333.33	0.00007	75	0.05	0.0026	0.1386
f_F	f_S	ρ	m	F_T , доля пролеченных	
0.7	0.85	0.05	0...0.5	0.7	

Авторы особо отмечают, что введение экзогенной суперинфекции в модель не меняет значений параметров R_0 и R , но заметно изменяет равновесное состояние при $R_0 > 1$. Кроме того, возможность экзогенного суперинфицирования облегчает уничтожение туберкулеза при помощи лечения, так как ускоряет процесс “вычерпывания” резервуара латентной инфекции.

Однако численные эксперименты, судя по набору параметров, приведенному в подписях к графикам, проводились не с моделью, задаваемой уравнениями (4.36)-(4.39), а с некоторой более сложной моделью, являющейся модификацией “подробной” модели из работы [23] (см. раздел 4.1). Все они указаны в таблице 4.5. Основной вывод, сделанный авторами по результатам численного моделирования, заключается в том, что экзогенное суперинфицирование может играть серьезную роль в распространении туберкулезной инфекции в популяциях с высокой долей латентно инфицированных индивидов, но в популяциях с малым уровнем инфицированности ее вклад мал.

В третьей части статьи [31] авторы предлагают еще одну модификацию математической модели, более правдоподобным образом отражающую задержку выявления больного. В предшествующих моделях все механизмы выявления и лечения носили экспоненциальный характер ($dT/dt = -\gamma T - (\mu + \mu_T)T + \dots$) и среднее время пребывания индивида в группе равнялось обратной константе скорости покидания группы ($t_{cp} = 1/(\gamma + \mu + \mu_T)$). Константа скорости выявления и лечения γ определялась через кумулятивную долю излеченных $F_T = \gamma/(\gamma + \mu + \mu_T)$, что при $F_T \rightarrow 1$ давало $\gamma \rightarrow \infty$ и $t_{cp} \rightarrow 0$. В реальности же даже при $F_T = 1$ (то есть излечении 100% больных) существует некоторый интервал времени от момента развития заболевания до выявления и начала лечения, в течение которого индивид инфекционен. Для моделирования такого эффекта С.Блоуэр с соавторами предложила разделить группу больных T на две: группу $T^{(0)}$, состоящую из недавно заболевших и еще не доступных для лечения индивидов, и группу $T^{(1)}$, состоящую из лечимых индивидов ($T = T^{(0)} + T^{(1)}$). Промежуток времени, на протяжении которого недавно заболевшие индивиды недоступны для лечения, обозначен как τ . Дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом (4.40)-(4.42) задают динамику групп $T^{(0)}$ и $T^{(1)}$:

$$\frac{T^{(0)}}{dt} = I(t) - (\mu + \mu_T)T^{(0)}(t) - e^{-(\mu + \mu_T)\tau}I(t - \tau), \quad (4.40)$$

$$\frac{T^{(1)}}{dt} = e^{-(\mu + \mu_T)\tau}I(t - \tau) - (\mu + \mu_T + \phi)T^{(1)}(t), \quad (4.41)$$

$$I(t) = p\beta S(T^{(0)}(t) + T^{(1)}(t)) + \delta L(t). \quad (4.42)$$

Эффективная скорость репродукции инфекции для модели с учетом задержки лечения вычисляется как:

$$R = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu}\right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} - \frac{e^{-(\mu + \mu_T)\tau}}{\mu + \mu_T} + \frac{e^{-(\mu + \mu_T)\tau}}{\gamma + \mu + \mu_T}\right) \left(p + \frac{(1-p)\delta}{\sigma + \delta + \mu}\right). \quad (4.43)$$

Авторы подчеркивают, что успех противотуберкулезной программы (измеряемый при помощи R) зависит не только от доли излеченных F_T , но и от задержки лечения τ , что следует учитывать при планировании таких программ.

4.7. Лечение туберкулезной инфекции

Статья [32] была подана в печать в 1999 году, но опубликована только в 2001. В ней Элад Цив (Elad Ziv) с соавторами проводят более подробный анализ стратегий химио-

Таблица 4.6. Параметры модели, используемые в [32].

П, чел/год	β	$1/\mu$, лет	p	δ_s , 1/год	μ_T , 1/год	δ_f , 1/год
200000	0.000007	50	0.05	0.00256	0.139	1.5

профилактики инфицированных индивидов. Отправной точкой для исследования является тот факт, что быстрое прогрессирование болезни, описывавшееся в моделях группы С.Блоуэр мгновенным переходом из группы неинфицированных индивидов (S) в группу больных (T), в реальности является повышенным риском развития болезни в первые несколько лет после инфицирования. Для отражения этого факта авторы данной статьи модифицировали модель распространения и лечения туберкулеза без учета лекарственной устойчивости [25] (см. раздел 4.2), путем разделения группы носителей латентной инфекции (L) на группу недавно инфицированных и имеющих высокий риск развития болезни (L_f) и группу давно инфицированных индивидов, имеющих низкий риск развития болезни (L_s). Индивиды в группах L_f и L_s получают химиопрофилактику, эффект которой описывается константами скорости σ_f и σ_s соответственно. Константа скорости спонтанного покидания группы L_f обозначается как δ_f и ее значение подбирается так, чтобы 95% индивидов покидало группу L_f в течение 2 лет. Индивид, покинувший группу L_f не в результате смерти, с вероятностью p развивает болезнь (быстрое прогрессирование) и с вероятностью $(1 - p)$ переходит в группу давно инфицированных индивидов L_s . Динамика численностей модельных групп задается уравнениями (4.44)-(4.47)²³:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta ST - \mu S, \quad (4.44)$$

$$\frac{dL_f}{dt} = \beta ST - (\mu + \delta_f + \sigma_f)L_f, \quad (4.45)$$

$$\frac{dL_s}{dt} = (1 - p)\delta_f L_f - (\mu + \delta_s + \sigma_s)L_s, \quad (4.46)$$

$$\frac{dT}{dt} = p\delta_f L_f + \delta_s L_s - (\mu + \mu_T + \gamma)T. \quad (4.47)$$

Эффективная скорость репродукции инфекции для такой модели определяется выражением:

$$R = \left(\frac{\beta \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T + \gamma} \right) \left[\frac{p\delta_f}{\mu + \delta_f + \sigma_f} + \frac{(1 - p)\delta_f \delta_s}{(\mu + \delta_f + \sigma_f)(\mu + \delta_s + \sigma_s)} \right].$$

Используемые параметры модели преимущественно позаимствованы из предшествующей работы [23] (табл. 4.6). Никакого сравнения с реальными данными не проводилось. Численные эксперименты с вышеописанной моделью показали, что химиопрофилактика недавно инфицированных больных намного эффективней химиопрофилактики давно инфицированных и что программа по поиску и химиопрофилактике контактов заразных больных (которые с большой вероятностью являются недавно инфицированными) может внести заметный вклад в снижение заболеваемости туберкулезом и тем самым облегчить его уничтожение при помощи лечения индивидов с активной болезнью.

²³В статье [32] уравнение для группы больных выглядит как $dT/dt = p\beta ST + \delta_s L_s - (\mu + \mu_T + \gamma)T$, что соответствует стандартной подмодели быстрого прогрессирования болезни после инфицирования. Для соответствия описанию модели и схеме на иллюстрации [32] член $p\beta ST$ заменен на $p\delta_f L_f$.

4.8. Воздействие вакцинации

Две статьи, вышедшие в 2000 и 2004 году в соавторстве с С.Блоуэр [33, 34] и опирающиеся на ранее созданные модели, посвящены изучению воздействия противотуберкулезных вакцин на распространение туберкулеза и эффективность противотуберкулезных программ. В этих статьях используются, по сути, одинаковые модели, отличающиеся лишь уровнем формализма. В каждой из статей описаны две математические модели: первая из них служит для моделирования программы вакцинации неинфицированных индивидов, а вторая – для моделирования программы вакцинации носителей латентной инфекции. В качестве основы для построения математических моделей используется модель распространения и лечения туберкулеза без учета лекарственной устойчивости [25] (см. раздел 4.2).

Считается, что вакцина, используемая для вакцинации неинфицированных индивидов, предоставляет некоторую степень защиты как от инфицирования, так и от развития болезни. Поступающие в моделируемую популяцию (со скоростью Π) (рождающиеся) индивиды вакцинируются с вероятностью c . Константа c является произведением покрытия программы вакцинации на вероятность того, что вакцина индуцирует именную защиту. В зависимости от результата вакцинации индивиды пополняют либо группу невакцинированных чувствительных индивидов (S), либо группу вакцинированных чувствительных индивидов (S_v). Вакцинированные индивиды имеют более низкий риск инфицирования (в $1/\varepsilon_1$ раз) и более низкий риск быстрого прогрессирования болезни после инфицирования (в $1/\varepsilon_2$ раз). В силу естественного ослабления действия вакцины вакцинированные индивиды со удельной скоростью ω переходят в группу S . Носители латентной инфекции также делятся на группу вакцинированных (L_v) и невакцинированных (L). Защитное действие вакцины в группе L_v проявляется как снижение скорости эндогенной активации инфекции в $1/\varepsilon_3$ раз. Индивиды из группы L_v теряют защиту с той же удельной скоростью ω , что и индивиды из группы S_v . Группы больных (T) и излеченных (R) на подгруппы по признаку вакцинированности не делятся. Еще одним отличием от “базовой” модели, описанной в [25], является учет возможности экзогенной суперинфекции (удельный риск экзогенного суперинфицирования равен $pm\beta T$). Уравнения модели таковы²⁴:

$$\frac{dS}{dt} = (1 - c)\Pi - \beta ST - \mu S + \omega S_v, \quad (4.48)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = c\Pi - \varepsilon_1\beta S_v T - (\mu + \omega)S_v, \quad (4.49)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta ST - (\delta + \mu + pm\beta T)L + \omega L_v, \quad (4.50)$$

$$\frac{dL_v}{dt} = (1 - \varepsilon_2 p)\varepsilon_1\beta S_v T - (\varepsilon_3\delta + \mu + pm\beta T + \omega)L_v, \quad (4.51)$$

$$\frac{dT}{dt} = p\beta ST + \varepsilon_1\varepsilon_2 p\beta S_v T + \delta L + \varepsilon_3\delta L_v + pm\beta T(L + L_v) - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \quad (4.52)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma T - \mu R. \quad (4.53)$$

Для моделирования воздействия вакцины, применяющейся для вакцинации носителей латентной инфекции, вместо одной группы L исходной модели вводятся три подгруппы: невакцинированные носители латентной инфекции (L), вакцинированные носи-

²⁴Исправлены замеченные в тексте статьи [34] опечатки: в (4.48) $\varepsilon_1\beta ST$ заменено на $\varepsilon_1\beta S_v T$, в (4.50) $(1 - p)\beta S_v T$ заменено на $(1 - p)\beta ST$, в (4.51) $(1 - \varepsilon_2 p)\varepsilon_1\beta ST$ заменено на $(1 - \varepsilon_2 p)\varepsilon_1\beta S_v T$, в (4.52) ωL заменено на δL и $\varepsilon_3\omega L_v$ заменено на $\varepsilon_3\delta L_v$.

тели латентной инфекции (L_v) и вакцинированные носители латентной инфекции, потерявшие иммунитет в силу естественного ослабления действия вакцины (L_w). Группы чувствительных (S), больных (T) и излеченных (R) на подгруппы по признаку вакцинированности не делятся. Защитный эффект вакцинации выражается в снижении скорости эндогенной активации в $1/\varepsilon$ раз для индивидов из группы L_v . Удельная скорость вакцинирования задается константой σ , удельная скорость потери иммунитета у вакцинированных – константой ω . Прочие обозначения совпадают с использованными в предыдущей модели. Динамика численности модельной популяции описывается уравнениями (4.54)- (4.59)²⁵:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta ST - \mu S, \quad (4.54)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta ST - (\delta + \mu + pm\beta T + \sigma)L, \quad (4.55)$$

$$\frac{dL_v}{dt} = \sigma L - (\varepsilon\delta + \mu + pm\beta T + \omega)L_v, \quad (4.56)$$

$$\frac{dL_w}{dt} = \omega L_v - (\delta + \mu + pm\beta T)L_w, \quad (4.57)$$

$$\frac{dT}{dt} = p\beta ST + \delta(L + L_w) + \varepsilon\delta L_v + pm\beta T(L + L_v + L_w) - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \quad (4.58)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma T - \mu R. \quad (4.59)$$

Ни в одной из рассматриваемых статей не приводятся использовавшиеся наборы значений параметров. Основной вывод, который был сделан по результатам численного моделирования, состоит в том, что вакцины, применяемые для профилактики инфицированных пациентов, дают больший немедленный эффект в терминах снижения кумулятивной заболеваемости, но при продолжительном использовании обоих видов вакцин их эффективность сравнивается. Однако в терминах снижения уровня инфицированности популяции вакцинация неинфицированных индивидов, дает в два раза больший эффект, чем вакцинация уже инфицированных.

4.9. Взаимодействие туберкулеза с СПИД

В работе [35] Трэвис Порко (Travis Porco) в соавторстве с Питером Смоллом (Peter Small) и Салли Блоуэр построил и исследовал модель воздействия эпидемии ВИЧ/СПИД на процесс распространения туберкулеза. В качестве инструмента исследования применялась составная математическая модель, принцип построения которой аналогичен использованному при построении модели взаимодействия эпидемий туберкулеза и проказы [26] (см. раздел 4.3). Исходная модель ВИЧ/СПИД описывала последовательные переходы из одного состояния в следующее: индивид может быть или неинфицированным ВИЧ (нижний индекс “0”), или иметь одну из четырех стадий СПИД по классификации ВОЗ (I, II, III, IV) (нижние индексы “1”-“4” соответственно). Инфицирование ВИЧ (переход “0”→“1”) осуществляется с удельной скоростью λ_{HIV} , прогрессирование СПИД – с удельными скоростями χ_i , $i = 1 \dots 3$, индивиды на IV-й стадии СПИД подвержены дополнительной смертности μ_A . Исходная модель распространения туберкулеза заметно отличается от использованных ранее в работах группы С.Блоуэр: неинфицированные индивиды (группа S) инфицируются с удельной скоростью λ ($\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} T_j$) и

²⁵Исправлены замеченные в тексте статьи [34] опечатки: в (4.54) $(1 - c)\Pi$ заменено на Π , в (4.56) $(\delta + \mu + pm\beta T + \sigma)L$ заменено на $(\delta + \mu + pm\beta T + \sigma)L_v$, в (4.58) $\omega(L + L_w)$ заменено на $\delta(L + L_w)$ и $\varepsilon_3\omega L_v$ заменено на $\varepsilon\delta L_v$.

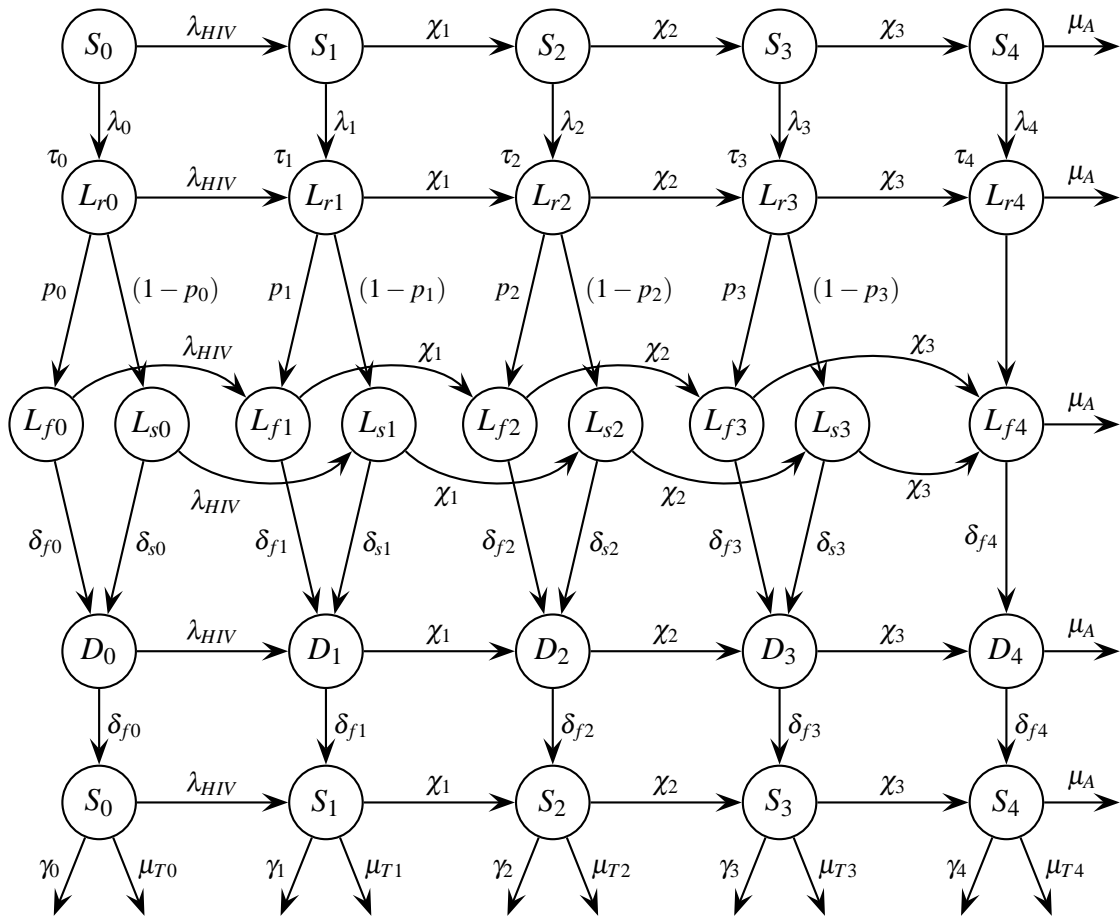


Рис. 4.6. Схема модели коэпидемии туберкулеза и ВИЧ/СПИД [35]. Потoki рождаемости и фоновой смертности, действующей на все группы, не показаны.

переходят в группу недавно инфицированных L_r , проведя в которой время τ , с вероятностью p переходит в группу быстро развивающихся болезнь L_f или с вероятностью $(1 - p)$ – в группу носителей латентной инфекции L_s (для больных СПИДом IV стадии принимается $p = 1$, т.е. группа L_{s4} исключается из модели); индивиды из групп L_f и L_s развивают стадию инфицирования, предшествующую болезни (D), с удельными скоростями δ_f и δ_s соответственно ($\delta_f \gg \delta_s$); находящиеся в группе D с удельной скоростью δ_f ²⁶ переходят в группу больных T , являющихся распространителями инфекции; больные индивиды проходят успешное лечение с удельной скоростью γ или умирают от причин, связанных с туберкулезом, с удельной скоростью μ_T . Кроме того, индивиды из всех групп подвержены смерти от причин, не связанных с туберкулезом, с удельной скоростью μ . Схема гибридной модели представлена на рис. 4.6. Ее динамика задавалась не системой дифференциальных уравнений, а набором вероятностей дискретных событий перехода индивидов из группы в группу и вычислялась при помощи симуляции популяции дискретных индивидов методами Монте-Карло. Такой подход позволяет дополнительно оценить стохастические эффекты, влияющие на распространение патогенов.

Выбор параметров для модели осуществлялся на основе литературных данных и отдельных “медицинских” наблюдений. Никакой привязки к реальным данным не про-

²⁶Это не опечатка: там точно та же δ_f .

Таблица 4.7. Некоторые параметры модели [35]. Столбец “ВИЧ -” соответствует ВИЧ-неинфицированным индивидам, столбцы “ВИЧ-I”–“ВИЧ-IV” – соответствующей стадии ВИЧ-инфекции.

Параметр	ВИЧ -	ВИЧ-I	ВИЧ-II	ВИЧ-III	ВИЧ-IV
δ_s , 1/мес	0.0002133	0.0002133	0.0009	0.04167	2.0
p	5-10%	5-10%	20%	80%	100%
τ , мес	3	3	3	2	?
$1/\delta_f$, мес	6	6	6	4	2
μ_T , 1/мес	0.0116	0.0116	0.0231	0.4	1
λ	a	a	a	a	a

Примечание: a – данный показатель вычисляется из предположения, что один больной (инфекционный) индивид за год порождает 7 новых случаев инфекции.

изводилось. В тексте статьи указаны величины только нескольких параметров; все они приведены в табл. 4.7.

Результаты численного моделирования показывают, что, с одной стороны, воздействие ВИЧ/СПИД может как минимум удвоить силу вспышек туберкулеза, и, с другой стороны, что на эпидемию туберкулеза в странах с высокой распространенностью ВИЧ/СПИД можно воздействовать, сдерживая или снижая распространенность ВИЧ/СПИД.

4.10. Множественная лекарственная устойчивость

Последняя из рассматриваемых работ группы С.Блоуэр [36] посвящена анализу сценариев возникновения так называемых “горячих зон” (“hot zones”) множественной лекарственной устойчивости, определяемых как области, в которых либо распространенность²⁷, либо заболеваемость МЛЮ ТБ превышает 5%.

В более ранних работах [25, 30, 31] (см. разделы 4.2, 4.5, 4.6) при моделировании лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза рассматривалось совместное распространение только двух штаммов: чувствительного и абстрактного устойчивого. В реальной же практике в силу применения широкого спектра противотуберкулезных препаратов возможно возникновения большого разнообразия штаммов, устойчивых к части препаратов и чувствительных к остальным. В данной статье различаются четыре типа штаммов МБТ:

- 1) “дикий” (wild-type pansensitive) – чувствителен ко всем препаратам,
- 2) “устойчивый” (pre-MDR) – устойчив к *одному* из наиболее распространенных препаратов первого ряда (изониазиду, рифампицину, этамбутолу или стрептомицину) *или* к любой их комбинации, не включающей изониазид и рифампицин одновременно,
- 3) “с множественной устойчивостью” (MDR) – устойчив как минимум к изониазиду и рифампицину одновременно,
- 4) “панрезистентный” (post-MDR)²⁸.

²⁷Определение, используемое ВОЗ и IUATLD.

²⁸В тексте статьи точного определения не дано.

Для описания генерации лекарственной устойчивости различных типов в результате работы противотуберкулезных программ и совместного распространения этих четырех штаммов использовалась математическая модель, во многом являющаяся экстенсивным развитием базовой модели, учитывающей лекарственную устойчивость [25] (см. раздел 4.2). Вся популяция делилась на 13 групп:

- Чувствительные (неинфицированные) – S ,
- Инфицированные – L_i , где индекс $i = 1 \dots 4$ определяет номер штамма,
- Больные – T_i ,
- Излеченные – R_i .

Принципиальные отличия схемы модели от базовой состоят в:

- 1) учете возможности развития болезни носителями латентной инфекции в результате экзогенного суперинфицирования (параметр трансмиссивности с учетом защиты, предоставляемой латентной инфекцией, обозначается как β_{ij}^{sup}),
- 2) переходе доли z_i излеченных от болезни, вызванной i -ым штаммом МБТ, в группу неинфицированных (S), а не в группу излеченных (R_i)²⁹.

Уравнения (4.60)-(4.63) задают динамику всех 13 групп ($i = 1 \dots 4, n = 4$):

$$\frac{dS}{dt} = - \left[\sum_{i=1}^n \beta_i T_i + \mu_0 \right] S + \sum_{i=1}^n z_i \gamma_i T_i + J^S, \quad (4.60)$$

$$\frac{dL_i}{dt} = -(\delta_i + \mu_i^L) L_i + (1 - p_i) \beta_i S T_i - \sum_{j=1}^n \beta_{ij}^{sup} L_i T_j + J_i^L, \quad (4.61)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = \delta_i L_i + p_i \beta_i S T_i - (\mu_i^T + \gamma_i) T_i - \sum_{j=1}^n K_{ij} T_j + \sum_{j=1}^n \beta_{ij}^{sup} L_j T_i + J_i^T, \quad (4.62)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma_i (1 - z_i) T_i - \mu_0 R_i. \quad (4.63)$$

Из уравнений нетрудно видеть, что индивиды в группах S и R_i имеют равную смертность μ_0 , а смертности для инфицированных и больных задаются индивидуально для каждого штамма МБТ (μ_i^L и μ_i^T). Параметры трансмиссивности β_i , константы скорости эндогенной активации δ_i и излечения γ_i , а так же вероятность быстрого прогрессирования болезни p_i могут отличаться у разных штаммов. Коэффициент β_{ij}^{sup} , как было сказано выше, задает удельную скорость суперинфицирования индивидов из группы L_i больными из группы T_j (что приводит к развитию заболевания, вызванного j -ым штаммом). Коэффициент K_{ij} задается как

$$K_{ij} = k_{i,i+1} \delta_{i,j} - k_{j,i} \delta_{i,j+1}, \quad K_{n,j} = -k_{j,n} \delta_{n-1,j},$$

где $\delta_{i,j}$ – символ Кронекера, и определяет усиление лекарственной устойчивости в результате неудачного лечения (выраженное в перемещении индивидов из группы T_i в T_{i+1}). Функции J^S , J_i^L , J_i^T и J_i^R задают миграционные притоки в каждую из групп (баланс иммиграции и эмиграции), а также приток молодежи в группу S .

²⁹ Такое допущение соответствует тому, что с вероятностью z_i излечение приводит к освобождению организма от МБТ

Значения параметров, использованные при численных расчетах, в данной работе не приведены. Судя по косвенной информации, содержащейся в приложениях к статье, начальные значения численностей модельных групп были получены путем нахождения стационарного состояния модели без учета лечения. Затем в модель вводились члены, соответствующие тем или иным программам лечения туберкулеза и производилось численное интегрирование уравнений. Косвенное сравнение с реальными данными производилось только по такому параметру, как соотношение устойчивости хотя бы к одному антибиотику и множественной устойчивости у недавно заболевших больных (за 2003 год).

Результатом численного моделирования и аналитического вычисления эффективной скорости репродукции для всех 4 штаммов является подтверждение того “экспериментального” факта, что сравнительно эффективные противотуберкулезные программы, в долгосрочной перспективе способные полностью уничтожить “дикий” штамм МБТ, зачастую приводят к появлению “горячих зон” лекарственной устойчивости. Отсюда авторы делают вывод, что в цели ВОЗ по борьбе с туберкулезом должны быть включены не только минимальные доли обнаружения и излечения бактериовыделителей, но и максимально допустимые вероятности развития и усиления лекарственной устойчивости.

Кроме того, в приложении к статье рассматривается ряд вопросов, связанных с общими принципами математического моделирования распространения туберкулеза:

1) Различные способы описания процесса инфицирования:

Авторы довольно подробно исследуют различие между моделью глобального перемешивания (mass action model, $\lambda = \beta T$) и моделью прямого взаимодействия (effective contact rate model, $\lambda = \beta T/N$). Основным выводом является то, что при примерно постоянной численности населения обе модели дают сходные результаты, но модель глобального перемешивания предпочтительнее, т.к. учитывает эффект усиления передачи инфекции при повышении скученности населения³⁰. В качестве более точной модели предлагается использовать зависимость вида $\lambda = \beta(\rho_N)T$, где параметр трансмиссивности β зависит от плотности населения.

2) Уместность использования базовой скорости репродукции инфекции R_0 в качестве критерия для прогноза развития ситуации:

а) Влияние суперинфицирования:

В ряде работ (см., к примеру, [37], раздел 6.4) показано, что учет механизма суперинфекции может привести к возникновению так называемых субкритических бифуркаций, то есть существованию при $R_0 < 1$ положений равновесия системы, отличных от полностью неинфицированного. Такое явление не позволяет использовать условие $R_0 < 1$ как признак того, что при достаточно долгом поддержании существующих условий распространения инфекции произойдет ее уничтожение. Однако Блоуэр и Чоу замечают, что субкритические бифуркации обычно могут возникать только при весьма нереалистичных параметрах подмодели суперинфицирования, а поэтому в случае реальных расчетов этим можно пренебречь.

³⁰При этом, однако, авторы теряют из виду то, что при “экстенсивном” увеличении популяции (к примеру, рассмотрении большего региона) эффективная заразность отдельного индивида в модели глобального перемешивания увеличивается пропорционально численности популяции, хотя степень ее скученности не изменяется.

б) Влияние иммиграции и эмиграции:

Наличие притока инфицированных индивидов в модельную популяцию, очевидно, приводит к возможности существования равновесного эндемического состояния (т.е. отличного от полностью неинфицированного) даже при полном отсутствии передачи инфекции. Это также ограничивает возможность использования показателя R_0 для долгосрочного (строго говоря, асимптотического) прогноза развития ситуации. Однако при моделировании “горячих зон” распространения МЛУ-ТБ, обычно характеризующихся высокими уровнями распространенности инфекции, приток инфицированных индивидов не играет существенной роли, а поэтому в расчетах был принят равным нулю. Это дало возможность использовать показатель R_0 в рамках данной модели.

5. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Важной вехой в уточнении количественных оценок характера течения туберкулезной болезни (а, следовательно, и процесса распространения туберкулеза) является подход, заложенный в работах Яна Сазерленда (Ian Sutherland) с соавторами ([39, 40]³¹ и др.), и развитый в работах Эмилии Винники (Emilia Vynnycky) и Пола Файна (Paul E. M. Fine) с соавторами [41, 42, 43, 44, 45].

5.1. Анализ данных по Голландии

В работах Я.Сазерленда с соавторами 1972 и 1982 годов [39, 40] (опирающихся на идеи Дж.Холма (J. Holm) [46]) предложен новый подход к оценке ключевых параметров протекания туберкулезной инфекции и болезни. Его суть состоит в одновременной оценке годовых вероятностей развития болезни в результате инфицирования и суперинфицирования по реальным популяционным продольно-поперечным данным о годовом риске инфицирования/суперинфицирования и заболеваемости за достаточно большой промежуток времени (несколько десятилетий и более). Этот подход радикально отличается от “медицинских” продольных наблюдений за сравнительно небольшой группой индивидов – в данном случае наблюдение косвенным образом ведется за всей популяцией.

Для проведения такого исследования в популяции выделяются три группы:

- недавно инфицированные индивиды (менее 5 лет назад),
- давно инфицированные индивиды (более 5 лет назад),
- недавно суперинфицированные индивиды (менее 5 лет назад), в момент суперинфицирования находившиеся в группе давно инфицированных.

(Суперинфицирование недавно впервые инфицированных индивидов не учитывалось.) Все группы стратифицируются по возрасту индивидов (15 – 19, 20 – 24, ..., 60 – 64, 65 – 69 лет). Приток индивидов в эти группы и скорости переходов между ними оценивалось на основании данных о риске инфицирования и суперинфицирования (считавшегося равным для всех возрастных групп). Приток молодежи в модель, судя по всему, также соответствовал реальным статистическим данным, хотя в статье [40] это прямо не оговорено. Оценки годовых вероятностей развития болезни для индивидов из каждой из трех вышеописанных групп подбирались так, чтобы они давали наилучшее приближение к данным по заболеваемости туберкулезом (с учетом стратификации по возрасту и полу).

В работах [39, 40] такая процедура была произведена для данных по риску инфицирования и заболеваемости туберкулезом в Голландии за 1951-1970 годы (с использованием данных и оценок по риску инфицирования за 1880-1950 годы, представленных на рис. 5.1). Основное различие между двумя статьями – это критерий настройки модели: в первой из них велась минимизация абсолютной невязки, а во второй – относительной.

В [40] качество описания статистических данных математической моделью авторы характеризуют как удовлетворительное. Отметим, что полученные в [40] оценки рисков развития болезни заметно отличаются от общепринятых на данный момент; значения этих оценок представлены в табл. 5.1.

³¹Существуют проблемы библиографического описания статьи [39]: Сазерленд в [40] дает искаженную ссылку на [39] в Bulletin of WHO и указывает в качестве авторов только себя и Švandová. По информации из интернет-каталогов статья с таким же названием и в такой же год вышла в Bulletin of IUAT и первым автором там указывается G.Canetti, а Сазерленд и Švandová были вторым и третьим соавторами.

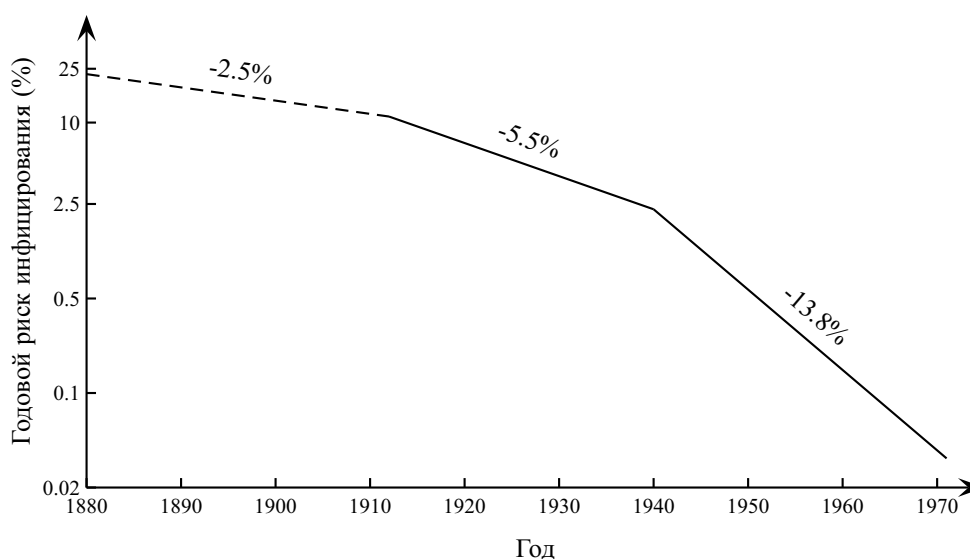


Рис. 5.1. Сила инфекции в Голландии (данные, использовавшиеся в [39, 40]). Надписи на графике означают годовой темп снижения силы инфекции.

Таблица 5.1. Оценки годовых рисков развития болезни в [39, 40].

Параметр	Мужчины	Женщины
Годовой риск развития болезни после недавнего инфицирования (в течение 5 лет)	5.06%	5.85%
Годовой риск развития болезни после суперинфицирования (в течение 5 лет)	1.91%	1.10%
Годовой риск развития болезни после отдаленного инфицирования (более 5 лет назад)	0.0253%	0.0020%
Годовой риск развития инфекционных форм болезни после недавнего инфицирования (в течение 5 лет)	1.39%	1.33%
Годовой риск развития инфекционных форм болезни после суперинфицирования (в течение 5 лет)	1.18%	0.45%
Годовой риск развития инфекционных форм болезни после отдаленного инфицирования (более 5 лет назад)	0.0161%	0.0029%

5.2. Анализ данных по Англии и Уэльсу

В середине 1990-ых годов Эмилией Винники и Полом Файном на основе описанного в предыдущем разделе подхода, предложенного Я.Сазерлендом (и опосредованно Дж.Холмом), была построена весьма детализированная математическая модель эпидемического процесса и проведена оценка ее параметров на основании реальных данных.

Первой публикацией этой модели, по-видимому, была диссертационная работа Э.Винники [41], но данная работа труднодоступна. В научном журнале эта модель впервые опубликована в 1997 году [42]. В этой работе произведена оценка многих параметров модели для данных по Англии и Уэльсу и оценены вклады различных механизмов развития болезни в общую заболеваемость. В статье [47] произведены ретроспективные оценки годового риска инфицирования в Англии и Уэльсе в период с 1880 по 1990 год, используемые в [42], а в публикации [43] данная математическая модель и ранее полученные оценки ее параметров используются для вычисления таких величин как пожизненный (кумулятивный) риск развития болезни (lifetime risk), инкубационный период и время воспроизводства инфекции (serial interval).

Статьи 2001-го и 2003-го годов [44, 45], написанные в соавторстве с рядом голландских ученых, посвящены исследованию механизмов передачи туберкулеза на основе данных по типированию микобактериальной ДНК с использованием аналогичной модели распространения туберкулеза.

5.2.1. Базовый анализ данных

В основе модели Винники и Файна [42] лежит такое же представление о механизмах развития болезни, какое было предложено Сазерлендом с соавторами [40], (раздел 5.1):

- “первичный туберкулез” - может развиваться после первичного инфицирования индивида, произошедшего менее 5 лет назад)³²,
- “эндогенный туберкулез” (может развиваться у индивида, инфицированного более 5 лет назад),
- “экзогенный туберкулез” (может развиваться в течение 5 лет после суперинфицирования индивида, впервые инфицированного более 5 лет назад).

Однако, в отличие от работ Сазерленда, Винники и Файн рассматривают не только процесс развития болезни у недавно инфицированных, давно инфицированных и суперинфицированных индивидов, а целостную модель всего эпидемического процесса, описывающую динамику следующих групп: чувствительных, иммунных, инфицированных, суперинфицированных и больных. Особенностью модели является то, что в ней сила инфекции является заданной функцией времени, а не зависит от численности групп больных³³.

Группы, на которые разделена моделируемая популяция, описаны в табл. 5.2. Схема переходов индивидов между группами представлена на рис. 5.2. Скорости изменения

³²Винники и Файн вслед за Холмом (J.Holm) [46] и Сазерлендом [40] называют “первичным” любое заболевание, развившееся в первые 5 лет после первичного инфицирования, хотя в русскоязычной медицинской литературе первичным туберкулезом называют только определенные типы течения туберкулезной болезни, развивающиеся, как полагают, вскоре после первичного инфицирования и имеющие определенные морфологические отличия от остальных (“вторичных”) форм туберкулеза.

³³Что естественно при наличии таких данных и неоднозначности с описанием процесса инфицирования. С другой стороны, возникает проблема прогнозирования на большие интервалы времени, куда уже невозможно экстраполировать существующие тренды силы инфекции.

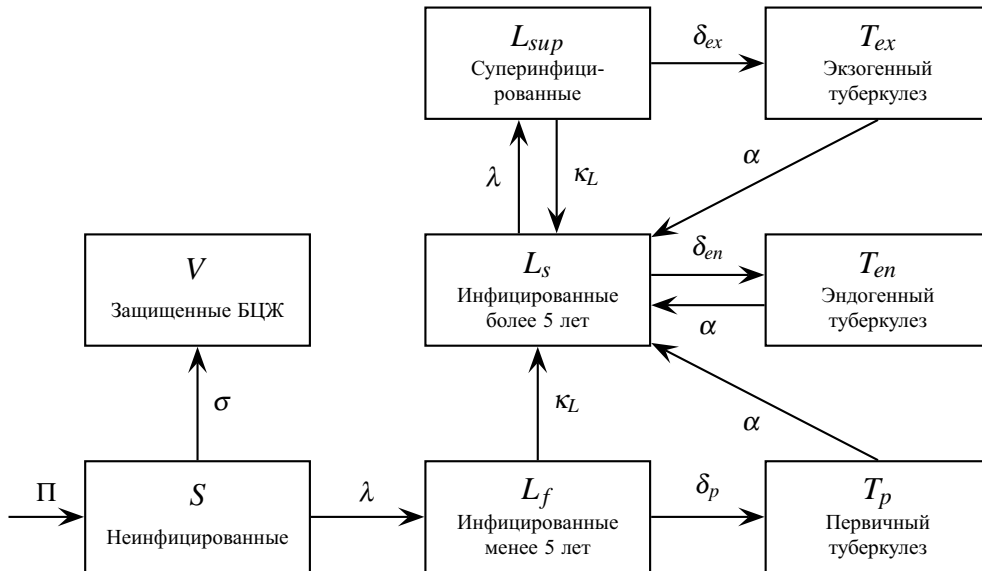


Рис. 5.2. Схема модели [42]. Потоки смертности не показаны.

численностей групп определяются уравнениями (5.1)-(5.11) (описание параметров см. в табл. 5.3):

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right) S(a,t) = -(\lambda(t) + \sigma(a,t) + \mu(a,t))S(a,t), \tag{5.1}$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right) V(a,t) = \sigma(a,t)S(a,t) - \mu(a,t)V(a,t), \tag{5.2}$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) L_f(a,t,s) = & -(\delta_p(a-s,s) + \mu(a,t) + \\ & + \kappa_L(s))L_f(a,t,s) \quad (0 < s \leq 5), \end{aligned} \tag{5.3}$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) T_p(a,t,s) = & \int_0^5 \delta_p(a-u,u)L_f(a,t,u)du - (\mu_p(t,s)f(a) + \\ & + \mu(a,t)(1-f(a)) + \alpha(a,t,s))T_p(a,t,s), \end{aligned} \tag{5.4}$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right) L_s(a,t) = & (L_f(a,t,5) + L_{sup}(a,t,5))\kappa_L(5) + \\ & + \alpha(a,t,2)(T_p(a,t,2) + T_{en}(a,t,2) + \\ & + T_{ex}(a,t,2)) - (\lambda(t) + \delta_{en}(a) + \mu(a,t))L_s(a,t), \end{aligned} \tag{5.5}$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) L_{sup}(a,t,s) = & -(\delta_{ex}(a-s,s) + \mu(a,t) + \\ & + \kappa_L(s))L_{sup}(a,t,s) \quad (0 < s \leq 5), \end{aligned} \tag{5.6}$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) T_{ex}(a,t,s) = & \int_0^5 \delta_{ex}(a-u,u)L_{sup}(a,t,u)du - \\ & + (\mu_p(t,s)f(a) + \mu(a,t)(1-f(a)) + \\ & + \alpha(a,t,s))T_{ex}(a,t,s), \end{aligned} \tag{5.7}$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) T_{en}(a, t, s) = \delta_{en}(a)L_s(a, t) - (\alpha(a, t, s) + \mu_p(t, s)f(a) + \mu(a, t)(1 - f(a)))T_{en}(a, t, s), \quad (5.8)$$

$$S(0, t) = \Pi(t), \quad (5.9)$$

$$L_f(a, t, 0) = \lambda(t)S(a, t), \quad (5.10)$$

$$L_{sup}(a, t, 0) = \lambda(t)L_s(a, t). \quad (5.11)$$

К характерным структурным чертам модели Винники и Файна следует отнести:

- вышеописанное различие трех типов туберкулезной болезни: “первичного”, “эндогенного” и “экзогенного” туберкулеза,
- различие недавно инфицированных, давно инфицированных и суперинфицированных индивидов,
- учет возрастной структуры населения и зависимости течения туберкулезной инфекции и болезни от возраста индивида;
- вычисление силы инфекции $\lambda(t)$ из внешних/экспериментальных данных,
- явный учет воздействия программы вакцинации.

Важнейшей и содержащей наибольшую научную новизну частью работы Винники и Файна является процесс оценки параметров модели. Для исключения эффектов, связанных с неоднородностью характера взаимодействия с туберкулезной инфекцией у лиц разных полов и этнических групп, а также эффектов, связанных с различной эпидемиологической значимостью туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза, в работе [42] настройка модели производилась на данные по заболеваемости только туберкулезом органов дыхания среди белых мужчин (white ethnic males), рожденных не ранее 1901 года³⁴. В качестве основных статистических данных использовалась информация о силе инфекции за 1880-1988 годы (оценена в [47]) и информация о заболеваемости за 1953-1988 годы.

Крайне важная особенность рассматриваемой модели заключается в виде зависимости коэффициентов модели от возраста индивида и “возраста инфекции”³⁵. Это дает авторам возможность учесть многие возрастные особенности течения туберкулезной инфекции и болезни, известные из медицинской практики, но не нашедшие отражения в большинстве других моделей. Кроме того, учет таких зависимостей позволяет предположить, что найденные оценки параметров более точны, чем найденные на основании более “грубых” моделей.

Параметры модели можно условно разделить на две группы:

- 1) определяемые напрямую из статистических данных,
- 2) оцениваемые с учетом вида зависимостей от аргументов, наблюдаемого в отдельных продольных исследованиях.

³⁴Возможно, именно из-за этого было бы неразумным считать силу инфекции $\lambda(t)$ пропорциональной количеству бактериальных больных в моделируемой популяции.

³⁵Имеется в виду параметр s .

Таблица 5.2. Переменные модели [42].

Обозначение	Описание
$S(a, t)$	количество неинфицированных индивидов возраста a в момент времени t
$V(a, t)$	количество индивидов, защищенных вакциной БЦЖ, возраста a в момент времени t
$L_f(a, t, s)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , инфицированных время s назад ($s \leq 5$ лет) и еще не развивших болезнь
$T_p(a, t, s)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , находящихся в фазе “первичной” болезни в течение времени s
$L_s(a, t)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , находящихся в стадии латентной инфицированности, то есть инфицированных более 5 лет назад или излечившихся от “первичного” туберкулеза
$L_{sup}(a, t, s)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , суперинфицированных время s назад ($s \leq 5$ лет) и еще не развивших болезнь
$T_{ex}(a, t, s)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , болеющих “экзогенным” туберкулезом в течение s лет
$T_{en}(a, t, s)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , болеющих “эндогенным” туберкулезом в течение s лет

Таблица 5.3. Параметры модели [42].

Обозначение	Описание
$\Pi(t)$	Приток новорожденных в момент времени t
$\lambda(t)$	сила инфекции и реинфекции в момент времени t
$\sigma(a, t)$	доля неинфицированных индивидов возраста a , иммунизированных в момент времени t
$\delta_p(a, s)$	константа скорости развития “первичного” туберкулеза через время s после инфицирования в возрасте a
$\delta_{ex}(a, s)$	константа скорости развития “экзогенного” туберкулеза через время s после суперинфицирования в возрасте a
$\delta_{en}(a)$	константа скорости развития “эндогенного” туберкулеза в возрасте a
$f(a)$	доля больных возраста a , являющихся бактериовыделителями
$\kappa_L(s)$	константа скорости, с которой индивиды, инфицированные или реинфицированные время s назад и не развившие болезнь, переходят в группу латентно инфицированных
$\alpha(a, t, s)$	константа скорости (само)излечения для больных возраста a в момент времени t через s лет после развития болезни
$\mu_p(t, s)$	смертность больных с инфекционными формами туберкулеза в момент времени t через s лет после развития болезни
$\mu(a, t)$	смертность больных с неинфекционными формами туберкулеза и всех не больных индивидов из моделируемой популяции возраста a в момент времени t

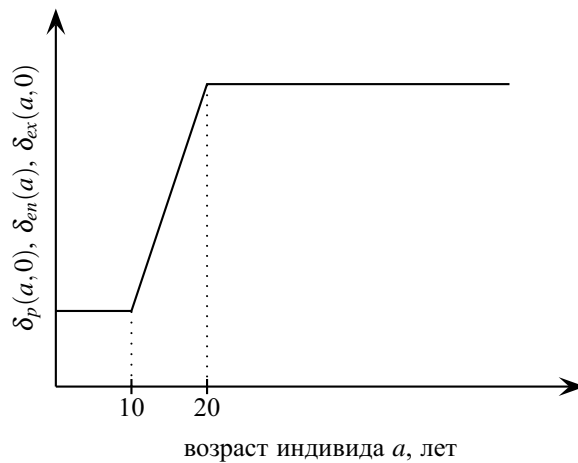


Рис. 5.3. Характер зависимости риска развития заболевания от возраста индивида.

К первому типу относятся:

- Сила инфекции $\lambda(t)$ – определяется из статистических данных либо из данных по смертности от детского туберкулезного менингита³⁶
- К.с. иммунизации σ – определяется из официальных оценок уровня иммунизации 13-летних и предполагаемой эффективности вакцины БЦЖ в 77% [48].
- Доля инфекционных больных $f(a)$ – определяется из статистических данных по Норвегии (рис. 5.5).
- К.с. перехода в состояние латентной инфицированности (L_s) из состояний недавней инфицированности (L_f) и суперинфицированности (L_{sup}) κ_L – определяется из предположения [46], что такой переход происходит ровно через 5 лет после момента инфицирования или суперинфицирования.
- К.с. излечения, т.е. перехода из состояния болезни (T_p, T_{ex}, T_{en}) в состояние латентной инфекции (L_s) $\alpha(a, t, s)$ – определяется из предположения, что болезнь длится ровно 2 года (без учета возможной смерти).
- К.с. смерти больных с бациллярными формами туберкулеза $\mu_p(t, s)$ – опирается на данные продольного исследования в Бангалоре (южная Индия) [19].
- К.с. смерти больных с небациллярными формами туберкулеза и всех “не-больных” индивидов – считается равной смертности от всех причин по официальным данным для Англии и Уэльса.

Ко второму типу параметров относятся риски развития трех “типов” туберкулезной болезни δ_p, δ_{ex} и δ_{en} (см. табл. 5.3). Их зависимость от аргументов определяется двумя факторами:

³⁶Используется эмпирическое правило, что 1% от инфицировавшихся детей возраста 0-4 года вскоре умирает от туберкулезного менингита. Если даже это правило верно (хотя оно явно зависит от социально-экономических и “генетических” условий), то оно все равно дает оценку силу инфекции только в возрастной группе 0-4 года. Экстраполяции данной оценки на подростков и взрослое население представляется ненадежной.

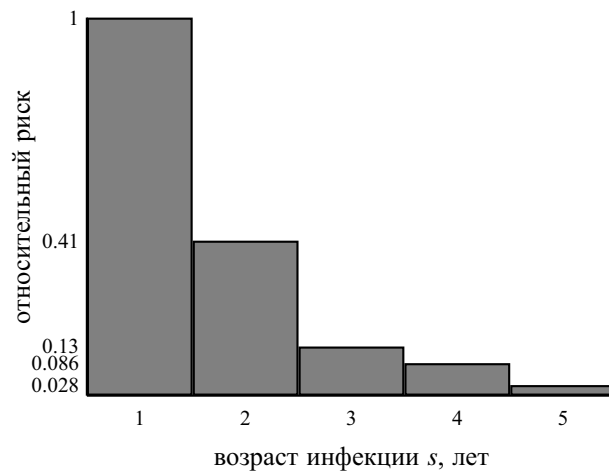


Рис. 5.4. Относительный риск развития заболевания в зависимости от возраста инфекции.

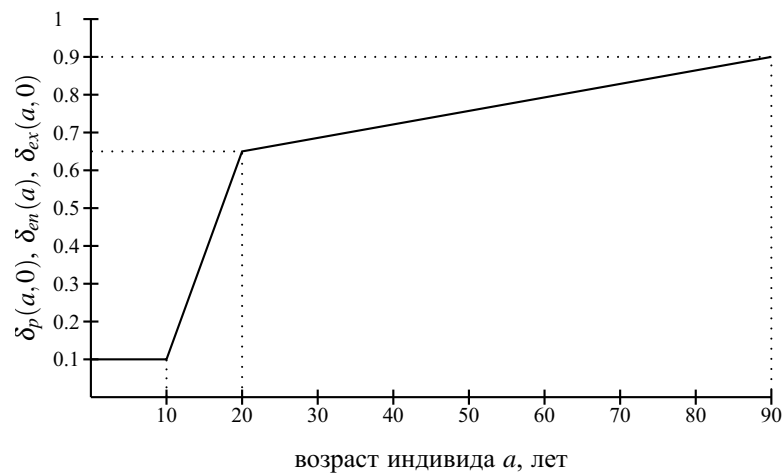


Рис. 5.5. Доля инфекционных случаев $f(a)$ в зависимости от возраста индивида.

Таблица 5.4. Значения параметров модели [42].

Символ	Значение
$\lambda(t)$	20% до 1880, снижается на 2% в год до 1901, на 4% в год до 1949 и на 13% в год после 1949.
$\sigma(a, t)$	Основывается на эффективности вакцины (77%) и покрытии населения вакцинированием 13-летних (начало - 1954, с 1960 - 80%)
$\delta_p(a, s)$	Рис. 5.3 и 5.4.
$\delta_{ex}(a, s)$	Рис. 5.3 и 5.4.
$\delta_{en}(a)$	Рис. 5.3.
$f(a)$	Рис. 5.5.
$\kappa_L(s)$	Переход в группу латентно инфицированных происходит ровно через 5 лет после первичной инфекции или суперинфекции. Фактически, $\kappa_L(s) = \delta(s - 5)$.
$\alpha(a, t, s)$	Излечение происходит ровно через 2 года после начала болезни. Фактически, $\phi(a, t, s) = \delta(s - 2)$.
$\mu_p(t, s)$	На втором году болезни составляет 65% от смертности в первый год. Кумулятивная смертность инфекционных больных: 50% до 1950, снижается до 30% и 25% в 1953 и 1956 соответственно, постоянна до 1976, равна фоновой смертности после 1976.
$\mu(a, t)$	Равна фоновой смертности (данные не приведены).

- Зависимость от возраста индивида a :
 Параметры δ_p , δ_{ex} и δ_{en} зависят от возраста индивида a кусочно-линейным образом (рис. 5.3): они постоянны на интервалах $(0 - 10)$ и $(20 - \infty)$ лет, а на интервале $(10 - 20)$ лет линейны. Для δ_p и δ_{ex} под a подразумевается возраст *в момент инфицирования или суперинфицирования*, а для δ_{en} – *текущий* возраст индивида. Таким образом, зависимость этих коэффициентов от a определяется 6 скалярными величинами $\delta_p(10, 0)$, $\delta_p(20, 0)$, $\delta_{ex}(10, 0)$, $\delta_{ex}(20, 0)$, $\delta_{en}(10)$ и $\delta_{en}(20)$, значения которых подлежат оценке.
- Зависимость от “возраста инфекции” s :
 Согласно данным, полученным в ходе исследования эффективности вакцины БЦЖ в Соединенном Королевстве [48] (UK MRC BCG trial), риск развития болезни быстро убывает со временем, прошедшим с момента “туберкулиновой конверсии” (то есть изменения кожной туберкулиновой пробы с отрицательной на положительную). Винники и Файн предполагают, что риск развития болезни после недавнего инфицирования или суперинфицирования (δ_p , δ_{ex}) зависит от “возраста” инфекции или суперинфекции s таким же образом. Вид зависимости представлен на рис. 5.4. Абсолютные значения рисков (задаваемые, к примеру, вероятностью развития болезни в первый год после инфицирования) подлежат оценке, данная зависимость определяет лишь темп убывания риска с возрастом инфекции или суперинфекции.

Конкретные значения параметров представлены в табл. 5.4.

Настройка модели проводилась путем подбора таких значений величин $d_p(10, 0)$, $d_p(20, 0)$, $d_x(10, 0)$, $d_x(20, 0)$, $d_n(10)$ и $d_n(20)$, которые дают наилучшее приближение к наблюдаемым профилям заболеваемости, стратифицированным по возрасту индивидов.

Таблица 5.5. Оценки рисков развития болезни в модели [42] (для белых мужчин из Англии и Уэльса).

	Возраст, лет	Риск, % за 1й год	Риск, % за 1й год, 95% CI	Кумулятивный риск, % за 5 лет
“Первичный ТБ”	0-10	2.48	2.26-2.63	4.06
	15	5.57	5.22-5.77	8.98
	>20	8.66	8.17-9.05	13.8
“Эндогенный ТБ”	0-10	9.82×10^{-8}	9.03×10^{-9} - 1.52×10^{-8}	–
	15	0.0150	0.0144-0.0159	–
	>20	0.0299	0.0288-0.0307	–
“Экзогенный ТБ”	0-10	4.25	2.98-7.98	6.89
	15	4.68	4.04-6.64	7.57
	>20	5.11	4.93-5.38	8.35

Результаты настройки характеризуются очень хорошим совпадением расчетных и наблюдаемых уровней заболеваемости и довольно хорошим совпадением расчетной и наблюдаемой смертности от туберкулеза. Поскольку настройка велась только по заболеваемости, авторы считают последнее совпадение еще одним доказательством корректности их подхода к моделированию распространения туберкулеза. Основные количественные результаты настройки модели Винники и Файна представлены в табл. 5.5.

Используя полностью настроенную модель, авторы оценили эволюцию относительного вклада трех механизмов развития болезни на интервале 1901-1988 годов, а также показали, что учет “экзогенного туберкулеза”, возникающего в результате суперинфицирования существенен для хорошего описания реальных данных.

5.2.2. Оценка параметров эпидемического процесса

В статье [43] Винники и Файн, используя построенную в [42] модель и полученные оценки ее параметров, оценили такие эпидемиологически значимые величины – пожизненный (кумулятивный) риск развития туберкулеза, инкубационный период и время воспроизводства инфекции.

Результаты этого исследования имеют вид сравнительно сложных распределений, что не дает возможности представить их в достаточно компактной числовой (табличной) форме³⁷.

5.2.3. Анализ голландских данных по типированию микобактериальной ДНК

В статьях [44, 45] исследовались данные по типированию микобактериальной ДНК, собираемой у всех больных, зарегистрированных в Голландии начиная с 1993 года³⁸. Для этого применялась та же математическая модель, что и в работах [41, 42, 43], над которой была надстроена модель “генеалогии” инфекции, основанная на вероятностных распределениях. Однако рассмотрение этого вопроса находится за рамками настоящей статьи.

³⁷В [43] результаты представлены в виде графиков.

³⁸Такие данные, как принято считать, позволяют по уровню их кластеризации и по известной скорости дрейфа RFP-профиля оценить долю болезней, вызванных недавним инфицированием или суперинфицированием.

6. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОДЕЛЕЙ ЭПЕИДЕМИОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В 1997-2004 годах Карлосом Кастильо-Чавезом (Carlos Castillo-Chavez) и при его участии было опубликовано большое количество работ [49, 50, 51, 52, 53, 37, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62], посвященных математическим моделям распространения и контроля туберкулеза, а так же анализу их свойств. В подавляющем большинстве статей этого цикла наибольшее внимание уделяется анализу положений равновесия систем уравнений, задающих динамику моделей, а также условиям их устойчивости. Вопрос оценки значений параметров и усвоения реальных данных затрагивается только в нескольких работах. По этой причине в данном обзоре представлены лишь краткие описания математических моделей, построенных в работах группы Кастильо-Чавеза.

6.1. Базовые модели

В статье [49] Карлос Кастильо-Чавез и Жилан Фенг (Zhilan Feng) представили две простые математические модели распространения туберкулеза, используемые в качестве основы для дальнейших разработок.

В модели распространения одного штамма МБТ моделируемая популяция была разделена на группы:

- неинфицированных (S),
- инфицированных, носителей латентной инфекции (L , неинфекционные),
- больных (T , инфекционных),
- излеченных (R).

Схема потоков между группами представлена на рис. 6.1, а уравнения, определяющие динамику численности модельных групп, записываются как:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta S \frac{T}{N} - \mu S, \quad (6.1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta S \frac{T}{N} - (\mu + \delta + \gamma_L)L + \beta' R \frac{T}{N}, \quad (6.2)$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L - (\mu + \mu_T)T - \gamma T, \quad (6.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_L L + \gamma T - \beta' R \frac{T}{N} - \mu R, \quad (6.4)$$

$$N = S + L + T + R. \quad (6.5)$$

Использованные обозначения описаны в табл. 6.1.

Отличительные черты этой модели состоят в следующем:

- используется подмодель инфицирования, подразумевающая фиксированное количество инфицированных одним инфекционным индивидом ($\lambda = \beta T/N$);
- не учитывается эффект быстрого прогрессирования болезни;
- излеченные индивиды (понимаемые как освободившиеся от МБТ) могут быть повторно инфицированы и перейти в группу носителей латентной инфекции, но их чувствительность к инфицированию может отличаться от чувствительности неинфицированных индивидов ($\beta' \neq \beta$);

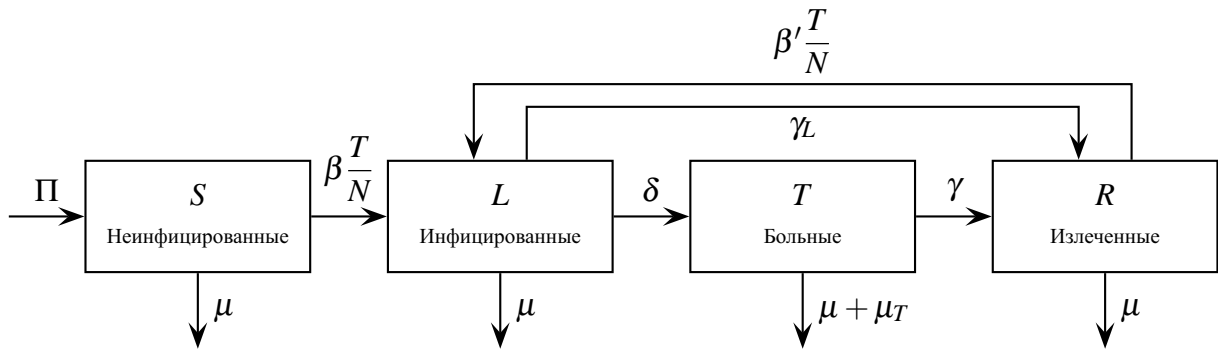


Рис. 6.1. Схема модели распространения одного штамма МБТ [49]. В оригинальной работе [49] на иллюстрации присутствует не подписанный и не отраженный ни в тексте статьи, ни в уравнениях поток из группы T в группу L . Однако такой поток присутствует в модели распространения двух штаммов МБТ, описанной в той же работе (рис. 6.2).

Таблица 6.1. Коэффициенты модели [49] для одного штамма МБТ [49].

Символ	Описание
Π	Приток молодежи
β	Параметр контагиозности
β'	Параметр контагиозности “в отношении” излеченных индивидов; его отличие от β отражает частичный иммунитет к инфекции у излеченных
μ	Фоновая смертность
δ	К.с. развития болезни
γ_L	К.с. излечения от латентной инфекции
μ_T	Смертность от причин, связанных с туберкулезом
γ	К.с. излечения от туберкулеза

- в данной модели возможно “излечение от латентной инфекции” (с удельной скоростью γ_L), переводящее индивида в класс излеченных R ;
- не учитывается влияние экзогенной суперинфекции.

Для моделирования совместного распространения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого штаммов МБТ Кастильо-Чавез и Фенг предлагают математическую модель, являющуюся развитием описанной выше.

Вся моделируемая популяция делится на 6 групп:

- неинфицированные (S),
- носители латентной инфекции, чувствительный штамм (L_1),
- носители латентной инфекции, резистентный штамм (L_2),
- больные, чья болезнь вызвана чувствительным штаммом (T_1),
- больные, чья болезнь вызвана резистентным штаммом (T_2),

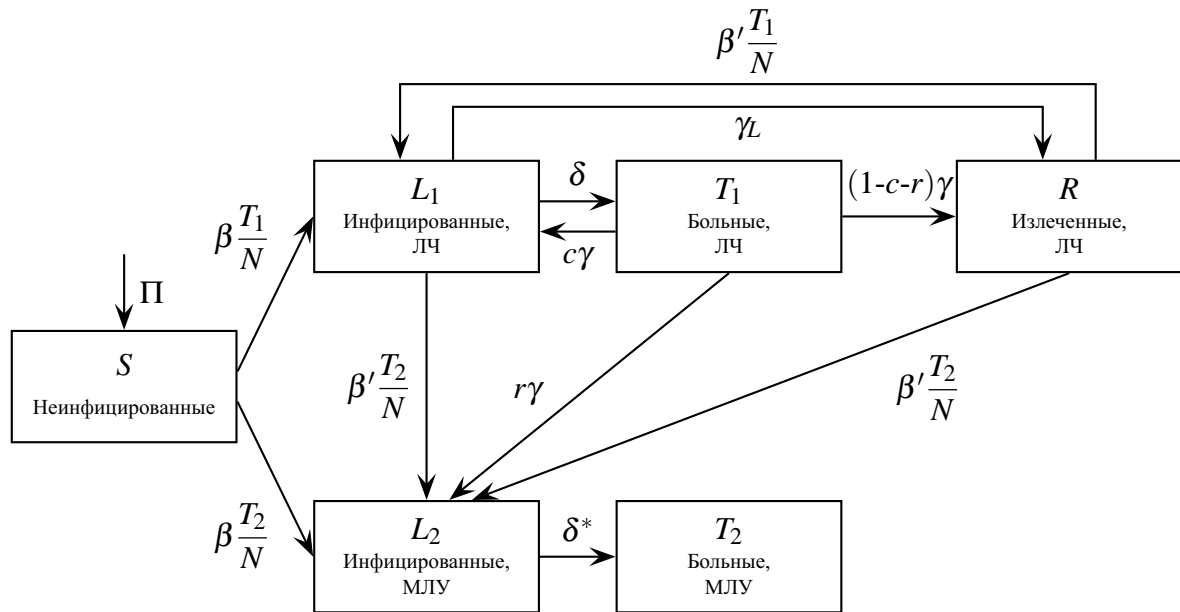


Рис. 6.2. Схема модели распространения двух штаммов МБТ [49]. Поток смертности не показан.

- излеченные от болезни вызванной чувствительным штаммом (R).

Больные, чья болезнь вызвана резистентным штаммом, считаются неизлечимыми. Уравнения модели, описывающие динамику групп S , L , T и R , во многом аналогичны (6.1)-(6.5), однако подмодель лечения изменена: больной из группы T_1 в результате лечения (происходящего с удельной скоростью γ) с вероятностью $(1 - c - r)$ излечивается (переходит в R), с вероятностью c самоизлечивается³⁹ (переходит в L_1) и с вероятностью r в результате неудачного лечения у него развивается лекарственная устойчивость (переход в L_2). При этом полагается, что $(c + r) \leq 1$. Кроме того, считается, что индивиды из групп L_1 и R могут быть суперинфицированы больным из группы T_2 и перейти в класс инфицированных резистентным штаммом МБТ L_2 . Такие модификации приводят к уравнениям (6.6)-(6.12) (рис. 6.2):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta S \frac{T_1}{N} - \beta^* S \frac{T_2}{N} - \mu S, \tag{6.6}$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \beta S \frac{T_1}{N} - (\mu + \delta + \gamma_L) L_1 + c \gamma T_1 + \beta' R \frac{T_1}{N} - \beta^* S \frac{T_2}{N}, \tag{6.7}$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \delta L_1 - (\mu + \mu_T - \gamma) T_1, \tag{6.8}$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_L L_1 + (1 - c - r) \gamma T_1 - \beta' R \frac{T_1}{N} - \beta^* R \frac{T_2}{N} - \mu R, \tag{6.9}$$

$$\frac{dL_2}{dt} = r \gamma T_1 - (\mu + \delta^*) L_2 + \beta^* (S + L + T) \frac{T_1}{N}, \tag{6.10}$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \delta^* L_2 - (\mu + \mu_T^*) T_2, \tag{6.11}$$

$$N = S + L_1 + L_2 + T_1 + T_2 + R. \tag{6.12}$$

Коэффициенты β^* , δ^* и μ_T^* задают эффективную заразность, удельную скорость развития болезни и дополнительную смертность у индивидов, зараженных лекарственно-

³⁹В [49] этот переход не объяснен.

устойчивым штаммом МБТ. Остальные коэффициенты совпадают с описанными в табл. 6.1.

Одним из ключевых отличий построения данной модели совместного распространения нескольких штаммов является возможность суперинфицирования более “сильным” штаммом МБТ индивида, уже инфицированного более “слабым” штаммом, с переходом в группу латентно инфицированных “сильным” штаммом.

В статье [49] проводится подробный анализ поведения решений систем уравнений (6.1)-(6.5) и (6.6)-(6.12), а также существования и свойств их положений равновесия. Используемый при численных расчетах набор параметров, судя по отсутствию какого-либо обоснования, является произвольно выбранным и практического интереса не представляет.

6.2. Модель с стратификацией по возрасту

В статье [50] Кастильо-Чавез и Фенг построили модель распространения туберкулеза со стратификацией по возрасту индивидов и рассмотрели вопросы устойчивости ее стационарных решений.

К группам, на которые была разделена моделируемая популяция в базовой модели Кастильо-Чавеза и Фенга [49] (раздел 6.1), была добавлена группа вакцинированных. Переменными модели являются зависящие от времени (t) функции плотности распределения по возрастам (a):

$S(t, a)$ – чувствительные (неинфицированные) индивиды,
 $V(t, a)$ – вакцинированные индивиды,
 $L(t, a)$ – носители латентной инфекции,
 $T(t, a)$ – больные (инфекционные) индивиды,
 $R(t, a)$ – излеченные индивиды.

Многие удельные скорости переходов между группами являются функциями возраста индивида (a). Считается, что вакцинируются только чувствительные индивиды (с удельной скоростью $\sigma(a)$) и вакцинирование снижает риск инфицирования в $1/q$ раз. Смертностью, вызываемой болезнью, пренебрегают. Остальные предположения, на основе которых построена рассматриваемая математическая модель, идентичны использованным в построении предыдущих моделей. Динамика модельной популяции описывается уравнениями (6.13)-(6.23):

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) S(t, a) = -(\lambda(t, a) + \mu(a) + \sigma(a))S(t, a), \quad (6.13)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) V(t, a) = \sigma(a)S(t, a) - [\mu(a) + q\lambda(t, a)]V(t, a), \quad (6.14)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) L(t, a) = & \lambda(t, a)(S(t, a) + qR(t, a) + qV(t, a)) - \\ & - (\delta + \mu(a))L(t, a), \end{aligned} \quad (6.15)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) T(t, a) = \delta L(t, a) - (\gamma + \mu(a))T(t, a), \quad (6.16)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) R(t, a) = \gamma T(t, a) - (qR\lambda(t, a) + \mu(a))R(t, a), \quad (6.17)$$

$$N(t, a) = X(t, a) + V(t, a) + L(t, a) + T(t, a) + R(t, a), \quad (6.18)$$

$$\lambda(t, a) = \beta(a) \int_0^\infty \frac{T(t, a')}{N(t, a')} p(t, a, a') da', \quad (6.19)$$

$$p(t, a, a') = \frac{c(a')N(t, a')}{\int_0^\infty c(u)N(t, a)du}, \quad (6.20)$$

$$S(t, 0) = \Pi, \quad (6.21)$$

$$V(t, 0) = L(t, 0) = T(t, 0) = R(t, 0) = 0, \quad (6.22)$$

$$(X, V, L, T, R)|_{t=0} = (X_0, V_0, L_0, T_0, R_0)(a). \quad (6.23)$$

Коэффициент q_R задает относительную чувствительность к инфицированию у излеченных индивидов по сравнению и неинфицированными. Функция $p(t, a, a')$ задает вероятность контакта индивида возраста a с индивидом возраста a' через “функцию активности” $c(a)$ (contact rate).

Проведя аналитическое исследование этой модели, авторы доказали, что в ее рамках оптимальной стратегией вакцинирования (при помощи вакцины, применяемой для вакцинации неинфицированных индивидов и дающей частичную защиту от последующего инфицирования) является либо вакцинирование в строго определенном возрасте, либо вакцинирование в двух строго определенных возрастах (то есть оптимальная функция $\sigma(a)$ является линейной комбинацией двух δ -функций).

Численных экспериментов с моделью авторы не производили.

6.3. Учет зависимости риска развития болезни от возраста инфекции

В работах [51] и [55] построена и исследована математическая модель, учитывающая зависимость риска развития болезни у инфицированного индивида от времени с момента инфицирования.

За основу была взята исходная модель (6.1)-(6.5) (см. [49] и раздел 6.1). Неравномерность процесса развития болезни задается через функцию $n(s)$, определяемую как доля инфицированных, не развивших болезнь через время s после момента инфицирования при условии, что они не умерли от посторонних причин⁴⁰. Тогда мгновенная скорость развития болезни для индивидов, инфицированных время s назад, задается как $-\dot{n}(s)$. Предполагается, что:

$$n(s) \geq 0, \quad \dot{n}(s) \leq 0, \quad n(0) = 1.$$

Соответственно, количество индивидов, инфицированных со времени 0 до времени t и все еще находящихся в группе L , задается как:

$$\int_0^t \beta S(s) \frac{T(s)}{N(s)} n(t-s) e^{-(\mu+\gamma_L)(t-s)} ds. \quad (6.24)$$

Количество индивидов, ставших инфекционными со времени 0 и до времени t и все еще живых (то есть находящихся в группе T), определяется выражением

$$\int_0^t \int_0^\tau \beta S(s) \frac{T(s)}{N(s)} n(t-s) e^{-(\mu+\gamma_L)(t-s)} \left[-\dot{n}(\tau-s) e^{-(\mu+\gamma+\mu_T)(t-\tau)} \right] ds d\tau. \quad (6.25)$$

В итоге авторы приходят к следующей системе интегро-дифференциальных уравнений, описывающей динамику эпидемического процесса (отбрасывая группу излеченных R):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta S \frac{T}{N} - \mu S + \gamma_L L + \gamma T, \quad (6.26)$$

$$L(t) = L_0(t) + \int_0^t \beta S(s) \frac{T(s)}{N(s)} n(t-s) e^{-(\mu+\gamma_L)(t-s)} ds, \quad (6.27)$$

⁴⁰По сути, $n(s)$ есть функция дожития в состоянии латентной инфицированности без учета смертности.

$$T(t) = \int_0^t \int_0^\tau \beta S(s) \frac{T(s)}{N(s)} n(t-s) e^{-(\mu+\gamma_L)(t-s)} \left[-\dot{n}(\tau-s) e^{-(\mu+\gamma+\mu_T)(t-\tau)} \right] ds d\tau + T_0 e^{-(\mu+\gamma+\mu_T)t} + T_0(t), \tag{6.28}$$

$$N = S + L + T, \tag{6.29}$$

где через $L_0(t)$ обозначено число индивидов, бывших в группе L в начальный момент времени $t = 0$ и находящихся там до настоящего момента, через $T_0(t)$ – число индивидов, бывших в группе L в начальный момент времени $t = 0$ и к настоящему моменту времени перешедших в группу T , а через $T_0 e^{-(\mu+\gamma+\mu_T)t}$ задается количество индивидов, бывших инфекционными (т.е. больными) в начальный момент времени $t = 0$ и до сих пор являющихся инфекционными (подразумевается $T_0 = T(0)$).

По результатам проведенного анализа авторы утверждают, что введение непостоянных скоростей развития болезни не влияет на качественное поведение системы (в смысле применимости критерия R_0 и устойчивости положений равновесия).

Численных расчетов в статье не представлено.

6.4. Учет экзогенного суперинфицирования

Простая модификация исходной модели группы Кастильо-Чавеза [49] (раздел 6.1), позволяющая учесть влияние экзогенной суперинфекции, была сделана в статье [51] и более подробно исследована в [37].

Модификация состоит в добавлении потока $m\beta LT/N$ из группы латентно инфицированных L в группу больных T . Коэффициент m отражает относительную чувствительность к суперинфицированию по сравнению с первичным инфицированием. В результате уравнения модели переходят в:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta S \frac{T}{N} - \mu S, \tag{6.30}$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta S \frac{T}{N} - m\beta L \frac{T}{N} - (\mu + \delta + \gamma_L)L + \beta' R \frac{T}{N}, \tag{6.31}$$

$$\frac{dT}{dt} = m\beta L \frac{T}{N} + \delta L - (\mu + \mu_T)T - \gamma T, \tag{6.32}$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_L L + \gamma T - \beta' R \frac{T}{N} - \mu R, \tag{6.33}$$

$$N = S + L + T + R. \tag{6.34}$$

Базовая скорость репродукции инфекции R_0 , определяемая через старшее собственное число якобиана системы в окрестности равновесного состояния, соответствующего отсутствию инфекции в популяции, от коэффициента m не зависит. Однако авторы рассматриваемых работ показали, что введение учета эффекта суперинфицирования приводит к субкритической бифуркации, состоящей в существовании нетривиальных положений равновесия системы (то есть отличных состояния полного отсутствия инфекции) при $R_0 < 1$ и некоторых ограничениях на m (подробнее см. [37]). Это, возможно, означает, что необходимо уточнение определения базовой скорости репродукции инфекции R_0 для математических моделей такого типа.

Используемый при численных расчетах набор параметров, судя по отсутствию какого-либо описания его получения и “круглости” чисел, является произвольно выбранным и практического интереса не представляет.

6.5. Концепция “обобщенных семей” для описания структуры контактов между индивидами

Известно, что распространение туберкулезной инфекции наиболее эффективным образом осуществляется при тесных и продолжительных контактах с инфекционным индивидом. С другой стороны, существуют подтверждения возможности заразиться туберкулезной инфекцией и при сравнительно непродолжительном контакте. В статье Жуана П. Апарисио (Juan P. Aparicio) с соавторами [53] произведена оценка вкладов этих двух механизмов. В более поздней работе [56] произведен анализ математической модели, построенной в [53].

Центральной концепцией, на которой в [53] строится математическая модель, является “обобщенная семья” (generalized household). Из обширной медицинской практики известно, что туберкулез часто поражает нескольких членов одной семьи⁴¹, что объясняется совместным проживанием и продолжительным контактом ее членов. В современном мире группа людей, с кем определенный индивид имеет плотный контакт, включает не только проживающих совместно с ним членов семьи, но и коллег по работе, одноклассников в школе и т.п. Совокупность всех таких контактов индивида и является его “обобщенной семьей” (или кластером). В силу близости и продолжительности контактов скорость передачи туберкулезной инфекции внутри “обобщенной семьи” инфекционно-го больного намного выше, чем при случайных контактах.

Для моделирования процесса передачи инфекции в рамках “обобщенных семей” Апарисио с соавторами разделил всю популяцию на принадлежащих к “обобщенным семьям” инфекционных индивидов (нижний индекс “1”) и на не принадлежащих к ним (нижний индекс “2”). Для простоты предполагалось, что эпидемиологически активные “обобщенные семьи” (то есть имеющие в своем составе инфекционного больного) не перекрываются и имеют только по одному инфекционному индивиду каждая (что вполне правдоподобно, учитывая современные уровни распространенности туберкулеза порядка 100 больных на 100 тысяч населения и оценку размера “обобщенной семьи” порядка 10 человек). Внутри каждой из двух частей модельной популяции были выделены следующие группы: чувствительные (S_1, S_2), носители латентной инфекции (L_1, L_2) и больные (T).

Если у инфицированного индивида, принадлежащего ко второй части населения (то есть у не имеющего “внутрисемейного” контакта с больным туберкулезом, группа L_2), развивалась болезнь, то в первую (эпидемиологически активную) часть населения переходил и он сам (в группу T), и вся его “обобщенная семья” (в группы S_1 и L_1 пропорционально соотношению численностей S_2 и L_2). Если обозначить скорость активации инфекции через δ , размер “обобщенной семьи” больного (за вычетом его самого) как n и ввести обозначения $N_1 = S_1 + L_1$ и $N_2 = S_2 + L_2$, то приток контактов инфекционных больных в группу S_1 записывается как $(S_2/N_2)n\delta L_2$, а в группу L_1 – как $(L_2/N_2)n\delta L_2$.

При излечении или смерти индивида из группы T сам он удалялся из популяции⁴², а вся его “обобщенная семья” возвращалась в эпидемиологически неактивные группы населения (S_2 и L_2). Если обозначить через $\chi = \mu + \mu_T + \gamma$ полную удельную скорость покидания больными индивидами группы T (в результате смерти или излечения), поток возвращающихся в эпидемиологически неактивную часть популяции членов “обобщенных семей” можно записать как $n\chi T$, из которых доля S_1/N_1 является чувствительными, а L_1/N_1 – латентно инфицированными. Соответственно, поток из группы S_1 в S_2

⁴¹ Это объясняет, почему в XIX веке до открытия Р.Коха туберкулез считался наследственным заболеванием.

⁴² Что соответствует предположению о пожизненном иммунитете после перенесенной болезни.

выражается как $(S_1/N_1)n\chi T = \chi S_1$ (поскольку $nT = N_1$ согласно схеме формирования популяции N_1), а поток из L_1 в L_2 – как $(L_1/N_1)n\chi T = \chi L_1$.

Приток входящих в популяцию (рождающихся) индивидов Π делится между группами S_1 и S_2 пропорционально отношению N_2 и $N_c = N_1 + T$. Полная численность модельной популяции обозначалась как $N = N_c + N_2$, а фоновая смертность – как μ .

Удельный риск инфицирования для индивидов, принадлежащих к эпидемиологически активной “обобщенной семье”, считался равным β . Эффекты быстрого прогрессирования болезни и экзогенного суперинфицирования не учитывались. Кроме того, судя по уравнениям модели, авторы пренебрегают вкладом индивидов из группы L_1 в общую заболеваемость туберкулезом.

Таким образом, уравнения математической модели, описывающей распространение инфекции в рамках “обобщенных семей” записываются как:

$$\frac{dS_1}{dt} = \Pi \frac{N_c}{N} - (\beta + \chi + \mu)S_1 + \frac{S_2}{N_2}n\delta L_2, \quad (6.35)$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \beta S_1 - (\chi + \mu)L_1 + \frac{L_2}{N_2}n\delta L_2, \quad (6.36)$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L_2 - \chi T, \quad (6.37)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = \Pi \frac{N_2}{N} - \mu S_2 + \chi S_1 - \frac{S_2}{N_2}n\delta L_2, \quad (6.38)$$

$$\frac{dL_2}{dt} = \chi L_1 - (\mu + \delta)L_2 - \frac{L_2}{N_2}n\delta L_2. \quad (6.39)$$

Далее эта модель расширяется за счет учета следующих факторов:

1) Эффект перекрытия “обобщенных семей”:

Поскольку уровень инфицированности в эпидемиологически активной части населения выше, перекрытие “обобщенных семей” снижает долю чувствительных среди членов тех “обобщенных семей”, которые переходят из N_2 в N_1 (в связи с развитием активного заболевания у одного из членов). Очевидно, что уровень инфицированности “обобщенной семьи” находится между (S_1/N_1) и (S_2/N_2) . Авторы предполагают, что средний уровень инфицированности задается как $a(S_1/N_1) + (1 - a)(S_2/N_2)$, где a ($0 \leq a \leq 1$) – это эмпирически подбираемая константа, отражающая степень перекрытия “обобщенных семей”. В уравнениях модели это приводит к замене (S_2/N_2) на $a(S_1/N_1) + (1 - a)(S_2/N_2)$ и (L_2/N_2) на $a(L_1/N_1) + (1 - a)(L_2/N_2)$.

2) Учет эффектов случайных (casual) контактов:

Как было отмечено выше, передача туберкулезной инфекции от инфекционного индивида возможна не только при тесном контакте с членами его (эпидемиологически активной) “обобщенной семьи”, но и при достаточно кратковременном контакте с людьми не принадлежащими к его “обобщенной семье”, (например, в транспорте). В рамках данной математической модели этот процесс описывается путем добавления потока $\beta^* T S_2 / N_2$ из группы S_2 в группу L_2 . Коэффициент β^* , задающий скорость передачи инфекции при случайных контактах, определяется из соотношения времени, проводимого больным внутри своей “обобщенной семьи” и вне ее, и из соотношения размеров “обобщенной семьи” и количества индивидов, с которыми больно контактирует за единицу времени вне своей “обобщенной семьи”.

Оценка параметров модели производится на основе результатов разрозненных эпидемиологических исследований, дающих такие показатели, как среднее количество контактов (то есть членов “обобщенной семьи”), инфицируемых одним больным на протяжении времени болезни, средний размер “обобщенной семьи”, средняя продолжительность болезни, средний размер сети “внесемейных контактов” и т.п. Настройки модели на реальную эпидемиологическую динамику не производится.

Рассмотренная модель, с одной стороны, является первой, в явном виде учитывающей структуру передачи туберкулезной инфекции, но, с другой стороны, описываемый эффект лимитирования числа чувствительных индивидов, доступных для инфицирования одному больному, описывается и традиционной моделью прямого взаимодействия $\lambda = \beta ST/N$, в которой β имеет смысл количества человек (без различения чувствительных и латентно инфицированных), инфицируемых одним больным в единицу времени.

6.6. Описание исторического снижения заболеваемости туберкулезом

Три близкие по направленности статьи [54, 59, 60] предлагают вариант объяснения постоянного снижения уровней заболеваемости и смертности от туберкулеза, наблюдавшегося (преимущественно в развитых странах) с конца XIX века и до 80-ых годов XX века. Различие между статьями состоит в используемых для описания эпидемиологического процесса математических моделях.

В [54] и [60] применяются простые SLTR-модели, подобные предложенной в [49] (раздел 6.1), в которых постоянная рождаемость заменена линейно зависящей от размера моделируемой популяции (что в отсутствие туберкулезной инфекции дало бы экспоненциальный рост или экспоненциальное падение численности населения). В работе [59] используется модифицированная SLTR-модель, в которой группа носителей латентной инфекции разделена на две – недавно инфицированных (и имеющих высокий риск развития болезни) и давно инфицированных (имеющих низкий риск развития болезни). Экзогенное суперинфицирование переводит индивидов из группы давно инфицированных в группу недавно инфицированных.

Приближая реальные исторические данные по заболеваемости туберкулезом, ожидаемой при рождении продолжительности жизни и динамике населения США с середины 19-го по конец 20-го века (путем введения зависимости коэффициентов рождаемости и смертности от времени), авторы сделали вывод, что причина падения заболеваемости заключается в быстром росте численности населения и сильном падении такого эпидемиологически-значимого показателя как доля инфицированных, развивающих болезнь⁴³.

6.7. Влияние рождаемости на распространение туберкулеза

Статья Баоджуна Сонга (Baojun Song) с соавторами 2002 года [58] посвящена аналитическому исследованию влияния роста популяции хозяев на распространение туберкулеза.

Предметом аналитического исследования является “базовая” модель группы Кастильо-Чавеза [49] (раздел 6.1), в которой постоянная рождаемость ($B = \Pi$) заменена либо на линейно зависящую от N ($B = \pi_1 N$), либо на логистически зависящую от N ($B = \pi_2 N(1 - N/K)$), где N – численность моделируемой популяции, а K – емкость эко-

⁴³В то время как С.Блоуэр полагала [23] (раздел 4.1), что такой спад может быть следствием естественной нелинейной динамики эпидемии туберкулеза, а не следствием изменения каких-либо параметров. В работах других авторов [63, 64] причиной спада считается снижение параметра трансмиссивности β , вызванное улучшением социальноэкономических условий и изоляцией инфекционных больных в санатории.

логической системы (carrying capacity).

В линейном случае авторы находят аналитические критерии, позволяющие определить конечное состояние системы (при $t \rightarrow \infty$). Возможными конечными состояниями являются⁴⁴:

- естественное исчезновение популяции ($\pi_1 < \mu$),
- исчезновение инфекции ($R_0 < 1$),
- “растворение” инфекции в быстрорастущей популяции ($R_0 > 1, R_1 < 1$),
- стабилизация распространенности инфекции, рост популяции ($R_0 > 1, R_1 > 1, R_2 > 1$),
- стабилизация распространенности инфекции, исчезновение популяции из-за смертности, вызванной туберкулезом ($R_0 > 1, R_1 > 1, R_2 < 1$).

При использовании логистической рождаемости размер популяции ограничен сверху значением емкости экологической системы K . Поэтому количество возможных исходов сокращается:

- естественное исчезновение популяции ($b_2 < \mu$),
- исчезновение инфекции ($R_0 \leq 1$),
- стабилизация распространенности инфекции ($R_0 > 1, R_2 > 1$),
- исчезновение популяции из-за смертности, вызванной туберкулезом ($R_0 > 1, R_2 < 1$).

6.8. Возрастная структура и лекарственная устойчивость

В 2002 году была также опубликована статья Фенга с соавторами [62], развивающая подходы, заложенные в совместных работах Фенга и Кастильо-Чавеза. В данной статье была построена и исследована математическая модель, объединяющая описание распространения двух штаммов туберкулеза (лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого) и стратификацию по времени с момента инфицирования (для лекарственно-чувствительного штамма).

Вся моделируемая популяция разделена на три группы:

- чувствительные (S),
- носители латентной инфекции и больные с лекарственно-чувствительным штаммом МБТ (I)
- носители латентной инфекции и больные с лекарственно-устойчивым штаммом МБТ (J)

Группа I разделяется на подгруппы носителей латентной инфекции и больных (инфекционных). Доля больных в этой группе задается как $t(\theta)$, где θ – возраст инфекции (то есть время, прошедшее с момента инфицирования). Соответственно, доля латентно

⁴⁴Через R_0 здесь обозначена базовая скорость репродукции инфекции, а через R_1 и R_2 – дополнительные характеристики процесса распространения туберкулеза, формулы для которых приведены в [58].

инфицированных равна $(1 - t(\theta))$. Группа J не разделена на подгруппы, поскольку предполагается, что после инфицирования лекарственно-устойчивым штаммом у индивида быстро развивается болезнь и он быстро погибает⁴⁵.

Распределение индивидов в группе I по возрастам инфекции θ задается функцией плотности $i(\theta, t)$. Следовательно,

$$I(t) = \int_0^\infty i(\theta, t) d\theta.$$

Приток индивидов задается коэффициентом рождаемости (фертильности) $\pi(N)$, $\pi'(N) < 0$. Полный размер популяции обозначается как $N(t) = X(t) + I(t) + J(t)$. Силы инфекции в расчете на одного индивида для лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого штаммов задаются выражениями (6.40) и (6.41) соответственно:

$$\lambda_I(t) = \frac{\beta_I}{N(t)} \int_0^\infty t(\theta) i(\theta, t) d\theta, \quad (6.40)$$

$$\lambda_J(t) = \beta_J \frac{J(t)}{N(t)}. \quad (6.41)$$

Коэффициенты β_I и β_J задают эффективную заразность больных обоих типов. Фоновая смертность обозначается как μ . Кроме того, болезнь, вызванная лекарственно-чувствительным штаммом порождает дополнительную смертность μ_I , а вызванная лекарственно-устойчивым штаммом – μ_J . Больные, чья болезнь вызвана лекарственно-чувствительным штаммом, с удельной скоростью γ получают лечение, которое с вероятностью $(1 - f)$ заканчивается излечением (переходом в группу S), с вероятностью rf приводит к развитию лекарственной устойчивости (переходу в группу J) и с вероятностью $(1 - r)f$ не дает никакого эффекта.

Итак, уравнения, определяющие динамику модели, выглядят следующим образом:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \pi(N)N(t) - (\mu + \lambda_I(t) + \lambda_J(t))S(t) + (1 - f)\gamma \int_0^\infty t(\theta) i(\theta, t) d\theta, \quad (6.42)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \theta} \right) i(\theta, t) + \mu i(\theta, t) + [(1 - f + rf)\gamma + \mu_I] t(\theta) i(\theta, t) = 0, \quad (6.43)$$

$$\frac{dJ(t)}{dt} = \lambda_J(t)S(t) - (\mu + \mu_J)J(t) + rf\gamma \int_0^\infty t(\theta) i(\theta, t) d\theta, \quad (6.44)$$

$$i(0, t) = \lambda_I(t)S(t)S(0) = S_0 > 0, \quad i(\theta, 0) = i_0(\theta) \geq 0, \quad J(0) = J_0 > 0.$$

Следует отметить следующие особенности этой модели:

- нестандартный подход к моделированию развития болезни после инфицирования – доля заболевших задается как функция возраста инфекции,
- неожиданная интерпретация свойств МЛУ-ТБ.

Для тестовых расчетов авторы использовали набор значений параметров, приведенный в табл. 6.2 (способ получения данных оценок не объяснен). Коэффициент рождаемости задавался как $\pi(N) = 2(1 - N/(6 \cdot 10^6))$. Функция $t(\theta)$, определяющая долю

⁴⁵Довольно спорное предположение, т.к. не учитывает возможную низкую приспособленность МЛУ-штаммов МБТ.

Таблица 6.2. Значения параметров, использовавшиеся в работе [62].

μ	γ	f	β_I	β_J	μ_I	μ_J
0.014	2	0.5	7	7	0.14	1.8

заболевших в зависимости от возраста инфекции, задавалась как кусочно-постоянная:

$$t(\theta) = \begin{cases} 0.06, & \theta \in [0, 1), \\ 0.084, & \theta \in [1, 2), \\ 0.093, & \theta \in [2, 3), \\ 0.097, & \theta \in [3, 4), \\ 0.098, & \theta \in [4, 5), \\ 0.099, & \theta \in [5, 6), \\ 0.1, & \theta \in [6, \infty), \end{cases} \quad (6.45)$$

где θ выражено в годах. Такой вид функции $t(\theta)$ соответствует пожизненному (кумулятивному) риску развития болезни в 10% для инфицированных индивидов, причем 6% инфицированных заболевают в течение одного года после первичного инфицирования.

6.9. Взаимодействие туберкулеза с СПИД

В очень близких по содержанию работах [37] и [61] произведен обзор раннего этапа моделирования эпидемиологии туберкулеза (60-ые годы XX-го века) и ряда современных моделей (преимущественно разработанных группой Кастильо-Чавеза).

Кроме того, в этих статьях построена модель, предназначенная для предсказания динамики уровней инфицированности и заболеваемости туберкулезом на фоне коэпидемии с ВИЧ/СПИД. В данной модели носители латентной инфекции разделены на группы недавно инфицированных (имеющих высокий риск развития болезни, L_f) и давно инфицированных (имеющих низкий (нулевой) риск развития болезни при условии неинфицированности ВИЧ, L_s), что позволяет моделировать эффект быстрого прогрессирования болезни. Экзогенное суперинфицирование в данной модели не рассматривается. Полная численность популяции $N(t)$ считается заданной функцией, а поэтому уравнения записываются только для групп L_f , L_s и T (T – группа больных):

$$\frac{dL_f}{dt} = \beta(N(t) - L_f - L_s - T) \frac{T}{N(t)} - (\mu(t) + \delta + \sigma_f + p + A(t))L_f, \quad (6.46)$$

$$\frac{dL_s}{dt} = pL_f - (\mu(t) + \sigma_s + A(t))L_s, \quad (6.47)$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L_f + A(t)(L_f + L_s) - (\mu(t) + \mu_T(t))T + A(t) + \gamma T, \quad (6.48)$$

где функция $A(t)$ выражает воздействие распространения ВИЧ/СПИД на уровень иммунитета среднестатистического человека, приводящее к активации туберкулезной инфекции как у индивидов из L_f , так и из L_s . Вид функции $A(t)$ задается так, чтобы решение системы (6.46)-(6.48) наилучшим образом описывало динамику заболеваемости туберкулезом на территории США в 1950-2000 годах. Использовался следующий вид функции $A(t)$:

$$A(t) = \begin{cases} \alpha_1(t - 1983)^{\alpha_2} e^{-\alpha_3(t-1983)^{\alpha_4}}, & t > 1983, \\ 0, & t \leq 1983. \end{cases} \quad (6.49)$$

1983 год условно считался началом эпидемии ВИЧ/СПИД на территории США.

7. АНАЛИЗ ДАННЫХ, ПРОГНОЗ И КОНТРОЛЬ (ВОЗ)

Кристофер Дай (Christopher Dye) является координатором Stop TB Partnership (т.е. отделения ВОЗ, занимающегося борьбой с туберкулезом) по вопросам эпидемиологии и экономики противотуберкулезных мероприятий. Им самим и в соавторстве с ним начиная с 1997 года опубликован ряд статей, посвященных как сбору и общей обработке статистических данных по туберкулезу, так и математическому моделированию распространения туберкулеза.

7.1. “Глобальная” модель

Первой работой К.Дая с соавторами, посвященной построению математической модели распространения туберкулеза, была статья 1998 года [63]. Описанная в ней математическая модель была с незначительными модификациями использована в работе 2005 года [64] и использована при построении модели в другой работе 2005 года [65]. Следует отметить, что в работе [64] указывается, что авторство рассматриваемой модели принадлежит Дж. Стоверу (J. Stover) [66], хотя в статье [63] Дай с соавторами никаких ссылок на работы Стовера не приводят.

В силу недоступности приложения к статье [63], содержащего описание математической модели, изложение ведется преимущественно по материалу из [64].

Данная модель описывает процессы совместного распространения и взаимодействия туберкулеза и ВИЧ/СПИД с учетом возрастной структуры населения. Для этого была построена модель распространения туберкулеза со стратификацией по возрасту, а затем популяция была разделена на классы “обычных” индивидов (неинфицированные ВИЧ и больные СПИД 1-й и 2-й стадий) и подверженных высокому риску развития туберкулеза (больные СПИД 3-й и 4-й стадий); к индивидам из первого класса модель распространения туберкулеза применялась в неизменном виде, а при применении ко последнему некоторые коэффициенты модели были изменены так, чтобы отразить повышенный риск развития туберкулеза при СПИДе.

По словам авторов статьи [63], структура модели распространения туберкулеза во многом позаимствована из работ Г.Ваалера [3], С.Блоуэр [23, 25] и, в особенности, из работ Э.Винники [41] и Э.Винники и П.Файна [42]. Описание переменных этой модели приведено в табл. 7.1, ее схема представлена на рис. 7.1. Динамика модели задается уравнениями (7.1)-(7.13), используемые в них обозначения описаны в табл. 7.2:

$$\frac{dS}{dt} = -(\lambda(t) + \sigma(a))S + \omega V, \quad (7.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & \lambda(t)(1 - p(a))S - (\delta(a) + \lambda(t)p(a)m(a))L + dk(I_i + \varepsilon I_n) + \\ & + rlyd(1 - k)I_i, \end{aligned} \quad (7.2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_i}{dt} = & \lambda(t)p(a)f(a)S + (\delta(a) + \lambda(t)p(a)m(a))f(a)L + \delta_+ T_n + \\ & + \rho F_i + \rho_r R_i - (\alpha + \mu_T)T_i - dI_i, \end{aligned} \quad (7.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n}{dt} = & \lambda(t)p(a)(1 - f(a))S + (\delta(a) + \lambda(t)p(a)m(a))(1 - f(a))L + \\ & + \rho F_n + \rho_r R_n - (\alpha + \delta_+ + \mu_T)T_n - \varepsilon dI_n, \end{aligned} \quad (7.4)$$

$$\frac{dF_i}{dt} = d(1 - k)I_i - \rho F_i - rlyd(1 - k)I_i, \quad (7.5)$$

$$\frac{dF_n}{dt} = \varepsilon d(1 - k)I_n - \rho F_n, \quad (7.6)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \alpha T_i - \rho_r R_i, \quad (7.7)$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha T_n - \rho_r R_n, \quad (7.8)$$

$$\frac{dV}{dt} = \sigma(a)S - \omega V, \quad (7.9)$$

$$\lambda(t) = \beta(t) \sum_{a=0}^{80} x(a,t)(T_i + bF_i), \quad (7.10)$$

$$\beta(t) = \beta(0)e^{-\theta t}, \quad (7.11)$$

$$I_i(a,t) = \lambda(t)p(a)f(a)S + (\delta(a) + \lambda(t)p(a)m(a))f(a)L + \delta_+ T_n + \rho F_i + \rho_r R_i, \quad (7.12)$$

$$I_n(a,t) = \lambda(t)p(a)(1 - f(a))S + (\delta(a) + \lambda(t)p(a)m(a))(1 - f(a))L + \rho F_n + \rho_r R_n. \quad (7.13)$$

Структура данной модели в ряде деталей отличается от рассмотренных ранее, что требует некоторых комментариев:

- 1) Демографическая картина задается параметром $x(a,t)$ и граничными условиями, соответствующими единичной рождаемости ($S(0,t) = 1$) и фиксированной продолжительности жизни в 80 лет. В результате этого численность модельной популяции была бы постоянной в случае отсутствия дополнительной смертности, вызванной туберкулезом.
- 2) Сила инфекции $\lambda(t)$ определяется уравнениями (7.10) и (7.11). Инфекционными считаются индивиды из групп T_i и F_i . Экспоненциальная зависимость коэффициента $\beta(t)$ от времени введена для моделирования исторического снижения заболеваемости.
- 3) Подмодель выявления и лечения больных носит “мгновенный” характер: выявление и излечение происходит с определенными вероятностями мгновенно после развития заболевания. Неэффективно пролеченные БК+ больные также с некоторой вероятностью развивают МЛУ и могут быть излечены (возможность излечения больных с МЛУ ТБ была введена только в работе [64]). “Вероятностное дерево” подмодели выявления и лечения больных показано на рис.7.2.
- 4) Больные, излеченные в результате химиотерапии, считаются эквивалентными носителям латентной инфекции. Спонтанно самоизлечившиеся же выделяются в специальные группы R_i и R_n , индивиды из которых не инфекционны, не подвержены суперинфекции, но развивают рецидив туберкулеза с константой скорости ρ_n (с сохранением “свойства инфекционности”, т.е. рецидив возвращает индивида в ту же форму болезни, от которой он самоизлечился).
- 5) Неэффективно леченные больные (группы F_i и F_n) дальнейшему лечению не подлежат, но у них может развиваться рецидив в константой скорости ρ (также с сохранением “свойства инфекционности”).

Можно выделить следующие ключевые особенности данной математической модели:

- 1) учет возрастной стратификации населения,
- 2) различие инфекционных и неинфекционных форм болезни,

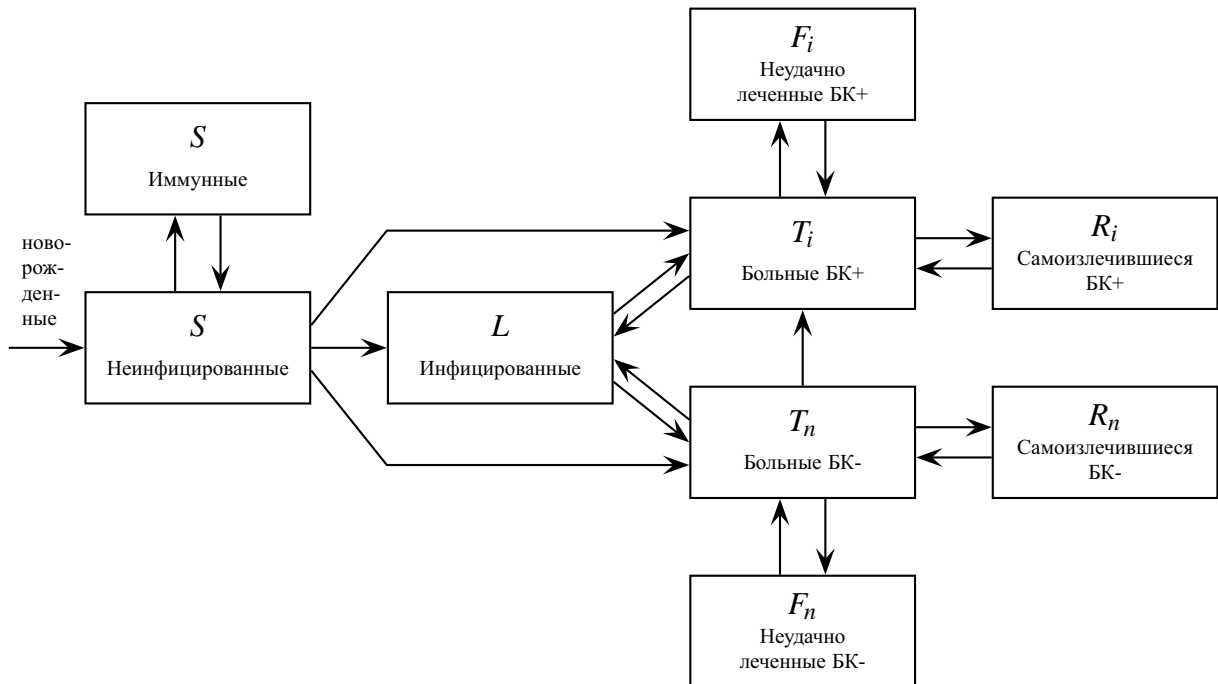


Рис. 7.1. Схема модели [63, 64]. Потоки смертности не показаны.

Таблица 7.1. Переменные модели [63, 64].

Обозначение	Описание
$S(a, t)$	количество неинфицированных в индивидов возраста a в момент времени t
$V(a, t)$	количество иммунных к туберкулезной инфекции (по естественным причинам или в результате вакцинации) возраста a в момент времени t
$L(a, t)$	количество индивидов возраста a в момент времени t , находящихся в стадии латентной инфицированности или эффективно излеченных от туберкулеза
$T_i(a, t)$	количество инфекционных больных возраста a в момент времени t
$T_n(a, t)$	количество неинфекционных больных возраста a в момент времени t
$R_i(a, t)$	количество самоизлечившихся от инфекционных форм туберкулеза возраста a в момент времени t
$R_n(a, t)$	количество самоизлечившихся от неинфекционных форм туберкулеза возраста a в момент времени t
$F_i(a, t)$	количество прошедших неэффективное лечение от инфекционных форм туберкулеза возраста a в момент времени t
$F_n(a, t)$	количество прошедших неэффективное лечение от неинфекционных форм туберкулеза возраста a в момент времени t

Таблица 7.2. Параметры модели [63, 64].

Обозначение	Описание
$I_i(a, t)$	удельная заболеваемость инфекционными формами туберкулеза в возрасте a в момент времени t
$I_n(a, t)$	удельная заболеваемость неинфекционными формами туберкулеза в возрасте a в момент времени t
$\lambda(t)$	удельный риск инфицирования в момент времени t
$\beta(t)$	параметр трансмиссивности в момент времени t
θ	скорость экспоненциального убывания $\beta(t)$, отражающая улучшение социальноэкономических условий
$x(a, t)$	доля популяции в возрасте $[a - 1, a)$ в момент времени t
$\sigma(a)$	константа скорости приобретения иммунитета к МБТ в возрасте a (как в результате иммунизации, так и в силу естественных причин)
ω	константа скорости потери иммунитета к МБТ
μ_T	константа скорости смерти, связанной с туберкулезом
$f(a)$	доля впервые заболевших людей, развивающих инфекционные формы туберкулеза
b	относительная заразность неэффективно леченных (F_i)
$\alpha(a)$	константа скорости самоизлечения
$p(a)$	доля впервые инфицированных, быстро развивающих болезнь
ρ	константа скорости рецидивов из F_i и F_n
ρ_r	константа скорости рецидивов из R_i и R_n
$\delta(a)$	константа скорости эндогенной активации
δ_+	константа скорости прогрессирования болезни
$m(a)$	доля реинфицированных, подверженных быстрому развитию болезни
d	доля заболевших, выявляемых мед.службами и направляемых на лечение
k	доля лечимых больных, получающих эффективную терапию
ε	относительный уровень выявления неинфекционных больных
r	доля неудачно пролеченных, развивающих МЛУ
l	доля неудачно пролеченных, излечиваемых в результате повторного лечения
u	доля заболевших МЛУ ТБ, выявляемых мед.службами и направляемых на лечение

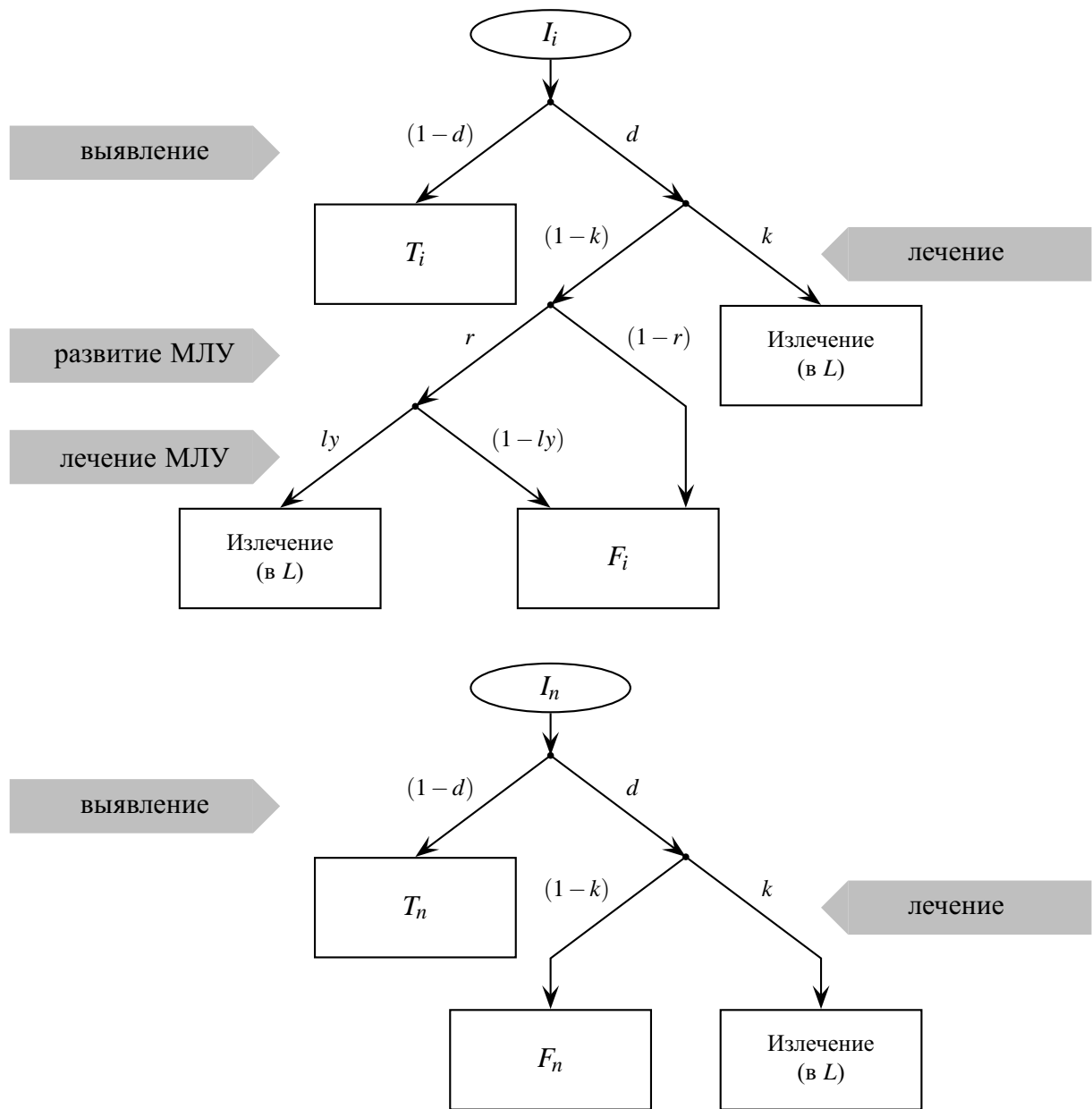


Рис. 7.2. “Вероятностное” дерево для подмодели выявления и лечения инфекционных больных в [63, 64]. I_i и I_n – потоки заболеваемости БК+ и БК-ТБ, T_i и T_n – группы БК+ и БК- больных, F_i и F_n – группы неэффективно леченных БК+ и БК- больных, L – группа латентно инфицированных.

- 3) учет трех механизмов развития туберкулеза (быстрого прогрессирования, экзогенной суперинфекции и эндогенной активации),
- 4) учет возможности прогрессирования болезни из стадии без бактериовыделения в стадию с бактериовыделением,
- 5) различие самоизлечившихся и излеченных индивидов,
- 6) учет воздействия программ лечения и иммунизации,
- 7) процессы выявления и лечения больных рассматриваются как происходящие мгновенно после развития заболевания, эффект задержки выявления не учитывается,
- 8) отсутствие учета таких демографических явлений как динамика рождаемости, смертности и миграции,
- 9) невозможность описания волнообразного течения болезни (т.к. нет спонтанного перехода из группы инфекционных больных в группу неинфекционных).

Значения большинства параметров модели были взяты (и, по-видимому, усреднены) из других исследований. Коэффициенты $\delta(a)$, $f(a)$ и $m(a)$ уточнены при помощи настройки простейшей SLT-модели на данные по Голландии, доступные из работ К.Стибло [67]. Итоговый набор средних значений параметров и их допустимых интервалов приведен в табл. 7.3 (в той форме, в которой он содержится в [64]). Следует отметить некоторое несоответствие уравнений модели и табличных данных: в математической модели группам T_i и T_n приписывается одинаковая смертность от причин, связанных с туберкулезом, а в таблице есть различающиеся параметры μ_i и μ_n ; кроме того, в таблице отсутствуют параметры θ , x , b , d , k , ε и $\beta(0)$ (возможно, причиной отсутствия этих параметров является специфичность большинства из них по отношению к региону Земли, на который производится настройка модели).

Проверка качества настройки модели (model validation) в [63] производилась путем моделирования снижения годового риска инфицирования по голландским данным за 1920-1960 годы и снижения заболеваемости (как результата лечения) на интервале 1955-1975 годов.⁴⁶ В работе 2005 года [64] настройка модели осуществлялась с помощью вычисления стационарного положения модели, отнесения его к моменту появления эффективных медикаментов для лечения туберкулеза (в данной работе – к 1950 году) и моделировании развития ситуации под воздействием программ лечения и вакцинации, что дает некоторую оценку эпидемиологической ситуации в настоящее время.

Далее эта модель была использована для прогнозирования различных сценариев развития ситуации в Африке и Юго-Восточной Азии и оценки эффективности различных стратегий борьбы с туберкулезом (с точки зрения экономической эффективности).

7.2. Динамика штаммов с множественной лекарственной устойчивостью

Следующей опубликованной математической моделью, разработанной К.Даем и Б.Вильямсом, была модель, ориентированная на оценку параметров распространения штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и оценку эффективности программ по борьбе с ними [68]. Эта модель, по словам авторов, построена

⁴⁶Возможно, это было сделано подбором параметра θ – его значение не указано ни в одной итоговой таблице параметров.

Таблица 7.3. Значения параметров модели [63, 64] (цитируются из [64]). Нижние индексы i и n относят параметр к индивидам с и без бактериовыделения, аргумент или индекс HIV относит параметр к больным СПИДом, индекс TB относит параметр к больным туберкулезом, аргументы (≤ 15) и (> 15) относят параметр к детям или взрослым соответственно. Размерность констант скорости - чел/год.

Параметр	Значение (интервал)	Параметр	Значение (интервал)
μ_i	0.3 (0.2-0.4)	μ_n	0.21 (0.18-0.25)
μ_{HIV}	0.25 (0.1-0.33)	$\mu_{TB/HIV}$	1.0 (0.75-1.0)
$f(\leq 15)$	0.08 (0.012-0.1)	$f(> 15)$	0.65 (0.5-0.65)
$f(HIV)$	0.3 (0.19-0.4)	α	0.2 (0.15-0.25)
$p(\leq 15)$	0.04 (0.015-0.14)	$p(> 15)$	0.14 (0.08-0.25)
$p(HIV)$	0.67 (0.36-0.8)	ρ	0.3 (0-0.5)
ρ_n	0.03 (0.02-0.04)	$\delta(\leq 15)$	0.00005 (0-0.0001)
$\delta(> 15)$	0.000113 (0.0001-0.0003)	$\delta(HIV)$	0.17 (0.04-0.2)
$m(\leq 15)$	1.0 (0.5-1.0)	$m(> 15)$	0.35 (0.1-0.6)
$m(HIV)$	0.75 (0.5-1.0)	δ_+	0.015 (0.007-0.02)
σ	0.2 (0-0.5)	ω	0.15 (0.06-0.2)
r	0.58 (0.29-0.8)	l	0.48 (0.3-0.7)
y	1		

на основе предыдущей модели [63, 64], однако, с нашей точки зрения, в ней сделаны серьезные упрощения, влияющие на характер моделирования и физический смысл коэффициентов модели.⁴⁷

В модели [68] рассматриваются процессы распространения только штаммов микобактерии с *множественной* лекарственной устойчивостью (через инфицирование или суперинфицирование такими штаммами) и воздействие программы выявления и лечения больных с МЛУ. Все индивиды, инфицированные лекарственно-чувствительными или лекарственно-устойчивыми (но не МЛУ!) штаммами микобактерии туберкулеза, а также больные, чье заболевание вызвано такими штаммами, считаются подверженными суперинфекции МЛУ-штаммами, и предполагается, что наличие ЛЧ- или ЛУ-инфекции предоставляет им частичную защиту от суперинфицирования МЛУ-штаммами. Доля популяции, инфицированная ЛЧ- и ЛУ-штаммами считается постоянной и заданной. Кроме того, в модели [68] отсутствует приток больных с первичной множественной лекарственной устойчивостью, появившейся в результате неудачного лечения лекарственно-чувствительного или лекарственно-устойчивого туберкулеза. Далее, по сравнению с моделью [63, 64], появилось четкое разделение болезни на неинфекционную и инфекционную форму без возможности перехода из первой во вторую, причем неинфекционная форма не подлежит лечению. Способ описания продолжительности жизни индивидов был изменен с постоянной продолжительности жизни в 80 лет на экспоненциальное распределение продолжительности жизни (т.е. постоянный по времени риск смерти μ). Моделируемая популяция ограничена взрослым населением (старше 15 лет), отсутствует явная стратификация по возрасту.

⁴⁷Видимо, это было сделано для того, чтобы можно было получить аналитическое выражение для базовой скорости репродукции R_0 .

Таблица 7.4. Переменные модели [68].

Символ	Описание
$S(t)$	количество неинфицированных (МЛУ-штаммами) индивидов в момент времени t
$L_s(t)$	количество индивидов в момент времени t , находящихся в состоянии латентной инфицированности (МЛУ-штаммами) и медленно развивающих болезнь
$L_f(t)$	количество индивидов в момент времени t , находящихся в состоянии латентной инфицированности (МЛУ-штаммами) и быстро развивающих болезнь
$T_n(t)$	количество неинфекционных больных (МЛУ ТБ) в момент времени t
$T_i(t)$	количество инфекционных больных (МЛУ ТБ) в момент времени t
$R(a, t)$	количество спонтанно самоизлечившихся (от МЛУ ТБ) в момент времени t
$C(a, t)$	количество излеченных от (МЛУ ТБ) в момент времени t
$F_1(a, t)$	количество однократно неудачно пролеченных больных (МЛУ ТБ) в момент времени t
$F_2(a, t)$	количество двукратно неудачно пролеченных больных (МЛУ ТБ) в момент времени t
$F_3(a, t)$	количество трехкратно неудачно пролеченных больных (МЛУ ТБ) в момент времени t

Рассматриваемая модель может описывать как распространение и лечение МЛУ-штаммов МБТ, так и аналогичные процессы с ЛЧ- и ЛУ-штаммами. Различие между этими двумя случаями состоит в способе задания параметра трансмиссивности β – для МЛУ-штаммов он ниже как в силу наличия “цены приспособленности”, так и из-за частичной защиты, предоставляемой не-МЛУ инфекцией. В остальном варианты модели для МЛУ- и не-МЛУ-штаммов структурно совпадают. При этом, очевидно, могут отличаться константы скорости лечения.

Группы, на которые поделена моделируемая популяция, описаны в табл. 7.4, схема модели представлена на рис. 7.3, динамика численностей групп определяется уравнениями (7.14)-(7.23), коэффициенты уравнений и их значения (для МЛУ-штаммов) приведены в табл. 7.5:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta (T_i + b \sum F_i) S + \mu(1 - S) + \mu_i T_i + \mu_{if} \sum F_i, \quad (7.14)$$

$$\frac{dL_s}{dt} = \beta(1 - p) (T_i + b \sum F_i) S - (\beta p m (T_i + b \sum F_i) + \delta_s + \mu) L_s, \quad (7.15)$$

$$\frac{dL_f}{dt} = \beta p (T_i + b \sum F_i) S - \beta p m (T_i + b \sum F_i) L_s - (\delta_f + \mu) L_f, \quad (7.16)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = f(\delta_s L_s + \delta_f L_f + \rho R) - (\gamma + \mu + \mu_i + \alpha) T_i, \quad (7.17)$$

$$\frac{dT_n}{dt} = (1 - f)(\delta_s L_s + \delta_f L_f) - \mu T_n, \quad (7.18)$$

$$\frac{dF_1}{dt} = \gamma(1 - k_0) T_i - (\gamma_{r1} + \mu + \mu_{if}) F_1, \quad (7.19)$$

$$\frac{dF_2}{dt} = \gamma_{r1}(1 - k_1)F_1 - (\gamma_{r2} + \mu + \mu_{if})F_2, \quad (7.20)$$

$$\frac{dF_3}{dt} = \gamma_{r2}(1 - k_2)F_2 - (\mu + \mu_{if})F_3, \quad (7.21)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha T_i - (\rho + \mu)R, \quad (7.22)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma k_0 T_i + \gamma_{r1} k_1 F_1 + \gamma_{r2} k_2 F_2 - \mu C. \quad (7.23)$$

В случае рассмотрения распространения МЛУ-штаммов на фоне имеющегося уровня инфицированности ЛЧ- и ЛУ-штаммами (z) параметр β заменяется на β_m , определяемый как

$$\beta_m = \beta_{MDR}(1 - z + zm),$$

где β_{MDR} обозначает “естественный” параметр трансмиссивности для МЛУ ТБ, который может быть ниже “естественного” параметра трансмиссивности для ЛЧ- и ЛУ-штаммов в силу эффекта “цены приспособленности”. В качестве средней точечной оценки рассматривается $\beta_{MDR} = \beta$, допустимым интервалом является $\beta_{MDR} \in [0.7 \cdot \beta, \beta]$.

Отметим следующие структурные особенности модели [68]:

- учитываются три основных механизма развития ТБ (быстрое прогрессирование, эндогенная активация и экзогенное суперинфицирование);
- в явной форме различаются два состояния латентной инфекции – L_s и L_f ;
- подробно моделируются процессы, связанные с излечением от ТБ: различаются спонтанно самоизлечившиеся, излеченные и неэффективно пролеченные индивиды;
- отсутствует возможность развития бактериовыделения у неинфекционных больных;
- используется упрощенная модель постоянной численности популяции (приток молодежи в моделируемую популяцию считается равным потоку смертности от всех причин, включая туберкулез);
- излеченные и спонтанно самоизлечившиеся индивиды (C и R) считаются изъятыми из популяции, в которой происходит распространение МБТ, что, вкуче с принятой моделью рождаемости, соответствует либо бессмертию и вечному иммунитету к инфицированию МБТ у таких индивидов, либо передаче свойства пожизненного иммунитета к туберкулезу от излеченных индивидов к их потомкам.
- отсутствует приток больных с первичной множественной лекарственной устойчивостью.

В [68] в основном использовались значения параметров из работы 1998 года [63], скорректированные для МЛУ-ТБ среди взрослого населения. Коэффициенты, обозначенные в табл. 7.5 как “варьируемые”, отражают различные стратегии выявления и лечения больных: для них рассматривались значения, соответствующие “временам инфекционности” от 1 до 24 месяцев (“время инфекционности” - это величина, обратная к скорости выявления и лечения); для доли излеченных k рассматривался весь спектр возможных значений (от 0 до 1).

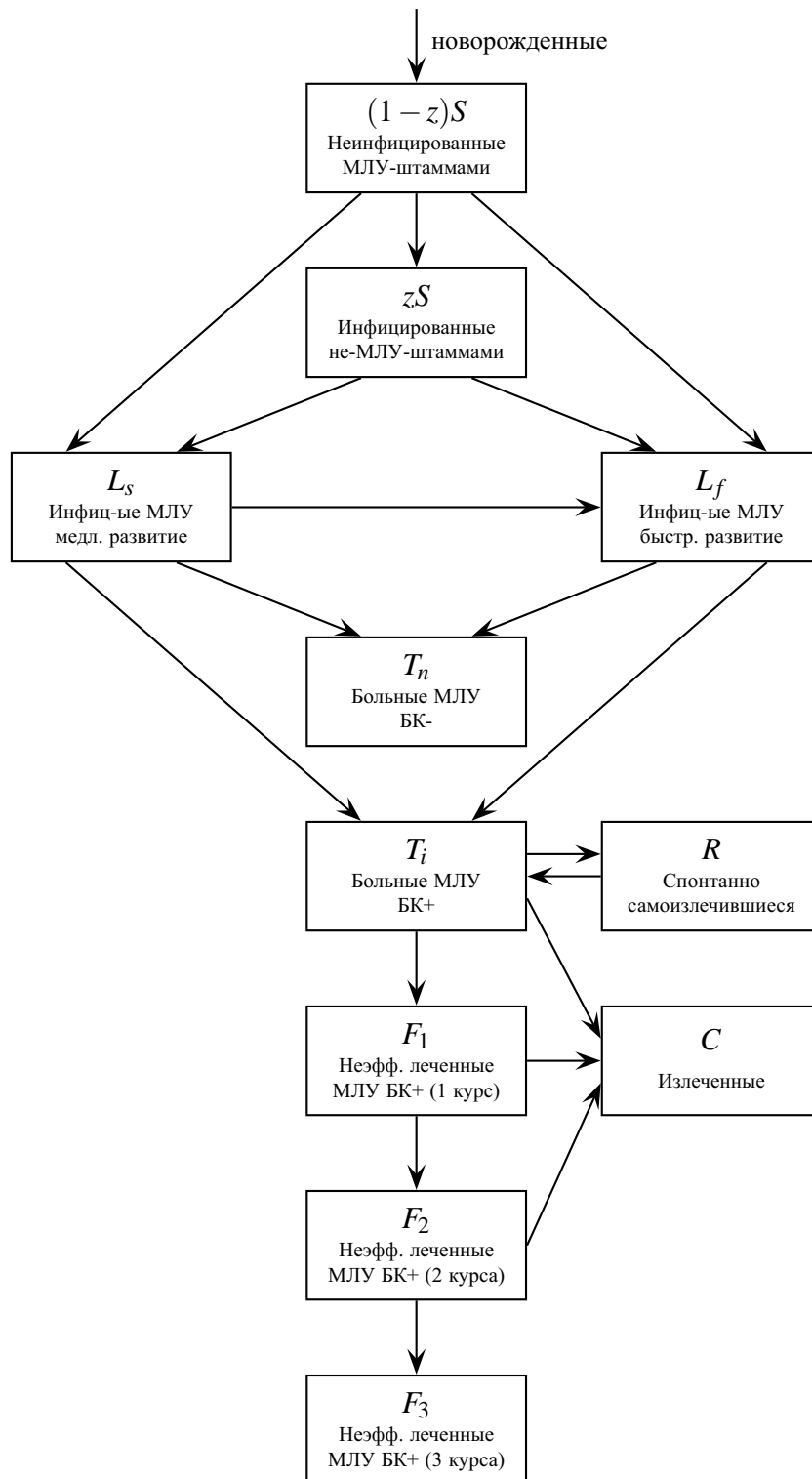


Рис. 7.3. Схема модели [68]. Поток смертности не показаны.

Таблица 7.5. Параметры модели [68] и их значения (для МЛУ-штаммов).

Символ	Описание	Мин.	Мода	Макс.
β	Эффективное количество контактов на душу населения с поправкой на возрастную структуру	7.0	9.8	12.6
β_m	Эффективное количество контактов на душу населения с поправкой на возрастную структуру для МЛУ-штамма МБТ	Зависит от z и m , подробнее см. в тексте		
z	Доля популяции, инфицированная не-МЛУ штаммами	0.3	0.3	0.3
m	Доля реинфицированных МЛУ-штаммами, у которой развивается болезнь со скоростью δ_f	0.1	0.35	0.6
p	Доля впервые инфицированных МЛУ-штаммами, у которой быстро развивается болезнь	0.08	0.14	0.25
f	Доля инфекционных среди больных с МЛУ-ТБ	0.5	0.65	0.65
α	к.с. самоизлечения инфекционных больных	0.15	0.2	0.25
ρ	к.с. развития рецидивов после самоизлечения	0.02	0.03	0.04
μ	фоновая смертность	0.015	0.015	0.015
μ_i	удельный риск смерти, вызываемой инфекционными формами МЛУ-ТБ	0.2	0.3	0.4
μ_{if}	удельный риск смерти, вызываемой неэффективно лечеными инфекционными формами МЛУ-ТБ	0	$0.5 * \mu_i$	μ_i
b	относительная инфекционность неэффективно леченных	0	0.25	0.5
δ_f	к.с. быстрого прогрессирования МЛУ ТБ	0.76	0.88	0.99
δ_s	к.с. эндогенной активации МЛУ-инфекции	0.0001	0.00011	0.0003
γ	к.с. выявления и лечения новых случаев болезни	варьируется (1, ..., 1/24 мес ⁻¹)		
γ_f	к.с. выявления и повторного лечения неэффективно леченных, индекс задает количество неудачных попыток лечения	варьируется (1, ..., 1/24 мес ⁻¹)		
k	доля излеченных, индексы такие же, как для γ_f	варьируется (0, ..., 1)		

При помощи построенной математической модели авторы работы исследовали различные сценарии проведения программ по борьбе с МЛУ-ТБ и сделали три основных вывода:

- Для эффективной борьбы с МЛУ-ТБ необходимо применение антибиотиков второго ряда, дающих более высокий процент излечения по сравнению со стандартными курсами первого ряда.
- Необходимо повысить эффективность излечения лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза до 80% для того, чтобы избежать распространения МЛУ-ТБ.
- Необходима высокая скорость выявления больных. Выявление минимум 70% всех наличествующих (prevalent) случаев МЛУ-ТБ *каждый год*⁴⁸ и излечение минимум 80% из них “прервет цикл передачи”.

7.3. Уточнение параметров динамики штаммов с множественной лекарственной устойчивостью

В 2001 году Кристофер Дай и Маркос Эспинал (Marcos A. Espinal) использовали описанную в предыдущем разделе математическую модель распространения МЛУ ТБ (раздел 7.2, статья [68]) для более точного оценивания перспектив распространения лекарственной устойчивости. Центральной идеей их работы [69] было усвоение и использование более современных данных по свойствам МЛУ-штаммов МБТ и включение их в ранее построенную модель. Структура модели была незначительно упрощена – из рассмотрения были исключены группы F_2 и F_3 , позволяющие подробно моделировать процессы повторного лечения больных, и заразность неэффективно пролеченных больных (F) была приравнена к заразности нелеченных инфекционных больных. Кроме того, модель была переформулирована с языка дифференциальных уравнений в уравнения с дискретным временем (с шагом 0.1 года).

Поскольку прямые измерения таких параметров как вероятность неудачного исхода лечения и вероятность развития лекарственной устойчивости в результате неудачного исхода лечения зачастую ненадежны (в силу малого количества больных, участвующих в исследовании) или отражают эффективность лечения в “тепличных условиях” (вместо эффективности широко используемых методов), авторы предложили способ оценки этих параметров по эпидемиологическим данным. На этом этапе они рассматривали четыре типа больных:

- F_r – ранее пролеченные, с МЛУ,
- F – ранее пролеченные, без МЛУ,
- T_r – впервые заболевшие (видимо, подразумеваются инфекционные больные), с МЛУ,
- T – впервые заболевшие (также, судя по всему, инфекционные больные), без МЛУ.

Приток ранее пролеченных индивидов с МЛУ складывается из четырех компонент:

- 1) F_r , которые снова были неэффективно пролечены,

⁴⁸А не кумулятивно.

Таблица 7.6. Оценки величин $(1 - k_r)/(1 - k)$ (относительная вероятность неудачного исхода лечения) и r (вероятность развития МЛУ в результате неэффективного лечения), найденные по реальным данным по устойчивости к различным антибиотикам [69]. В скобках указаны стандартные отклонения оценок.

Антибиотик	$\frac{(1 - k_r)}{(1 - k)}$ (с.о.)	r (с.о.)
Изониазид	1.82 (0.34)	0.134 (0.048)
Рифампицин	2.62 (0.28)	0.080 (0.021)
Этамбутол	2.19 (0.25)	0.038 (0.012)
Стрептомицин	1.89 (0.14)	0.030 (0.022)
все четыре препарата	2.01 (0.12)	0.073 (0.015)
МЛУ (изониазид+рифампицин)	2.49 (0.31)	0.070 (0.018)

- 2) F , которые снова были неэффективно пролечены и в результате этого развили МЛУ,
- 3) T_r , которые были неэффективно пролечены,
- 4) T , которые были неэффективно пролечены и в результате этого развили МЛУ.

Таким образом, приток F_r за один шаг времени можно записать как (обозначения аналогичны использованным в разделе 7.2)

$$\Delta F_r = \gamma(1 - k_r)(T_r + F_r) + \gamma(1 - k)r(T + F),$$

где r – вероятность развития МЛУ в результате неэффективного лечения, γ – к.с. выявления и лечения больных, k и k_r – вероятности излечения для ЛЧ- и МЛУ-ТБ. Приток ранее пролеченных больных без МЛУ (F), очевидно, записывается как

$$\Delta F = \gamma(1 - k)(1 - r)(T + F).$$

Следовательно, отношение этих притоков за единичный шаг времени, $P_r = \Delta F_r/\Delta F$ можно выразить следующим образом:

$$P_r = \left[\frac{(1 - k_r)(T_r + F_r)}{(1 - k)(T + F)} + r \right] (1 - r)^{-1}. \quad (7.24)$$

Величины P_r и $A_r = (T_r + F_r)/(T + F)$ являются наблюдаемыми в эпидемиологических исследованиях. Первая из них наблюдается непосредственно как отношение притоков ранее пролеченных больных с МЛУ и без, а вторая может быть оценена по потокам выявления больных с МЛУ и без при предположении, что поток выявления пропорционален распространенности и что коэффициент пропорциональности одинаков для всех типов больных. Выражение (7.24) связывает эти две величины линейно-регрессионной формулой, коэффициенты которой зависят от искомым параметров k , k_r и r . Оценка коэффициентов (7.24) по реальным данным для 47 регионов мира [70], позволила оценить значения параметров $(1 - k_r)/(1 - k)$ и r (табл. 7.6). Следует, тем не менее, отметить, что разброс реальных данных относительно регрессионной прямой был достаточно существенен. Поэтому авторы замечают, что такой метод оценки параметров не может

Таблица 7.7. Параметры модели [69].

Сим-вол	Описание	Мин.	Мода	Макс.
β	Эффективное количество контактов на душу населения с поправкой на возрастную структуру	7.0	9.8	12.6
β_m/β	Относительное эффективное количество контактов на душу населения с поправкой на возрастную структуру:			
	для МЛУ-штамма МБТ	0.04	0.32	0.6
	для изониазид-устойчивого штамма МБТ	0.5	0.75	1.0
m	Доля суперинфицированных МЛУ-штаммами, у которой развивается болезнь со скоростью δ_f	0.1	0.35	0.6
p	Доля впервые инфицированных МЛУ-штаммами, у которой быстро развивается болезнь	0.08	0.14	0.25
f	Доля инфекционных среди больных с МЛУ-ТБ	0.5	0.65	0.65
α	к.с. самоизлечения инфекционных больных	0.15	0.2	0.25
ρ	к.с. развития рецидивов после самоизлечения	0.02	0.03	0.04
μ	фоновая смертность		0.015	
μ_i	удельный риск смерти, вызываемой инфекционными формами МЛУ-ТБ	0.2	0.3	0.4
μ_{if}	удельный риск смерти, вызываемой неэффективно леченными инфекционными формами МЛУ-ТБ		μ_i	
δ_f	к.с. быстрого прогрессирования МЛУ ТБ	0.76	0.88	0.99
δ_s	к.с. эндогенной активации МЛУ-инфекции	0.0001	0.00011	0.0003
γ	к.с. выявления и лечения новых случаев болезни	0.4	0.5	0.6
k	доля излеченных	0.6	0.7	0.8

отразить особенности отдельных регионов, а дает только “среднестатистические” результаты.

В работе [69] также был оценен параметр трансмиссивности МЛУ ТБ β_{MDR} (точнее, отношение β_{MDR}/β , отражающее цену приспособленности МЛУ-штамма). Его оценка была сделана на основании нескольких исследований кластеризации передачи МБТ при помощи типирования микобактериальной ДНК.

Итоговый набор параметров, использовавшийся в [69] для проведения численных экспериментов, представлен на табл. 7.7.

7.4. Эффективность противотуберкулезных программ на фоне коэпидемии с ВИЧ/СПИД, оценка параметров

Последней на данный момент математической моделью распространения туберкулеза, разработанной в соавторстве с Кристофером Даем, является модель, опубликованная в статье Кристины Карри (Christine Currie) с соавторами 2003 года [71]. Эта модель была затем использована в двух работах 2005 года [72, 65].

В статье К. Карри с соавторами [71] основной целью является оценка эффективности различных противотуберкулезных программ в условиях коэпидемии туберкулеза и ВИЧ/СПИД. Процесс построения модели коэпидемии опирается на стандартный принцип стратификации всех групп некоторой модели распространения туберкулеза по кри-

Таблица 7.8. Переменные модели [71].

Обозначение	Описание
$S^{neg}(t), S^{late}(t)$	количество неинфицированных МБТ индивидов, индекс “ <i>neg</i> ” означает неинфицированность ВИЧ или раннюю стадию СПИД (I-II), индекс “ <i>late</i> ” означает поздние стадии СПИД (III-IV)
$L^{neg}(t), L^{late}(t)$	количество носителей латентной инфекции
$P^{neg}(t), P^{late}(t)$	количество индивидов, проходящих лечение от латентной туберкулезной инфекции
$T_i^{neg}(t), T_i^{late}(t)$	количество индивидов с активным туберкулезом с бактериовыделением
$T_n^{neg}(t), T_n^{late}(t)$	количество индивидов с активным туберкулезом без бактериовыделения
$F_i^{neg}(t), F_i^{late}(t)$	количество индивидов, неэффективно пролеченных от туберкулеза с бактериовыделением
$F_n^{neg}(t), F_n^{late}(t)$	количество индивидов, неэффективно пролеченных от туберкулеза без бактериовыделения

терию наличия СПИД поздних стадий (III и IV) и изменения коэффициентов модели и ее структуры для индивидов с поздними стадиями СПИД. В данной модели учитываются программы лечения туберкулезной болезни и туберкулезной инфекции⁴⁹, программы противовирусной/противо-ВИЧ терапии⁵⁰, но не учитываются явления лекарственной устойчивости и стратификации по возрасту и полу.

Исходная модель распространения туберкулеза разделяет всю популяцию на следующие 7 групп:

- неинфицированные,
- носители латентной инфекции,
- носители латентной инфекции, находящихся на превентивной терапии туберкулезной инфекции,
- больные с бактериовыделением,
- больные без бактериовыделения,
- неудачно леченные от туберкулеза с бактериовыделением,
- неудачно леченные от туберкулеза без бактериовыделения.

Ход эпидемии ВИЧ/СПИД напрямую не моделируется, а является заданной функцией – доля инфицированных ВИЧ задается как двойная логистическая функция, интерполирующая или экстраполирующая реальные данные. При построении полной модели коэпидемии в подмодель распространения туберкулеза среди индивидов с поздними стадиями СПИД вносятся небольшие структурные изменения: в отличие от индивидов, не инфицированных ВИЧ или имеющих ранние стадии СПИД, излеченные от туберкулеза индивиды с поздними стадиями СПИД считаются неинфицированными, а не носителями латентной инфекции.

⁴⁹TLTI, treatment of latent tuberculosis infection.

⁵⁰HAART, highly active anti-retroviral therapy.

Таблица 7.9. Параметры модели [71]. Индексы “*neg*”, “*early*” и “*late*” относятся параметр к индивидам без, с ранними и с поздними стадиями СПИД соответственно.

Обозначение	Описание
Δt	шаг по времени
λ_0	начальная сила инфекции
p, p_{late}	доля недавно инфицированных индивидов, развивающих болезнь вскоре после инфицирования
δ, δ_{late}	к.с. эндогенной активации туберкулезной инфекции
m, m_{late}	доля подвергшихся суперинфицированию, быстро развивающих болезнь
f, f_{late}	доля развивающих ТБ с бактериовыделением среди всех развивающих ТБ
b	доля неудачно пролеченных, остающихся инфекционными
$\delta_{neg}^+, \delta_{late}^+$	к.с. развития бактериовыделения у больных туберкулезом без бактериовыделения
μ	к.с. естественной смерти
$\mu_{neg}^i, \mu_{late}^i$	к.с. смерти от ТБ с бактериовыделением
$\mu_{neg}^n, \mu_{late}^n$	к.с. смерти от ТБ без бактериовыделения
μ_{late}	к.с. смерти, связанной с поздними стадиями СПИД
e	относительная скорость выявления ТБ БК- по отношению к ТБ БК+
ρ	к.с. рецидивов у неудачно пролеченных
$c(t)$	доля излеченных
$d(t)$	доля выявленных
τ	длительность курса лечения латентной туберкулезной инфекции (ТЛТИ)
$q_{neg}, q_{early}, q_{late}$	эффективность ТЛТИ-программы
$\sigma_{neg}(t), \sigma_{early}(t), \sigma_{late}(t)$	к.с. включения населения ТЛТИ-программу; верхние индексы “ <i>mass</i> ” и “ <i>targeted</i> ”, по-видимому, отражают действие массовых и целевых программ
$\sigma_{ART}(t)$	к.с. включения населения в программу противовирусной (противо-ВИЧ) терапии (HAART, ART)
$\omega(t)$	к.с. прекращения противовирусной терапии (dropout from HAART)
α	относительная скорость нарастания ВИЧ-эпидемии в ее начале
β	относительная скорость выхода на асимптозу
a	определяет пиковую распространенность ВИЧ
g	конечная асимптоза
t_0	определяет временные параметры эпидемии
$\tau_{LateStage}$	среднее время между инфицированием ВИЧ и развитием поздних стадий СПИД
τ_{Death}	среднее время от инфицирования ВИЧ до смерти

Переменные полной модели коэпидемии описаны в табл. 7.8: они сформированы путем разделения каждой группы модели распространения туберкулеза на подгруппу неинфицированных ВИЧ (или имеющих I или II стадию СПИД) – нижний индекс “*neg*” и на подгруппу находящихся на поздних стадиях ВИЧ – нижний индекс “*late*”. Динамика модели подчиняется системе интегро-дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (7.25)-(7.38), в которых используются величины, определяемые в уравнениях (7.39)-(7.57), и константы, описанные в табл. 7.9.

$$\begin{aligned} \frac{dS_{neg}(t)}{dt} = & - \left\{ \lambda(t) + \mu + \phi(t)\kappa(t) (1 - \sigma_{ART}(t)) + q_{neg}\sigma_{neg}^{mass}(t) + \right. \\ & \left. + q_{early}\sigma_{early}^{mass}(t)\psi(t) \right\} S_{neg}(t) + E'(t) (1 - \lambda(t) \cdot \Delta t)^{15/\Delta t} - \\ & - \omega H^S(t) + \Sigma'_{neg}(t - \tau) (1 - \mu \cdot \Delta t)^{\tau/\Delta t}, \end{aligned} \quad (7.25)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS_{late}(t)}{dt} = & - \left\{ \lambda(t) + \mu + \mu_{late} + q_{late}\sigma_{late}^{mass}(t) \right\} S_{late}(t) + (1 - \sigma_{ART}(t)) \phi(t)\kappa(t)S_{neg}(t) + \\ & + d(t)c(t)(I_{late}^i(t) + eI_{late}^m(t) + \delta_{late}^+ T_{late}^n(t)) + \\ & + \Sigma'_{late}(t - \tau) (1 - (\mu + \mu_{late})\Delta t)^{\tau/\Delta t} + \omega \cdot H^S(t), \end{aligned} \quad (7.26)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{neg}(t)}{dt} = & - \left\{ \delta + \lambda(t)p \cdot m + q_{neg} \left(\sigma_{neg}^{mass}(t) + \sigma_{neg}^{targeted}(t) \right) + \right. \\ & \left. + q_{early} \left(\sigma_{early}^{mass}(t) + \sigma_{early}^{targeted}(t) \right) \psi(t) + (1 - \sigma_{ART}(t)) \phi(t)\kappa(t) \right\} L_{neg}(t) + \\ & + d(t)c(t) \left[I_{neg}^i(t) + eI_{neg}^m(t) + \delta_{neg}^+ T_{neg}^n(t) \right] + E'(t) \left(1 - (1 - \lambda(t) \cdot \Delta t)^{15/\Delta t} \right) + \\ & + (1 - p)\lambda(t)S_{neg}(t) + \Sigma'_{neg}(t - \tau) (1 - \mu \cdot \Delta t)^{\tau/\Delta t} - \omega \cdot H^L(t), \end{aligned} \quad (7.27)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{late}(t)}{dt} = & - \left\{ \delta_{late} + \lambda(t)p_{late}m_{late} + \mu + \mu_{late} + q_{late} \left(\sigma_{late}^{mass}(t) + \sigma_{late}^{targeted}(t) \right) \right\} L_{late}(t) + \\ & + \lambda(t) (1 - p_{late})S_{late}(t) + (1 - \sigma_{ART}(t)) \phi(t)\kappa(t)L_{neg}(t) + \omega \cdot H^L(t), \end{aligned} \quad (7.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_{neg}(t)}{dt} = & -uP_{neg}(t) + \Sigma'_{neg}(t) + \Sigma'_{neg}(t) - \\ & - \left\{ \Sigma'_{neg}(t - \tau) + \Sigma'_{neg}(t - \tau) \right\} (1 - \mu \cdot \Delta t)^{q/\Delta t}, \end{aligned} \quad (7.29)$$

$$\frac{dP_{late}(t)}{dt} = -(\mu + \mu_{late})P_{late}(t) + \Sigma'_{late}(t) - \Sigma'_{late}(t - \tau) (1 - (\mu + \mu_{late}) \cdot \Delta t)^{\tau/\Delta t}, \quad (7.30)$$

$$\frac{dT_{neg}^i(t)}{dt} = -(\mu + \mu_{neg}^i) T_{neg}^i(t) + \left(I_{neg}^i(t) + \delta_{neg}^+ T_{neg}^n(t) \right) (1 - d(t)), \quad (7.31)$$

$$\frac{dT_{late}^i(t)}{dt} = -(\mu + \mu_{late}^i) T_{late}^i(t) + \left(I_{late}^i(t) + \delta_{late}^+ T_{late}^n(t) \right) (1 - d(t)), \quad (7.32)$$

$$\frac{dT_{neg}^n(t)}{dt} = -(\mu + \mu_{neg}^n + \delta_{neg}^+) T_{neg}^n(t) + I_{neg}^m(t) (1 - e \cdot d(t)), \quad (7.33)$$

$$\frac{dT_{late}^n(t)}{dt} = -(\mu + \mu_{late}^n + \delta_{late}^+) T_{late}^n(t) + I_{late}^m(t) (1 - e \cdot d(t)), \quad (7.34)$$

$$\frac{dF_{neg}^i(t)}{dt} = -(\rho + \mu)F_{neg}^i(t) + d(t) (1 - c(t)) \left(I_{neg}^i(t) + \delta_{neg}^+ T_{neg}^n(t) \right), \quad (7.35)$$

$$\frac{dF_{late}^i(t)}{dt} = -(\rho + \mu + \mu_{late})F_{late}^i(t) + d(t) (1 - c(t)) \left(I_{late}^i(t) + \delta_{late}^+ T_{late}^n(t) \right), \quad (7.36)$$

$$\frac{dF_{neg}^n(t)}{dt} = -(\rho + \mu)F_{neg}^n(t) + e \cdot d(t) (1 - c(t)) I_{neg}^m(t), \quad (7.37)$$

$$\frac{dF_{late}^n(t)}{dt} = -(\rho + \mu + \mu_{late})F_{late}^n(t) + e \cdot d(t)(1 - c(t))I_{late}^n(t). \quad (7.38)$$

В уравнениях (7.25)-(7.38) использовались следующие обозначения:

- Мгновенная скорость появления случаев туберкулеза с бактериовыделением среди индивидов, не инфицированных ВИЧ или находящихся на ранних стадиях СПИД:

$$I_{neg}^i(t) = \lambda(t)pfS_{neg}(t) + (\delta + \lambda(t)pm) fL_{neg}(t) + rfF_{neg}^i(t)n. \quad (7.39)$$

- Мгновенная скорость появления случаев туберкулеза с бактериовыделением среди индивидов, находящихся на поздних стадиях СПИД:

$$I_{late}^i(t) = \lambda(t)p_{late}f_{late}S_{late}(t) + (\delta_{late} + \lambda(t)p_{late}m_{late}) f_{late}L_{late}(t) + \rho F_{late}^i(t). \quad (7.40)$$

- Мгновенная скорость появления случаев туберкулеза без бактериовыделения среди индивидов, не инфицированных ВИЧ или находящихся на ранних стадиях СПИД:

$$I_{neg}^n(t) = \lambda(t)p(1 - f)S_{neg}(t) + (\delta + \lambda(t)pm)(1 - f)L_{neg}(t) + \rho \cdot F_{neg}^n(t). \quad (7.41)$$

- Мгновенная скорость появления случаев туберкулеза с бактериовыделением среди индивидов, находящихся на поздних стадиях СПИД:

$$I_{late}^n(t) = \lambda(t)p_{late}(1 - f_{late})S_{late}(t) + (\delta_{late} + \lambda(t)p_{late}m_{late})(1 - f_{late})L_{late}(t) + \rho F_{late}^n(t). \quad (7.42)$$

- Мгновенная скорость включения в программу лечения латентной туберкулезной инфекции индивидов, не инфицированных МБТ и либо не инфицированных ВИЧ, либо находящихся на ранних стадиях СПИД:

$$\Sigma_{neg}^S(t) = \left\{ q_{neg}\sigma_{neg}^{mass}(t) + q_{early}\sigma_{early}^{mass}(t)\Psi(t) \right\} S_{neg}(t). \quad (7.43)$$

- Мгновенная скорость включения в программу лечения латентной туберкулезной инфекции носителей латентной инфекции, либо не инфицированных ВИЧ, либо находящихся на ранних стадиях СПИД:

$$\Sigma_{neg}^L(t) = \left\{ q_{neg} \left(\sigma_{neg}^{mass}(t) + \sigma_{neg}^{targeted}(t) \right) + q_{early} \left(\sigma_{early}^{mass}(t) + \sigma_{early}^{targeted}(t) \right) \right\} L_{neg}(t). \quad (7.44)$$

- Мгновенная скорость включения в программу лечения латентной туберкулезной инфекции индивидов, находящихся на поздних стадиях СПИД:

$$\Sigma_{late}^L(t) = q_{late} \left\{ \sigma_{late}^{mass}(t)S_{late}(t) + \left(\sigma_{late}^{mass}(t) + \sigma_{late}^{targeted}(t) \right) L_{late}(t) \right\}. \quad (7.45)$$

- Количество индивидов, находящихся на противовирусной терапии и неинфицированных МБТ:

$$H^S(t) = \int_0^t e^{-\mu\tilde{t}} e^{-\omega\tilde{t}} Q^S(\tilde{t}) d\tilde{t}. \quad (7.46)$$

- Количество индивидов, находящихся на противовирусной терапии и являющихся носителями латентной туберкулезной инфекции:

$$H^L(t) = \int_0^t e^{-\mu \tilde{t}} e^{-\omega \cdot \tilde{t}} Q^L(\tilde{t}) d\tilde{t}. \quad (7.47)$$

- Мгновенная скорость включения в программу противовирусной терапии индивидов, не инфицированных МБТ:

$$Q^S(t) = \sigma_{ART}(t) \kappa(t) \phi(t) S_{neg}(t). \quad (7.48)$$

- Мгновенная скорость включения в программу противовирусной терапии индивидов, имеющих латентную туберкулезную инфекцию:

$$Q^L(t) = \sigma_{ART}(t) \kappa(t) \phi(t) L_{neg}(t). \quad (7.49)$$

- Обратная доля популяции, не инфицированной ВИЧ или находящейся на ранних стадиях СПИД:

$$\phi(t) = \frac{N(t)}{N(t) - N_{late}(t)}, \quad (7.50)$$

где N – это полная численность модельной популяции, а N_{late} – суммарное количество индивидов, находящихся на поздних стадиях СПИД.

- Распространенность СПИД ранних стадий:

$$\psi(t) = HIV_{early}(t) \phi(t), \quad (7.51)$$

где $HIV_{early}(t)$ задает долю (от всей популяции) больных с ранними стадиями СПИД:

$$HIV_{early}(t) = HIV(t) - HIV_{late}(t).$$

- Мгновенная сила инфекции:

$$\lambda(t) = \lambda_0 \{ T_{neg}^i(t) + T_{late}^i(t) + b (F_{neg}^i(t) + F_{late}^i(t)) \}. \quad (7.52)$$

- Скорость пополнения популяции молодежью (15 лет):

$$E'(t) = E'(t - \Delta t) (1 + \pi \cdot \Delta t), \quad (7.53)$$

где π – скорость прироста населения.

- Дополнительная смертность, вызванная СПИД поздних стадий:

$$\mu_{late} = \frac{1}{\tau_{Death} - \tau_{LateStage}}. \quad (7.54)$$

- Величины, связанные с подмоделью ВИЧ/СПИД.

Двойная логистическая функция, задающая распространенность ВИЧ-инфекции:

$$HIV(t) = \frac{e^{\alpha(t-t_0)}}{1 + e^{\alpha(t-t_0)}} \left(\frac{ae^{-\beta(t-t_0)}}{1 + e^{-\beta(t-t_0)}} + g \right). \quad (7.55)$$

Скорость инфицирования ВИЧ:

$$K(t) = HIV'(t) + \mu_{late} \Delta t \sum_{i=0}^{(t-\tau_{LateStage})/\Delta t} K(i) e^{-\mu_{late}(t-(i+1)\cdot\Delta t - \tau_{LateStage})}. \quad (7.56)$$

Заболееваемость поздними стадиями СПИД:

$$\kappa(t) = K(t - \tau_{LateStage})(1 - \mu \cdot \Delta t)^{\tau_{LateStage}/\Delta t}. \quad (7.57)$$

Можно отметить следующие особенности структуры и предположений, использованных в данной модели:

- В силу отсутствия стратификации по полу и возрасту, в качестве моделируемой популяции рассматриваются все индивиды 15-49 лет. (Неявно подразумевается, что рассматривается только ТБ органов дыхания.)
- Учитывается как быстрое прогрессирование туберкулезной болезни, так и эффект суперинфицирования.
- Учитывается возможность неудачного лечения больного туберкулезом; неудачно пролеченный индивид имеет сниженную инфекционность (если он ранее имел инфекционную форму ТБ) и шанс рецидива, возвращающего его к той форме болезни, от которой он был неудачно пролечен.
- Выявление и лечение больного туберкулезом в рамках модели происходит с определенной вероятностью в момент развития заболевания и в момент перехода болезни из стадии без бактериовыделения в стадию с бактериовыделением; невыявленные в самом начале болезни остаются невыявленными до смерти или, с некоторой вероятностью, до перехода из стадии без бактериовыделения в стадию с бактериовыделением.
- Моделируются программы лечения латентной туберкулезной инфекции (ТЛТИ) и программы лечения ВИЧ/СПИД.
- Спонтанное самоизлечение больных туберкулезом не учитывается.
- Спонтанный переход больных туберкулезом из стадий с бактериовыделением в стадии без бактериовыделения невозможен.

Для практического моделирования коэпидемии туберкулеза и ВИЧ/СПИД в качестве объекта исследования были выбраны три африканские страны, находящиеся южнее Сахары: Кения, Уганда и Южная Африка. Выбор этого региона обусловлен тем, что именно в нем в наибольшей степени проявляется влияние ВИЧ/СПИД на туберкулез. Настройка модели на реальные данные производилась с помощью байесовского подхода, состоящего в выборе начальной оценки параметров (точнее, их вероятностного распределения, называемого также “априорным распределением”) и уточнении его путем нахождения математического ожидания “апостериорного распределения”, задаваемого как

$$p(\theta | X) \propto \pi(\theta) \cdot l(X | \theta),$$

где θ – это набор параметров модели, X – обобщенный результат моделирования, $\pi(\theta)$ – априорное распределение параметров θ , а $l(X | \theta)$ – функция правдоподобия (в данном случае понимаемая как мера различия между реальными данными по заболеваемости туберкулезом за некоторый временной период и результатами моделирования X).

Таблица 7.10. Параметры априорных распределений значений параметров модели [71]. Предполагается многомерное нормальное распределение.

Параметр	Размерность	Среднее	Стандартное отклонение
Кения		0.0095	0.001
λ_0 Уганда	год ⁻¹	0.01	0.0032
Юж.Африка		0.02	0.0032
p	–	0.14	0.056
p_{late}	–	0.67	0.16
δ	год ⁻¹	1.1×10^{-4}	9.54×10^{-5}
δ_{late}	год ⁻¹	0.17	0.067
m	–	0.35	0.13
m_{late}	–	0.75	0.13
f	–	0.45	0.045
f_{late}	–	0.3	0.056
b	–	0.5	0.13
δ_{neg}^+	год ⁻¹	0.015	4.1×10^{-3}
δ_{late}^+	год ⁻¹	0.015	4.1×10^{-3}
Кения		0.018	8.6×10^{-4}
μ Уганда	год ⁻¹	0.021	6.3×10^{-4}
Юж.Африка		0.019	7.9×10^{-4}
μ_{neg}^i	год ⁻¹	0.30	0.051
μ_{late}^i	год ⁻¹	1	0.1
μ_{neg}^n	год ⁻¹	0.21	0.020
μ_{late}^n	год ⁻¹	1	0.1
e	–	0.5	0.05
ρ	год ⁻¹	0.3	0.10
$\tau_{LateStage}$	год	3.8	0.39
τ_{Death}	год	8.7	0.027

Таблица 7.11. Величины фиксированных параметров модели [71].

Параметр	Размерность	Значение
Δt	год	0.25
$c(t)$, 1980-2001	–	0.7
$d(t)$, 1980-2001	–	0.5
$\sigma(t)$, 1980-2001	–	0
q_{neg}	год ⁻¹	0.7
q_{early}	год ⁻¹	0.7
q_{late}	год ⁻¹	0.7
τ	год	0.5
$\sigma_{ART}(t)$, 1980-2001	–	0
ω	год ⁻¹	0.2

Таблица 7.12. Значения демографических параметров модели [71].

	Кения	Уганда	Юж.Африка
Начальный год	1980	1970	1980
Начальное население	8300000	5200000	17000000
Годовой прирост населения (%)	2.5	2.8	1.4

Таблица 7.13. Апостериорные средние значения параметров модели [71]. Для Кении рассматриваются три сценария развития эпидемии ВИЧ: стабилизация на текущем уровне (100%) и стабилизация на уровне на 50% больше текущего (150%) или на 50% ниже текущего (50%)

Параметр	Размерность	Кения (50%)	Кения (100%)	Кения (150%)	Уганда	Южная Африка
λ_0	год ⁻¹	$7.2 \cdot 10^{-3}$	$7.8 \cdot 10^{-3}$	$5.3 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.054
p	–	0.15	0.14	0.15	0.15	0.27
p_{late}	–	0.71	0.75	0.59	0.66	0.60
δ	год ⁻¹	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$
δ_{late}	год ⁻¹	0.080	0.069	0.12	0.12	0.010
m	–	0.38	0.29	0.34	0.38	0.18
m_{late}	–	0.78	0.73	0.72	0.76	0.73
f	–	0.44	0.42	0.42	0.45	0.46
f_{late}	–	0.30	0.31	0.30	0.32	0.29
b	–	0.55	0.48	0.52	0.51	0.54
δ_{neg}^+	год ⁻¹	0.016	0.017	0.018	0.013	0.014
δ_{late}^+	год ⁻¹	0.016	0.015	0.015	0.015	0.015
μ	год ⁻¹	0.019	0.018	0.018	0.021	0.019
μ_{neg}^i	год ⁻¹	0.32	0.35	0.33	0.32	0.35
μ_{late}^i	год ⁻¹	0.98	0.91	0.95	0.98	1.0
μ_{neg}^n	год ⁻¹	0.099	0.090	0.087	0.10	0.10
μ_{late}^n	год ⁻¹	1.0	0.93	1.0	1.0	1.0
e	–	0.51	0.49	0.49	0.50	0.50
ρ	год ⁻¹	0.28	0.32	0.33	0.30	0.39
$\tau_{LateStage}$	год	4.0	4.1	4.1	4.1	4.2
τ_{Death}	год	8.9	8.6	9.1	8.8	8.9
α	год ⁻¹	0.49	0.57	0.35	0.45	0.86
β	год ⁻¹	0.29	0	0	0.23	0
a	–	0.35	0	0	0.31	0
g	–	0.069	0.14	0.21	0.076	0.20
t_0	год	1994.1	1991.3	1994.4	1987.2	1995.1

Априорные распределения параметров строились на основе литературных данных (см. табл. 7.10, распределения для параметров, связанных с эпидемией ВИЧ, не показаны). Часть параметров была зафиксирована и в процессе настройки модели не корректировалась (см. табл. 7.11 и 7.12). Данные для моделирования хода эпидемии ВИЧ опирались на оценки уровня инфицированности населения.

Результаты настройки представлены на табл. 7.13. Отметим, что некоторые апостериорные средние существенно отличаются от априорных средних, что говорит о возможной некорректности использования универсальных априорных оценок для произвольной популяции. С другой стороны, причина сильного отличия апостериорных оценок от априорных может быть связана с тем, что при настройке модели были зафиксированы те параметры, вариации которых весьма вероятны и оценки значений которых неточны: например, параметры лечения и, в особенности, выявления больных туберкулезом.

По-видимому, авторы статьи [71] своей основной задачей при настройке модели видели оценку параметров, отвечающих за влияние поздних стадий СПИД на протекание туберкулезной инфекции и болезни. Как отмечено в этой работе, модель (при вышеописанной постановке задачи настройки) наиболее чувствительна именно к параметрам, описывающим взаимодействие СПИД и туберкулеза, и при этом для этих параметров имеется меньше всего априорной информации.

Полученные оценки параметров были затем использованы для моделирования воздействия различных программ на коэпидемию туберкулеза и ВИЧ/СПИД с точки зрения изменения заболеваемости туберкулезом (вопросы стоимости программ не рассматриваются). Авторы рассматривают такие воздействия как повышение качества лечения туберкулеза и доли обнаруживаемых случаев туберкулеза, превентивная противомикобактериальная терапия для всех ВИЧ-инфицированных (курсовая и пожизненная), противовирусная терапия как средство снижения распространенности ВИЧ, снижение распространенности ВИЧ по внешним причинам. В большинстве случаев наиболее эффективными воздействиями оказываются программы по улучшению выявления и лечения туберкулеза. В единичных случаях программа противовирусной терапии с стопроцентной надежностью (т.е. с $\omega = 0$) сравнивается с ними по эффективности. Причину этого авторы видят в том, что противотуберкулезные программы воздействуют на всех больных туберкулезом, а против-ВИЧ программы – только на ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, которые составляют от одной трети до половины всех больных (в условиях Африки южнее Сахары).

8. КОМПЛЕКСНЫЕ МОДЕЛИ

8.1. “Глобальная” модель

В 1998 году Кристофер Мюррей (Christopher JL Murray) и Джошуа Саломон (Joshua A Salomon) опубликовали две работы [73, 74] (первая из которых является упрощенной версией второй), в которых была построена весьма детализированная математическая модель, описывающая как процессы распространения туберкулеза, так и программы химиопрофилактики, выявления и лечения больных, причем как выявленные, так и невыявленные больные стратифицированы по типу заболевания и по взаимодействию с противотуберкулезными службами.

Моделируемая популяция разделена на 19 групп, чьи обозначения и описания приведены в табл. 8.1. Схема потоков из и в эти группы представлена на рис. 8.1. Величины потоков определяются уравнениями (8.1)-(8.9), коэффициенты в которых определены в табл. 8.2:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \quad (8.1)$$

$$\frac{dL_F}{dt} = p\lambda S - \delta_F L_F - w\sigma L_F - \mu L_F, \quad (8.2)$$

$$\frac{dL_S}{dt} = (1-p)\lambda S - \delta_S L_S - \sigma L_S - p\lambda m L_S - \mu L_S, \quad (8.3)$$

$$\frac{dL_{sup}}{dt} = p\lambda m(L_S + P_S + R_S) - \delta_F L_{sup} - w\sigma L_{sup} - \mu L_{sup}, \quad (8.4)$$

$$\frac{dP_S}{dt} = \sigma(wL_F + wL_{sup} + L_S) - p\lambda m P_S - (1-h)\delta_S P_S - \mu P_S, \quad (8.5)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_U^{i,j}}{dt} = & \{ \delta_F(L_F + L_{sup}) + \delta_S[L_S + (1-h)P_S] + \rho_S R_S + \rho_F R_F \} d^{i,j} s^i - \\ & - \varphi^j T_U^{i,j} \pm \delta_+ T_U^{i*,j} - \alpha_U T_U^{i,j} - (\mu + \mu_U^i) T_U^{i,j}, \quad i = 1 \dots 3, j = 1, 2, \end{aligned} \quad (8.6)$$

$$\frac{dT_T^{i,k}}{dt} = g^{i,k} \sum_{j=1,2} \varphi^j T_U^{i,j} \pm \delta_+ T_T^{i,k} - (\mu + \mu_T^{i,k}) T_T^{i,k}, \quad i = 1 \dots 3, k = 1, 2, \quad (8.7)$$

$$\frac{dR_F}{dt} = (1 - \gamma_U) \alpha_U \sum_{\substack{i=1,2,3 \\ j=1,2}} T_U^{i,j} + \sum_{k=1,2} \left[(1 - \gamma_T^k) \gamma_T^k \sum_{i=1,2,3} T_T^{i,k} \right] - \rho_F R_F - \mu R_F, \quad (8.8)$$

$$\frac{dR_S}{dt} = \gamma_U \alpha_U \sum_{\substack{i=1,2,3 \\ j=1,2}} T_U^{i,j} + \sum_{k=1,2} \left[\gamma_T^k \gamma_T^k \sum_{i=1,2,3} T_T^{i,k} \right] - \rho_S R_S - p\lambda m R_S - \mu R_S. \quad (8.9)$$

В уравнениях (8.6) и (8.7), задающих динамику групп больных, члены с коэффициентом $\pm \delta_+$ описывают процесс прогрессирования ТОД БК- в ТОД БК+:

- для $i = 1$: $i^* = 1$, $\pm \delta_+ = +\delta_+$,
- для $i = 2$: $i^* = 2$, $\pm \delta_+ = -\delta_+$,
- для $i = 3$: $i^* = \emptyset$.

Параметр λ (мгновенная сила инфекции) задается как:

$$\lambda = KL \frac{Y}{N},$$

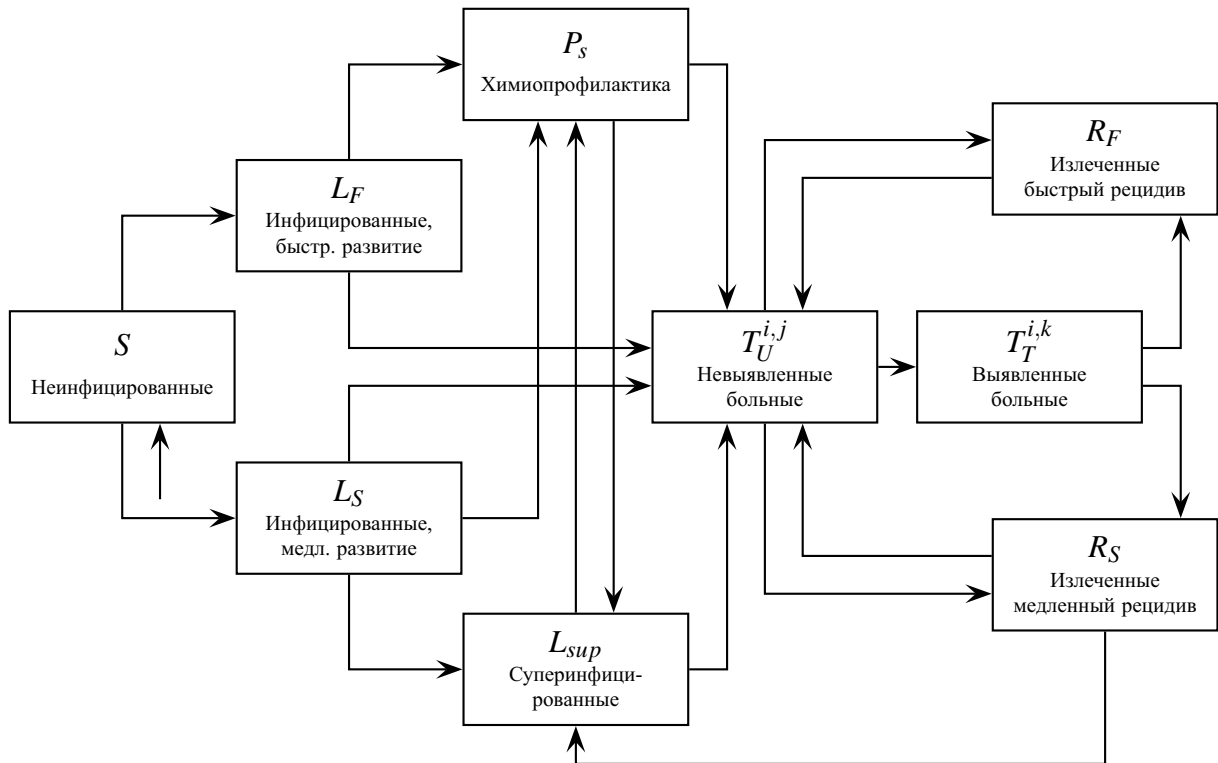


Рис. 8.1. Схема модели Мюррея и Саломона 1998 года [73, 74]. Поток смертности и потоки внутри групп невыявленных ($T_U^{i,j}$) и выявленных ($T_T^{i,k}$) больных не показаны.

Таблица 8.1. Группы модели Мюррея и Саломона.

Символ	Описание
S	количество неинфицированных в индивидов
L_S	количество инфицированных индивидов, медленно развивающих болезнь
L_F	количество инфицированных индивидов, быстро развивающих болезнь
L_{sup}	количество суперинфицированных индивидов, быстро развивающих болезнь
P_S	количество инфицированных индивидов, проходящих химиопрофилактику и (очень) медленно развивающих болезнь
$T_U^{i,j}$	количество невыявленных/нелечимых больных, ($i=1$ - ТОД БК+, $i=2$ - ТОД БК-, $i=3$ - ВЛТБ), ($j=1$ - быстровыявляемые, $j=2$ - медленновыявляемые)
$T_T^{i,k}$	количество выявленных/лечимых больных, ($i=1$ - ТОД БК+, $i=2$ - ТОД БК-, $i=3$ - ВЛТБ), ($k=1$ - хорошее лечение, $k=2$ - плохое лечение)
R_F	количество излеченных индивидов, быстрый рецидив
R_S	количество излеченных индивидов, медленный рецидив

Таблица 8.2. Коэффициенты и величины модели Мюррея и Саломона.

Символ	Описание
Π	приток новорожденных
$\lambda(t)$	мгновенная сила инфекции
μ	к.с. смерти от причин, не связанных с ТБ
p	доля впервые инфицированных, быстро развивающих болезнь
δ_F	к.с. быстрого развития болезни
δ_S	к.с. медленного развития болезни
σ	к.с. применения превентивной химиопрофилактики к инфицированным индивидам
m	относительная чувствительность к суперинфекции у ранее инфицированных индивидов
w	краткосрочная эффективность химиопрофилактики
h	долгосрочная эффективность химиопрофилактики
$d^{i,j}$	доля больных категории i , попадающих в диагностическую категорию j
s^i	доля заболевших, развивающих туберкулез типа i
φ^j	к.с. выявления больных в диагностическом классе j
δ_+	к.с. развития бактериовыделения у больных с ТОД БК-
α_U	к.с. спонтанного самоизлечения нелечимых больных
μ_U^i	к.с. смерти от причин, связанных с туберкулезом, для нелечимых больных класса i
$g^{i,k}$	доля выявленных больных класса i , попадающих в класс лечения k
γ_T^k	к.с. излечения для больных из класса лечения k
$\mu_T^{i,k}$	к.с. смерти от причин, связанных с туберкулезом, для лечимых больных класса i в классе лечения k
r_U	доля спонтанно самоизлечившихся больных, переходящих в класс медленно развивающих рецидив болезни
r_T^k	доля излеченных больных, переходящих в класс медленно развивающих рецидив болезни
ρ_F	к.с. быстрого развития рецидива
ρ_S	к.с. медленного развития рецидива

где K – количество воздушно-капельных контактов на душу населения в год, L – вероятность того, что контакт с инфекционным индивидом приведет к инфицированию, Y – количество инфекционных индивидов в популяции (в него включены все индивиды из групп с ТОД БК+ и небольшая часть индивидов из групп с ТОД БК-), а N – полная численность популяции.

К характерным особенностям рассматриваемой модели можно отнести:

- отсутствие явной стратификации индивидов по возрасту, полу и “возрасту инфекции или болезни”;
- разделение инфицированных на две группы (быстро развивающие болезнь (L_F) и медленно развивающие болезнь (L_S)) – по словам авторов, это дает возможность промоделировать экспоненциальную зависимость риска развития заболевания от “возраста инфекции”, наблюдающуюся в исследованиях реальных больных;
- учет программы химиопрофилактики (авторы называют ее “INH preventive therapy”) путем перемещения получающих ее индивидов в отдельную группу (P_S) с низким риском развития болезни;
- учет эффекта суперинфицирования;
- стратификация больных по типу заболевания (параметр i , см. табл. 8.1);
- стратификация больных по скорости выявления (параметр j , см. табл. 8.1) и качеству получаемого лечения (параметр k , см. табл. 8.1);
- различие выявленных и невыявленных больных;
- разделение невыявленных больных на быстровыявляемых и медленновыявляемых;
- различие инфицированных МБТ и излеченных от туберкулеза индивидов;
- учет возможности прогрессирования болезни⁵¹ (и внелегочных форм туберкулеза);
- включение в число инфекционных индивидов небольшой доли тех, кто имеет отрицательный результат “мазка”.

Данная модель предназначалась для прогнозирования развития ситуации по туберкулезу в 5 регионах мира (ЕМЕ, FSE, Asia, SSA, LAC/MEC⁵²). Для этого были учтены эффекты взаимодействия ВИЧ и МБТ (путем “удвоения” вышеописанной модели и изменения ее параметров для той ее половины, которая отражает процессы в части популяции, имеющей СПИД, а также видоизменения выражения для λ) и уточнены параметры для каждого из 5 регионов. Базовые оценки параметров модели и их возможные границы были получены из литературных данных. Способ привязки оценок к рассматриваемым регионам не описан.

Метод получения начальных условий для расчета прогнозов описан авторами нечетко. Они упоминают моделирование “первичной” (virgin) эпидемии (начинающейся с

⁵¹ Хотя шанс развития бактериовыделения в 1.5% в год у больных с ТОД БК- – это почти то же самое, что и отсутствие такого перехода.

⁵² Это соответствует делению мира, используемому Всемирным Банком: ЕМЕ – Established Market Economies, FSE – Formal Socialistic Economies of Europe, Asia – Индия, Китай и другие страны Азии и Океании, SSA – Sub-Saharan Africa, LAC/MEC – Latin America, the Carribean and the Middle Eastern Crescent.

введения одного инфекционного индивида в популяцию чувствительных) и продолжение моделирования до выхода системы на стационарное решение (для каждого из пяти рассматриваемых регионов в отдельности). Далее Мюррей и Саломон говорят о включении лечения (а также постепенного снижения трансмиссивности патоггена и скорости развития болезни) в *равновесные* модели. Но из дальнейшего невозможно понять, использовались ли равновесные решения в качестве начальных данных для построения прогнозов, или речь шла только о прогнозировании до момента выхода на стационар (в последнем случае начальные данные (т.е. оценки ситуации по туберкулезу на момент прогнозирования) зависят от того, в какой момент времени была “запущена” “первичная” эпидемия – этого авторы также не сообщают).

В качестве подтверждения заявленного совпадения результатов моделирования с динамикой годового риска инфицирования, заболеваемости и смертности в [74] приведено только точечное сравнение этих трех величин с наблюдавшимися в 1990 году (по данным ВОЗ). Таблицы значений параметров, приведенные в работе [74]⁵³, неполны и содержат ряд неточностей, что не позволяет воспроизвести их в данном обзоре.

Используя полученные начальные состояния и параметры модели, Мюррей и Саломон исследовали динамику распространения туберкулеза под воздействием ряда противотуберкулезных программ: различные уровни распространения программы DOTS, агрессивное применение известных методик, использование гипотетических “новых технологий” (улучшенные методики обнаружения болезни, различные вакцины, ультракороткие курсы химиотерапии).

8.2. Приспособленность штаммов с множественной лекарственной устойчивостью

В 2004 году была опубликована статья Теда Когана (Ted Cohen) и Мэган Мюррей (Megan Murray) [75]⁵⁴, посвященная вопросам перспектив распространения МЛУ-штаммов МБТ с различной приспособленностью.

Авторы, опираясь на результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, представленных в других работах, утверждают, что МЛУ-штаммы МБТ могут обладать широким спектром значений приспособленности (выражаемой, к примеру, в скорости размножения МБТ, в вирулентности, в способности переносить оксидативный стресс и т.п.). Цена приспособленности (fitness cost), определяемая как относительная разность между приспособленностью “дикого” (wild type) и рассматриваемого штаммов МБТ, в экспериментах варьировала от нуля и до довольно больших значений⁵⁵. При этом приспособленность зачастую оказывается непостоянной величиной из-за сравнительно быстрого накопления компенсаторных мутаций. Поэтому авторы поставили задачу моделирования одновременного распространения в популяции нескольких штаммов МБТ с различной приспособленностью.

Избранный авторами способ моделирования такого сценария довольно прост: весь спектр штаммов МБТ приближается тремя – лекарственно чувствительным (к которому причисляются и ЛУ-штаммы) (цена приспособленности равна нулю), непри-

⁵³ Данные таблицы доступны по следующим веб-адресам в том виде, в котором они предоставляются авторами работы:

<http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/papers/gtcs/ta01.jpg>,
<http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/papers/gtcs/ta02.jpg>,
<http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/papers/gtcs/ta03.jpg>,
<http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/papers/gtcs/ta04.jpg>,
<http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/papers/gtcs/ta05.jpg>.

⁵⁴ Не С.J.L. Murray, а Megan Murray.

⁵⁵ Конкретная цифра прямо не указана, но, судя по параметрам модели, она может превышать 0.7.

Таблица 8.3. Переменные модели [75]. В полной модели нижний индекс “U” соответствует неприспособленному (unfit) МЛУ-штамму, индекс “F” – приспособленному (fit).

Символ	Описание
S	Неинфицированные
L_s, L_{sU}, L_{sF}	Инфицированные, медленное прогрессирование
L_f, L_{fU}, L_{fF}	Инфицированные, быстрое прогрессирование
T, T_U, T_F	Заразные больные, невыявленные
T^D, T_U^D, T_F^D	Заразные больные, выявленные (лечимые)
F, F_U, F_F	Заразные больные, неэффективно леченные
C, C_U, C_F	Излеченные при помощи лекарств

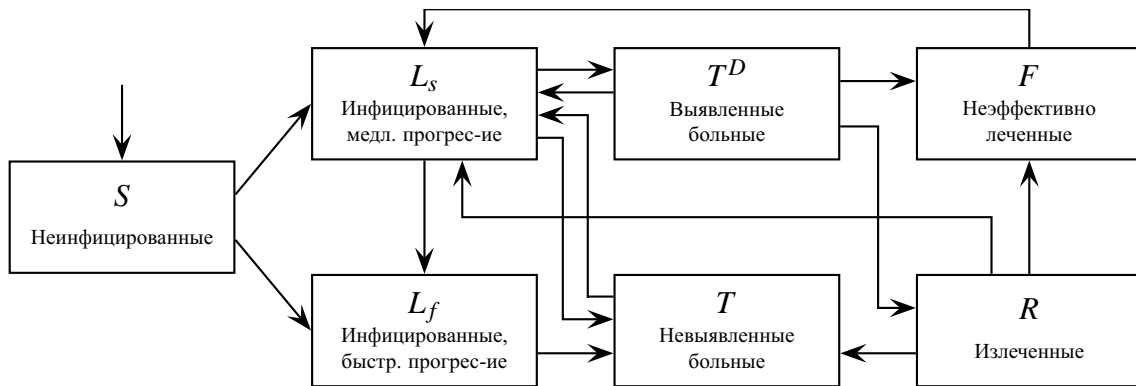


Рис. 8.2. Схема базовой модели [75] для одного штамма МБТ. Поток смертности не показаны.

способленным МЛУ-штаммом (высокая цена приспособленности) и приспособленным МЛУ-штаммом (низкая цена приспособленности). Процесс распространения каждого из штаммов и лечения болезни, вызванной им, описывается однотипной математической моделью, разделяющей популяцию на 7 групп индивидов (табл. 8.3), рассматривающей только формы болезни с бактериовыделением и учитывающей эффекты суперинфицирования и выявления больных. Схема базовой модели для одного штамма приведена на рис. 8.2. В моделях для МЛУ-штаммов снижены параметры, отражающие эффективность лечения, а также снижен параметр трансмиссивности (в соответствии с ценой приспособленности данного штамма). При объединении трех подмоделей в полную модель группы неинфицированных индивидов объединяются в одну, вводятся возможность суперинфицирования штаммом, отличным от того, которым уже инфицирован индивид (при этом суперинфицирующий штамм вытесняет предыдущий), и эффект развития МЛУ в результате неудачного лечения ЛЧ- или ЛУ-туберкулеза (переходы из группы T^D в F_U и F_F).

Динамика численностей групп определяется уравнениями (8.10-8.28)⁵⁶, переменные описаны в табл. 8.3, а параметры – в табл. 8.4:

⁵⁶Для краткости используются следующие обозначения: $T_{all} = (T + T_U + T_F)$, $F_{all} = (F + F_U + F_F)$, $T_{all}^D = (T^D + T_U^D + T_F^D)$, $C_{all} = (C + C_U + C_F)$, $L_{all} = (L_s + L_{sU} + L_{sF})$, N – полная численность моделируемой популяции.

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} = & -\beta S(T + F + T^D) - \beta(1 - c_U)S(T_U + F_U + T_U^D) - \\ & - \beta(1 - c_F)S(T_F + F_F + T_F^D) + \mu(N - S) + \mu_{TB}(T_{all} + F_{all} + T_{all}^D), \end{aligned} \quad (8.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_s}{dt} = & (1 - p)\beta S(T + F + T^D) + \\ & + (1 - p)(1 - m)\beta(T + F + T^D)(L_{sU} + L_{sF} + L_{fU} + L_{fF} + C_{all}) + \\ & + \alpha(T + F + T^D) - \delta_s L_s - p(1 - m)\beta(T + F + T^D)L_s - \\ & - (1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)L_s - (1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)L_s - \mu L_s, \end{aligned} \quad (8.11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{sU}}{dt} = & (1 - p)\beta(1 - c_U)S(T_U + F_U + T_U^D) + \\ & + (1 - p)(1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)(L_s + L_{sF} + L_f + L_{fF} + C_{all}) + \\ & + \alpha(T_U + F_U + T_U^D) - \delta_s L_{sU} - p(1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)L_{sU} - \\ & - (1 - m)\beta(T + F + T^D)L_{sU} - (1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)L_{sU} - \mu L_{sU}, \end{aligned} \quad (8.12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{sF}}{dt} = & (1 - p)\beta(1 - c_F)S(T_F + F_F + T_F^D) + \\ & + (1 - p)(1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)(L_s + L_{sU} + L_f + L_{fU} + C_{all}) + \\ & + \alpha(T_F + F_F + T_F^D) - \delta_s L_{sF} - p(1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)L_{sF} - \\ & - (1 - m)\beta(T + F + T^D)L_{sF} - (1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)L_{sF} - \mu L_{sF}, \end{aligned} \quad (8.13)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_f}{dt} = & p\beta S(T + F + T^D) + p(1 - m)\beta(T + F + T^D)(L_{all} + L_{fU} + L_{fF} + C_{all}) - \\ & - \delta_f L_f - (1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)L_f - \\ & - (1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)L_f - \mu L_f, \end{aligned} \quad (8.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{fU}}{dt} = & p\beta(1 - c_U)S(T_U + F_U + T_U^D) + \\ & + p(1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)(L_{all} + L_f + L_{fF} + C_{all}) - \\ & - \delta_f L_{fU} - (1 - m)\beta(T + F + T^D)L_{fU} - \\ & - (1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)L_{fU} - \mu L_{fU}, \end{aligned} \quad (8.15)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_{fF}}{dt} = & p\beta(1 - c_F)S(T_F + F_F + T_F^D) + \\ & + p(1 - m)\beta(1 - c_F)(T_F + F_F + T_F^D)(L_{all} + L_f + L_{fU} + C_{all}) - \\ & - \delta_f L_{fF} - (1 - m)\beta(T + F + T^D)L_{fF} - \\ & - (1 - m)\beta(1 - c_U)(T_U + F_U + T_U^D)L_{fF} - \mu L_{fF}, \end{aligned} \quad (8.16)$$

$$\frac{dT}{dt} = (1 - d)(\delta_s L_s + \delta_f L_f + \rho C) - (\alpha + \mu + \mu_{TB})T, \quad (8.17)$$

$$\frac{dT_U}{dt} = (1 - d)(\delta_s L_{sU} + \delta_f L_{fU} + \rho C_U) - (\alpha + \mu + \mu_{TB})T_U, \quad (8.18)$$

$$\frac{dT_F}{dt} = (1 - d)(\delta_s L_{sF} + \delta_f L_{fF} + \rho C_F) - (\alpha + \mu + \mu_{TB})T_F, \quad (8.19)$$

$$\frac{dT^D}{dt} = d(\delta_s L_s + \delta_f L_f) - (\gamma + \alpha + \mu + \mu_{TB})T^D, \quad (8.20)$$

$$\frac{dT_U^D}{dt} = d(\delta_s L_{sU} + \delta_f L_{fU}) - (\gamma + \alpha + \mu + \mu_{TB})T_U^D, \quad (8.21)$$

$$\frac{dT_F^D}{dt} = d(\delta_s L_{sF} + \delta_f L_{fF}) - (\gamma + \alpha + \mu + \mu_{TB})T_F^D, \quad (8.22)$$

$$\frac{dF}{dt} = (1-g)(1-a_U - a_F)\gamma T^D + \rho f C - (\alpha + \mu + \mu_{TB})F, \quad (8.23)$$

$$\frac{dF_U}{dt} = (1-g)a_U\gamma T^D + (1-g_R)\gamma T_U^D + \rho f C_U - (\alpha + \mu + \mu_{TB})F_U, \quad (8.24)$$

$$\frac{dF_F}{dt} = (1-g)a_F\gamma T^D + (1-g_R)\gamma T_F^D + \rho f C_F - (\alpha + \mu + \mu_{TB})F_F, \quad (8.25)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} = & g_R\gamma T^D - (1-m)\beta(T+F+T^D)C - (1-m)\beta(1-c_U)(T_U+F_U+T_U^D)C - \\ & - (1-m)\beta(1-c_F)(T_F+F_F+T_F^D)C - (\rho + \mu)C \end{aligned} \quad (8.26)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_U}{dt} = & g_R\gamma T_U^D - (1-m)\beta(T+F+T^D)C_U - (1-m)\beta(1-c_U)(T_U+F_U+T_U^D)C_U - \\ & - (1-m)\beta(1-c_F)(T_F+F_F+T_F^D)C_U - (\rho + \mu)C_U, \end{aligned} \quad (8.27)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_F}{dt} = & g_R\gamma T_F^D - (1-m)\beta(T+F+T^D)C_F - (1-m)\beta(1-c_U)(T_U+F_U+T_U^D)C_F - \\ & - (1-m)\beta(1-c_F)(T_F+F_F+T_F^D)C_F - (\rho + \mu)C_F. \end{aligned} \quad (8.28)$$

Можно отметить следующие особенности структуры модели:

- Процесс инфицирования описывается с использованием предположения о глобальном перемешивании популяции⁵⁷.
- Учет эффекта суперинфицирования:
 - суперинфицирование другим штаммом по своему эффекту в рамках модели эквивалентно первичному инфицированию данным штаммом; реинфицироваться могут индивиды из групп L_s , L_f , C (включая соответствующие группы из подмоделей для МЛУ ТБ),
 - суперинфицирование другим штаммом МБТ может перевести индивида, находящегося в группе быстро развивающихся болезнь, в группу медленно развивающихся болезнь⁵⁸.
- Отсутствует моделирование эффекта изменения приспособленности за счет компенсаторных мутаций: в рамках модели невозможна трансформация неприспособленного штамма МЛУ-МБТ в приспособленный.

Большая часть значений эпидемиологических параметров была позаимствована из работ К.Дая с соавторами [68, 69] (см. табл. 8.4). Эффективность лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (g) была оценена по данным по Индии⁵⁹ и общемировым оценкам ВОЗ, а эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (g_R) опирается на исследование эффективности DOTS в лечении такого типа болезни в 6 странах⁶⁰. Параметры, описывающие приспособленный и неприспособленный МЛУ-штаммы МБТ, (c_U , c_F , a_U , a_F), очевидно, выбраны довольно произвольно, т.к. само деление МЛУ-штаммов на два таких подкласса носит модельно-произвольный характер. Происхождение оценок некоторых параметров (μ , γ , d , ρ) не пояснено.

⁵⁷ Схематично: $\lambda = \beta T_{total}$.

⁵⁸ Что, на наш взгляд, является малообоснованным предположением.

⁵⁹ Khatri G.R., Frieden T.R. Controlling Tuberculosis in India. N. Engl. J. Med. 347,1420-1425 (2002)

⁶⁰ Espinal M.A. et. al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 283, 2537-2545. (2000)

Таблица 8.4. Параметры модели [75]. Два набора значений соответствуют различным типам лечебного процесса.

Символ	Описание	Размерность	не-DOTS лечение	DOTS лечение
μ	К.с. смерти от причин, не связанных с ТБ/константа рождаемости	год ⁻¹	0.02	0.02
β	Параметр трансмиссивности ^a	год ⁻¹	$8.5 \cdot 10^{-6}$	$8.5 \cdot 10^{-6}$
c_U	Цена приспособленности для “неприспособленного” штамма МЛУ МБТ	–	0.7	0.7
c_F	Цена приспособленности для “приспособленного” штамма МЛУ МБТ	–	-0.2...0.2	-0.2...0.2
p	Доля впервые инфицированных, быстро развивающихся болезнь ^b	–	0.14	0.14
m	Относительная защита, предоставляемая предыдущей инфекцией ^b	–	0.65	0.65
δ_s	К.с. развития туберкулеза у медленно развивающихся болезнь ^b	год ⁻¹	0.000113	0.000113
δ_f	К.с. развития туберкулеза у быстро развивающихся болезнь ^b	год ⁻¹	0.88	0.88
μ_{TB}	К.с. смерти от причин, связанных с ТБ ^b	год ⁻¹	0.3	0.3
α	К.с. спонтанного самоизлечения ^b	год ⁻¹	0.2	0.2
γ	К.с. проведения курса лечения	год ⁻¹	0.083	0.083
d	Доля (новых?) случаев болезни, которые выявляются и направляются на лечение	год ⁻¹	0.5	0.7
g	Эффективность лечения для ЛЧ- и ЛУ-ТБ	–	0.5	0.85
g_R	Эффективность лечения для МЛУ-ТБ	–	0.28	0.47
a_U	Доля неэффективно пролеченных от ЛЧ/ЛУ-ТБ больных, развивающих неприспособленный МЛУ-ТБ	–	0.03	0.01
a_F	Доля неэффективно пролеченных от ЛЧ/ЛУ-ТБ больных, развивающих приспособленный МЛУ-ТБ	–	0.0003	0.0001
ρ	К.с. рецидивов у излеченных при помощи химиотерапии	год ⁻¹	0.001	0.001

Примечания: *a* - константа выбрана таким образом, чтобы модель воспроизводила ожидаемые распространенность и заболеваемость в популяции размером один миллион индивидов; *b* – значение параметра заимствовано из работ [68, 69].

Для оценки значения ключевого параметра β и для получения начальных значений переменных модели, необходимых для моделирования развития ситуации при различных воздействиях, авторами был предложен оригинальный метод. Он состоит в том, что сначала моделировалась эпидемия лекарственно-чувствительного туберкулеза, не подверженного никакому воздействию лечебных программ. Параметр β подбирался таким образом, чтобы значения эпидемиологических показателей, “к которым приводит такое моделирование” (надо полагать, после выхода на стационар), приблизительно соответствовали наблюдавшимся до появления методов эффективного лечения туберкулеза (табл. 8.5). Затем моделировался 30-летний этап лечения при помощи программ, отличных от DOTS⁶¹ (параметры см. в табл. 8.4). Результаты этого этапа моделирования сравниваются с современными эпидемиологическими показателями для стран, неблагополучных по туберкулезу (табл. 8.6). После этого лечение заменяется на DOTS-стратегию с параметрами, соответствующими целям ВОЗ (табл. 8.4), и интегрирование модели продолжается на выбранном интервале времени.

Нетрудно видеть (табл. 8.5), что значения модельных и реальных показателей значительно отличаются друг от друга. Более того, рассмотрение разброса наблюдаемых показателей говорит о том, что вышеописанный способ настройки модели имеет черты “средней температуры по больнице” и не позволяет проанализировать какой-либо конкретный набор данных. Еще одним недостатком данного подхода применительно к рассматриваемой модели является то, что параметр β , по словам авторов, подбирался для размера моделируемой популяции в 1 миллион индивидов⁶², но в процессе настройки, симулирующей 30-летний период с высокой распространенностью туберкулеза, численность населения должна была с неизбежностью уменьшаться (поскольку в рамках модели рождаемость равна фоновой смертности, а туберкулез повышает смертность), в результате чего менялся смысл параметра трансмиссивности β .

Практическим результатом прогнозирования при помощи модели [75] является утверждение о том, что достаточно приспособленные МЛУ-штаммы туберкулеза (цена приспособленности менее 0.3) при продолжении применения программы DOTS с рекомендуемыми ВОЗ параметрами вытеснят ЛЧ- и ЛУ-штаммы и вернут заболеваемость и распространенность туберкулеза к уровням, соизмеримым с имевшимися на момент введения DOTS-лечения.

8.3. Оценка эффективности специальных методов лечения МЛУ-туберкулеза на примере Перу

В статье [76] Стивен Реш (Stephen Resch), Джошуа Саломон (Joshua Salomon), Мэган Мюррей (Megan Murray)⁶³ и Милтон Вайнштайн (Milton Weinstein) провели исследование экономической эффективности программы DOTS и различных программ лечения МЛУ ТБ (включая варианты DOTS-Plus) на примере Перу (страны с довольно высокой распространенностью МЛУ ТБ и низкой распространенностью ВИЧ).

Главным инструментом исследования была построенная авторами математическая модель процесса распространения туберкулеза, фокусирующаяся на детальном отражении процессов возникновения и лечения как МЛУ ТБ, так и не-МЛУ ТБ. Базовой моделью, использовавшейся в качестве основы для построения модели совместного распространения МЛУ и не-МЛУ штаммов МБТ, была стандартная SLT(Td)-модель⁶⁴. Из-

⁶¹В оригинале различаются “DOTS-like treatment strategy” и предшествующая ей “Unstructured treatment”.

⁶²Что существенно, т.к. применялась модель глобального перемешивания.

⁶³Не CJL Murray, а Megan Murray.

⁶⁴Susceptible - Latently infected - Diseased/Infectious - (Treatment).

Таблица 8.5. Сопоставление наблюдаемых показателей и значений, получаемых в рамках модели [75] для эпидемии ЛЧ ТБ.

Эпидемиологический показатель	Наблюдаемое значение	Модельное значение
Распространенность латентной инфекции	>90% старше 11 лет (Вена, 1909) >80%, 13-14-летние(Прага) 44-79%, 18-летние (Европа, 1948-1951)	82%
Распространенность положительного по мазку ТБ	Среднее: 200-300 на 100 тыс. Разброс: 150-950 на 100 тыс. (Африка и Азия, конец 1950-ых)	1649 на 100 тыс. ^a
Смертность от ТБ (значения - на 100 тыс. населения в год)	600 (Лондон, 1800) 650 (Аляска, 1928-1932) 380 (Чехословакия, 1900) 200 (Нидерланды, 1900)	494
Вклад ТБ в, полную смертность	35% (Аляска, 1930) 10% (Германия, 1901) 5% (Германия, 1938)	20%

Примечание: *a* – в эту цифру включены как выявленные, так и невыявленные заразные больные, а не только выявленные положительные по мазку.

Таблица 8.6. Настройка модели [75]. Соответствие наблюдаемых показателей и значений, получаемых в результате моделирования 30-летнего воздействия не-DOTS программы.

Эпидемиологический показатель	Наблюдаемые значения					Модель		
	Кам-боджа	Ки-тай	Ин-дия	Рос-сия	Южная Африка	$c_F = 0.2$	$c_F = 0$	$c_F = -0.2$
Распространенность латентной инфекции	66%	31%	46%	22%	39%	65%	65%	65%
Распространенность латентной МЛУ-инфекции						0.2%	0.2%	0.2%
Распространенность выявленных БК+ больных (на 100 тыс.)	492	82	215	229	93	234 ^a	235 ^a	235 ^a
Распространенность заразных больных (на 100 тыс.)						464	464	464
Доля МЛУ ТБ среди выявленных больных	среднее для 28 стран: 2.2% (1.1-3.8)					2.1%	2.2%	2.4%
Доля МЛУ ТБ среди всех больных						1.3%	1.4%	1.6%
Смертность от ТБ (на 100 тыс.)	131	19	40	165	24	104	104	104

Примечание: *a* – в эту цифру включены заразные больные, а не только положительные по мазку.

леченные и спонтанно самоизлечившиеся индивиды считались носителями латентной инфекции. Все больные считаются одинаково заразными (рассматриваются только те формы туберкулезной болезни, которые дают положительный результат в тесте микроскопии мазка мокроты).

Полная модель была создана путем стратификации базовой модели по признаку наличия МЛУ у того штамма МБТ, которым инфицирован индивид, и более подробного описания процесса выявления и лечения больных (за счет введения групп впервые лечимых, неудачно леченных, повторно лечимых, лиц с хроническим (неизлечимым) туберкулезом и т.п.). Схема полной модели представлена на рис. 8.3, группы модели описаны в табл. 8.7, параметры модели – в табл. 8.8. Можно выделить следующие особенности структуры этой модели:

- различие МЛУ и не-МЛУ штаммов МБТ,
- учет явления суперинфицирования,
- при суперинфицировании носителя латентной инфекции считается, что вне зависимости от того, приведет ли суперинфицирование к быстрому развитию болезни, суперинфицирующий штамм МБТ становится доминирующим в организме этого индивида (т.е. возможны в том числе и взаимные переходы между группами инфицированных L_d и L_m),
- различаются выявленные (лечимые) и невыявленные больные,
- различаются первый и второй курс лечения от туберкулеза,
- не излеченный за два курса индивид считается хроническим больным, не получающим никакого повышения шанса излечения от приема лекарств,
- различается первичная и вторичная МЛУ.

Динамика модели определяется уравнениями (8.29)-(8.43). В тексте статьи [76], очевидно, при наборе формул была допущена ошибка⁶⁵ – формулы (8.29)-(8.43) приводятся в исправленной форме:

$$\frac{dS}{dt} = [\Pi] - [\mu + \lambda_d + \lambda_m]S, \quad (8.29)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_d}{dt} = & [S\lambda_d(1-p) + L_m\lambda_d(1-pm) + \alpha(T1_d + T2_d + Z_d) + D1_d(\chi_{D1_d}d_{D1_d} + \gamma_{D1_d}) + \\ & + D2_d(\chi_{D2_d}d_{D2_d} + \gamma_{D2_d})] - [\mu + \lambda_d pm + \lambda_m + \delta]L_d, \end{aligned} \quad (8.30)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_m}{dt} = & [S\lambda_m(1-p) + L_d\lambda_m(1-pm) + \alpha(T1_m + T2_m + T3_m + Z_m) + \\ & + D1_m(\chi_{D1_m}d_{D1_m} + \gamma_{D1_m}) + D2_m(\chi_{D2_m}d_{D2_m} + \gamma_{D2_m}) + \\ & + D3_m(\chi_{D3_m}d_{D3_m} + \gamma_{D3_m})] - [\mu + \lambda_m pm + \lambda_d + \delta]L_m, \end{aligned} \quad (8.31)$$

$$\frac{dT1_d}{dt} = [S\lambda_d p + L_d\lambda_d pm + L_m\lambda_d pm + L_d\delta] - [\mu_T + \phi + \alpha]T1_d \quad (8.32)$$

$$\frac{dT1_m}{dt} = [S\lambda_m p + L_m\lambda_m pm + L_d\lambda_m pm + L_m\delta] - [\mu_T + \phi + \alpha]T1_m \quad (8.33)$$

⁶⁵В уравнении для каждой из групп при константах скорости, отвечающих за покидание данной группы, отсутствует множитель численности этой группы.

$$\frac{dT_{2d}}{dt} = [D_{1d}\chi_{D1d}(1 - d_{D1d})(1 - rc)] - [\mu_T + \varphi + \alpha]T_{2d}, \quad (8.34)$$

$$\frac{dT_{2m}}{dt} = [D_{1m}\chi_{D1m}(1 - d_{D1m})] - [\mu_T + \varphi + \alpha]T_{2m}, \quad (8.35)$$

$$\frac{dT_{3m}}{dt} = [D_{1d}\chi_{D1d}(1 - d_{D1d})rc] - [\mu_T + \varphi + \alpha]T_{3m}, \quad (8.36)$$

$$\frac{dD_{1d}}{dt} = [T_{1d}\varphi] - [\chi_{D1d} + \psi_{D1d} + \gamma_{D1d} + \mu_{D1d}]D_{1d}, \quad (8.37)$$

$$\frac{dD_{1m}}{dt} = [T_{1m}\varphi] - [\chi_{D1m} + \psi_{D1m} + \gamma_{D1m} + \mu_{D1m}]D_{1m}, \quad (8.38)$$

$$\frac{dD_{2d}}{dt} = [T_{2d}\varphi + D_{1d}\psi_{D1d}(1 - r)] - [\chi_{D2d} + \psi_{D2d} + \gamma_{D2d} + \mu_{D2d}]D_{2d}, \quad (8.39)$$

$$\frac{dD_{2m}}{dt} = [T_{2m}\varphi + D_{1m}\psi_{D1m}] - [\chi_{D2m} + \psi_{D2m} + \gamma_{D2m} + \mu_{D2m}]D_{2m}, \quad (8.40)$$

$$\frac{dD_{3m}}{dt} = [T_{3m}\varphi + D_{1d}\psi_{D1d}r] - [\chi_{D3m} + \psi_{D3m} + \gamma_{D3m} + \mu_{D3m}]D_{3m}, \quad (8.41)$$

$$\frac{dZ_d}{dt} = [D_{2d}\chi_{D2d}(1 - d_{D2d})(1 - rc) + D_{2d}\psi_{D2d}(1 - r)] - \left[\frac{\mu_T}{2} + \alpha\right]Z_d, \quad (8.42)$$

$$\begin{aligned} \frac{dZ_m}{dt} = & [D_{2d}\chi_{D2d}(1 - d_{D2d})rc + D_{2d}\psi_{D2d}r + D_{2m}\chi_{D2m}(1 - d_{D2m}) + D_{2m}\psi_{D2m} + \\ & + D_{3m}\chi_{D3m}(1 - d_{D3m}) + D_{3m}\psi_{D3m}] - \left[\frac{\mu_T}{2} + \alpha\right]Z_m. \end{aligned} \quad (8.43)$$

Настройка данной модели производилась косвенным образом. Сначала моделировалось развитие туберкулезной эпидемии без лечения (просчитывалось ли оно до равновесия или нет – неизвестно). Затем эпидемия проходила 12-летний период “некачественного” лечения, во время которого лечение присутствовало, но было малоэффективным и порождало сравнительно много случаев МЛУ ТБ (параметры этого периода представлены в табл. 8.9, константа скорости выявления больных линейно нарастала от 0 до 0.4 в первые 10 лет, а затем оставалась на уровне 0.4). Параметры модели подбирались так, чтобы в конце 12-летнего периода “некачественного” лечения ряд эпидемиологических и демографических показателей приблизительно соответствовал наблюдаемому в Перу (табл. 8.10). Другие показатели не имеют непосредственного эмпирического подкрепления и, по-видимому, выбраны относительно произвольно или позаимствованы из литературных источников (табл. 8.10).

Тем не менее, такой подход не дает однозначного набора параметров, поскольку разные их наборы обеспечивают приблизительное совпадение с данными из Перу. В связи с этим Реш с соавторами исследуют экономическую эффективность различных программ борьбы с МЛУ ТБ на ряде наборов параметров (что, однако, не покрывает всех возможных комбинаций параметров, удовлетворяющих вышеописанному условию настройки). Полный перечень используемых значений параметров в рассматриваемой статье не приведен.

Результатом исследования Реша и соавторов является утверждение, что введение специализированных методов лечения МЛУ ТБ (в том числе, DOTS-Plus) является экономически выгодным в 30-летней перспективе (по крайней мере, для стран, сходных с Перу по демографическим и эпидемиологическим параметрам).

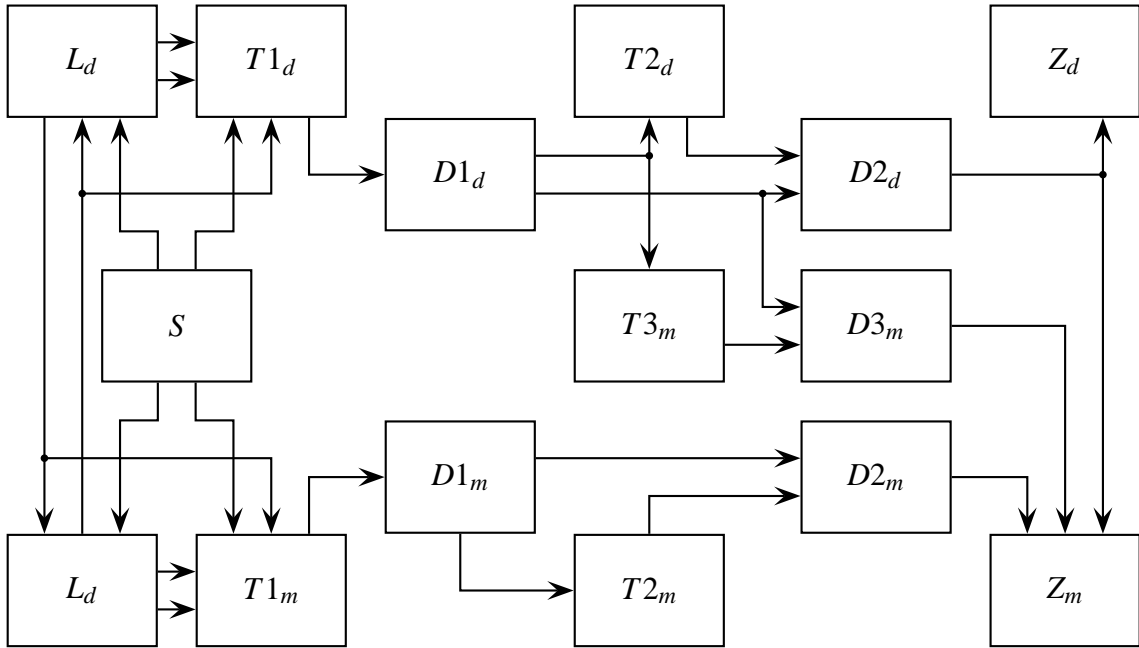


Рис. 8.3. Схема модели [76]. Поток смертности не показаны.

Таблица 8.7. Группы модели [76].

Переменная	Описание
S	Неинфицированные
L_d	Инфицированные не-МЛУ штаммами МБТ
L_m	Инфицированные МЛУ штаммами МБТ
$T1_d$	Никогда ранее не леченные больные, не-МЛУ
$T2_d$	Ранее леченные больные, не-МЛУ
$T1_m$	Никогда ранее не леченные больные, МЛУ
$T2_m$	Ранее леченные больные, первичная МЛУ
$T3_m$	Ранее леченные больные, вторичная (приобретенная) МЛУ
$D1_d$	Впервые лечимые больные, не-МЛУ
$D2_d$	Повторно лечимые больные, не-МЛУ
$D1_m$	Впервые лечимые больные, МЛУ
$D2_m$	Повторно лечимые больные, первичная МЛУ
$D3_m$	Повторно лечимые больные, вторичная (приобретенная) МЛУ
Z_d	Хронические больные, не-МЛУ
Z_m	Хронические больные, МЛУ
N	Полная численность моделируемой популяции $N = S + L_d + L_m + T1_d + T2_d + T1_m + T2_m + T3_m + D1_d + D2_d + D1_m + D2_m + D3_m + Z_d + Z_m$

Таблица 8.8. Параметры модели [76].

Параметр	Описание
Π	Приток неинфицированных (молодежи) в модель
μ	к.с. смерти лиц, не больных ТБ
μ_T	к.с. смерти лиц с активным нелеченным ТБ
μ_i	к.с. смерти для лечимых индивидов из группы i ($i = D1_d, D2_d, D1_m, D2_m, D3_m$)
χ_i	к.с. прерывания лечения для группы i
γ_i	к.с. излечения для группы i
ψ_i	к.с. неудачного завершения лечения для группы i
d_i	доля излеченных среди прервавших лечение (для группы i)
h_i	доля лиц, покидающих группу лечения i неизлеченными, $h_i = (\chi_i(1 - d_i) + \psi_i + \mu_i) / (\chi_i + \psi_i + \mu_i + \gamma_i)$
β	количество контактов заразного больного за единицу времени, ведущих к инфицированию
b	относительная трансмиссивность МЛУ-штамма МБТ
λ_d	сила не-МЛУ-инфекции, $\lambda_d = \beta(T1_d + T2_d + D1_d h_{D1d} + D2_d h_{D2d}) / N$
λ_m	сила МЛУ-инфекции, $\lambda_m = \beta b(T1_m + T2_m + T3_m + D1_m h_{D1m} + D2_m h_{D2m} + D3_m h_{D3m}) / N$
p	доля лиц, быстро развивающих болезнь после инфицирования
$1 - m$	степень защиты от реинфекции, предоставляемой существующей инфекцией
α	к.с. спонтанного самоизлечения
δ	к.с. эндогенной активации латентной инфекции
φ	к.с. выявления больных
r	вероятность развития МЛУ при полном, но неудачном лечении
c	отношение вероятностей развития МЛУ у прервавшего лечение (и неизлеченного) и полностью, но неудачно пролеченного

Таблица 8.9. Параметры периода “некачественного” лечения в модели [76].

	% умерших	% прервавших лечение	% излеченных	% неэффективно леченных
Впервые заболевшие, не-МЛУ	10	15	65	10
Впервые заболевшие, МЛУ	12	32	35	21
Ранее леченные, не-МЛУ	10	15	65	10
Ранее леченные, МЛУ	12	32	35	21

8.4. Влияние длительности лечебного курса на эффективность противотуберкулезной программы

В работе Джошуа Саломона с соавторами [77] развит оригинальный подход к количественной оценке эффекта от такого улучшения программы лечения туберкулеза как введение укороченного курса лекарственной терапии. Поскольку эффект от улучшения лечения туберкулеза делится на прямой (уменьшение количества смертей среди лечимых больных и увеличение вероятности излечения) и косвенный (уменьшение количества смертей и заболеваемости в результате снижения силы инфекции), для его количественной оценки требуются две математические модели – модель процесса лечения и модель распространения туберкулеза на популяционном уровне. Их объединение дает полную модель, позволяющую прогнозировать полный эффект от улучшения лечения туберкулеза.

В рассматриваемой статье подробно описана “базовая” модель (core model), состоящая из модели распространения туберкулеза, основанной на моделях из работ [63, 25, 73, 75], и оригинальной модели, описывающей процессы выявления и лечения индивида больных туберкулезом. Однако окончательные расчеты, результаты которых также представлены в этой статье, проводились при помощи более развитой модели, учитывающей такие эффекты как коинфекция с ВИЧ/СПИД и развитие лекарственной устойчивости у возбудителей туберкулеза. Явное описание этой модели в статье отсутствует, приведены лишь некоторые ее параметры.

Схема базовой модели распространения туберкулеза представлена на рис. 8.4. Используемая подмодель выявления и лечения больных, расширяет группы невыявленных (нелечимых) и выявленных (лечимых) больных. Эта подмодель опирается на две основных концепции:

- Невыявленные больные делятся на два класса – выявляемые и невыявляемые. Первые переходят в класс выявленных и лечимых с постоянной удельной скоростью, а последние выявлению не подлежат.
- Лечимые больные прерывают лечение и гибнут с постоянными константами скоростей. По окончании курса лечения (имеющего фиксированную длительность)

Таблица 8.10. Наблюдаемые параметры для Перу и их “аналоги” в модели [76].

	Наблюдалось в Перу	В базовой модели	Альтернативный базовый вариант
Заболееваемость (на 100 тыс. в год)	119	118	119
Доля МЛУ ТБ среди всех больных	4.5%	4.6%	4.6%
Доля МЛУ ТБ среди недавно заболевших	2.4%	2.2%	2.7%
Доля МЛУ ТБ среди повторно лечимых	57%	54%	56%
Распространенность ЛЧ-инфекции	44%	56%	47%
Длительность нелеченной болезни (лет)	2	2	2
Ожидаемая продолжительность жизни (лет)	70	67	67
Ежегодный прирост населения	1.4%	1.4%	1.4%
Кол-во инфицирований одним SM+ больным в год	–	6.5	5.8
Относительная приспособленность МЛУ МБТ	–	1	1
Годовая вероятность эндогенной активации	–	0.0009	0.0009
Доля развивающихся болезней вскоре после инфицирования	–	0.08	0.08
Вероятность развития МЛУ при законченном, но неэффективном курсе	–	0.4	0.4
К.с. выявления больных (год ⁻¹)	–	0.19	0.056
Продолжительность периода “неэфф. лечения” (лет)	–	12	12
Доля излеченных в период “неэфф. лечения”, не-МЛУ	–	0.65	0.45
Доля излеченных в период “неэфф. лечения”, МЛУ	–	0.35	0.35

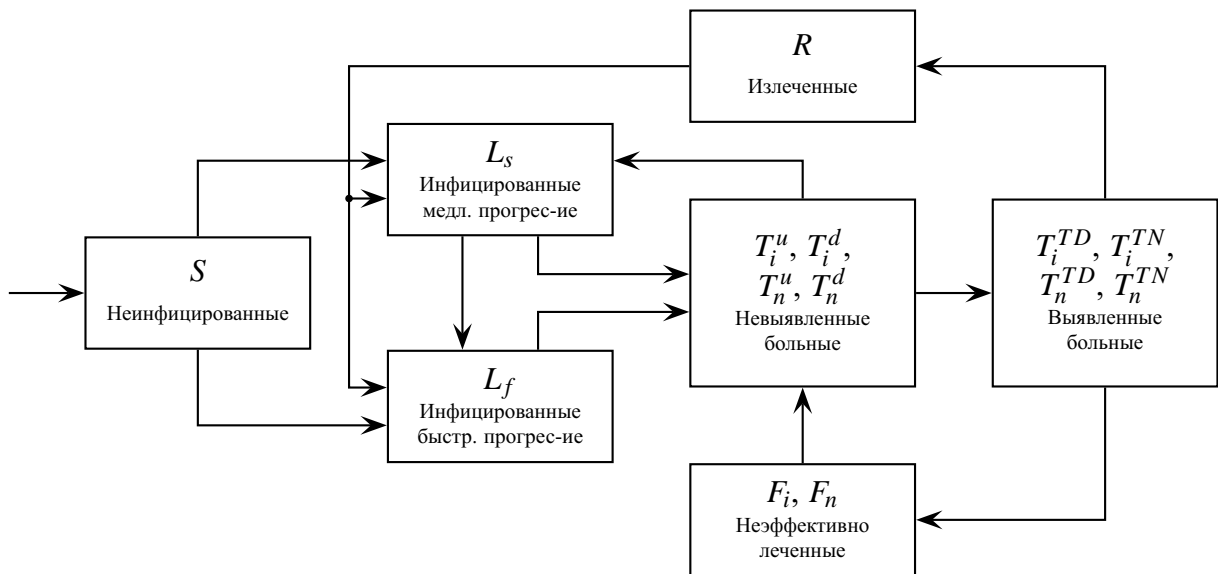


Рис. 8.4. Схема базовой модели в работе [77]. Потоки смертности и переходы внутри групп выявленных и не выявленных больных, не показаны. Переход из групп не выявленных в группы выявленных больных показан условно.

Таблица 8.11. Переменные модели [77].

Номер переменной	Символ	Описание
1	S	Неинфицированные
2	L_s	Инфицированные, медленное прогрессирование болезни
3	L_f	Инфицированные, быстрое прогрессирование болезни
4	T_i^u	Больные, положительные по мазку, не выявляемые
5	T_n^u	Больные, отрицательные по мазку, не выявляемые
6	R	Излеченные
7	T_i^d	Больные, положительные по мазку, выявляемые
8	T_n^d	Больные, отрицательные по мазку, выявляемые
9-16	T_i^{TD}	Больные, положительные по мазку, лечимые по программе DOTS, месяцы 1-8
17-24	T_i^{TN}	Больные, положительные по мазку, лечимые по программе, отличной от DOTS, месяцы 1-8
25	F_i	Неэффективно леченные от форм туберкулеза, положительных по мазку
26-33	T_n^{TD}	Больные, отрицательные по мазку, лечимые по программе DOTS, месяцы 1-8
34-41	T_n^{TN}	Больные, отрицательные по мазку, лечимые по программе, отличной от DOTS, месяцы 1-8
42	F_n	Неэффективно леченные от форм туберкулеза, отрицательных по мазку

больной с некоторыми вероятностями переходит либо в группу излеченных, либо в группу неэффективно леченных. Таким образом, сокращение длительности лекарственной терапии (при сохранении констант скорости прерывания лечения и смерти и вероятности перехода в группу излеченных в конце курса) приводит к увеличению кумулятивной доли излеченных и снижению кумулятивных долей неэффективно леченных и умерших во время лечения.

Поскольку вся модель формулируется в дискретном времени (шаг равен одному месяцу), наиболее простым способом отражения таких представлений является разделение групп лечимых больных на подгруппы по номеру месяца лечения. Авторы ограничиваются рассмотрением курсов терапии, длящихся не более восьми месяцев, а поэтому количество градаций групп больных по месяцу лечения также ограничивается восемью. На каждом шаге по времени лечимые больные перемещаются в следующую группу по признаку номера месяца лечения, а больные из последней группы (ее номер зависит от исследуемого метода лечения) – в группы излеченных или неэффективно леченных. При этом на каждом шаге существует определенная вероятность смерти лечимого больного или прерывания лечения (т.е. перехода в группу неэффективно леченных).

Моделирование уменьшения численности групп на каждом шаге по времени осуществляется на основе “схемы конкурирующих скоростей” (competing rates formulation). Ее суть заключается в следующем: пусть некоторая группа X подчиняется ОДУ

$$\frac{dX}{dt} = -(\alpha + \beta)X,$$

где α и β – постоянные константы скорости покидания группы X (αX является мгновенной скоростью перехода в группу A , а βX – в группу B). Тогда изменение численности группы X за шаг времени Δt выражается как

$$X(t + \Delta t) = X(t)e^{-(\alpha + \beta)\Delta t}.$$

Отсюда легко видеть, что за $\Delta t = 1$ группу X покидает доля индивидов, равная $e^{-(\alpha + \beta)}$, из которых доля $\alpha/(\alpha + \beta)$ перейдет в группу A , а $\beta/(\alpha + \beta)$ – в группу B . Таким образом, обозначая $(\alpha + \beta)$ (или, в общем случае, сумму констант скорости покидания группы X) как $R_E[i]$, где i – порядковый номер группы X в списке групп модели, можно определить вспомогательный вектор Y как

$$Y[i] = \frac{1}{R_E[i]} \left\{ 1 - e^{-R_E[i]} \right\} X_0[i],$$

где $X_0[i]$ – это количество индивидов в i -ой группе на момент начала шага по времени. Тогда количество индивидов, перешедших за шаг времени $\Delta t = 1$ из i -ой в j -ую группу, будет выражаться как $a_{ij}Y[i]$, где a_{ij} – это константа скорости перехода из i -ой в j -ую группу. В случае так заданных констант перехода R_E формализуется как

$$R_E[i] = \sum_j a_{ij}.$$

Кроме того, количество индивидов, оставшихся в i -ой группе с предыдущего шага по времени можно записать следующим образом:

$$Z[i] = \left\{ e^{-R_E[i]} \right\} X_0[i].$$

Полная базовая модель строится как объединение вышеописанных подмоделей пространства туберкулеза и процесса выявления и лечения больных. Полный список ее групп содержится в табл. 8.11. Общая схема переходов между группами соответствует рис. 8.4, однако следует отметить следующие особенности:

- разделение невыявленных больных на выявляемых и невыявляемых (а также на положительных и отрицательных по мазку),
- разделение лечебных программ на DOTS и не-DOTS: отличие между ними состоит в длительности курса, вероятностях прерывания лечения, вероятностях излечения и т.п.,
- разделение лечимых больных на положительных и отрицательных по мазку,
- разделение неэффективно леченных на тех, кто имел положительные и отрицательные по мазку формы туберкулеза.

Изменение численностей групп полной базовой модели подчиняется уравнениям (8.44)-(8.63). Используемые в них параметры описаны в табл. 8.12 и 8.13, R_E для всех групп приведены в табл. 8.14, определения вспомогательных векторов $Y[i]$ и $Z[i]$ в точности повторяют вышеприведенные. Вспомогательные векторы K_D и K_N задают длительность курсов терапии. В случае стандартных курсов (DOTS – 6 мес., не-DOTS – 8 мес.)

$$K_D = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0],$$

$$K_N = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1],$$

а в случае моделирования укороченных двухмесячных курсов

$$K_D = K_N = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0].$$

В уравнениях модели через $X_0[i]$ и $X_{next}[i]$ обозначены численности i -ой группы (согласно табл. 8.11) до и после шага по времени соответственно.

$$X_{next}[1] = Z[1] + \tau N, \tag{8.44}$$

$$X_{next}[2] = Z[2] + p_s(\lambda Y[1] + b\lambda Y[6]) + \pi(Y[4] + Y[7] + Y[5] + Y[8]), \tag{8.45}$$

$$X_{next}[3] = Z[3] + (1 - p_s)(\lambda Y[1] + b\lambda Y[2] + b\lambda Y[6]), \tag{8.46}$$

$$X_{next}[4] = Z[4] + s_p(1 - d_p)(\phi_S Y[2] + \phi_F Y[3]) + \sigma Y[5] + (1 - d_p)\rho Y[25], \tag{8.47}$$

$$X_{next}[5] = Z[5] + (1 - s_p)(1 - d_p)(\phi_S Y[2] + \phi_F Y[3]) + (1 - d_n)\rho Y[42], \tag{8.48}$$

$$X_{next}[6] = Z[6] + \sum_{m=1}^8 \{(1 - v_D)K_D(Z[8 + m] + Z[25 + m]) + (1 - v_N)K_N(Z[16 + m] + Z[33 + m])\}, \tag{8.49}$$

$$X_{next}[7] = Z[7] + s_p d_p(\phi_S Y[2] + \phi_F Y[3]) + \sigma Y[8] + d_p \rho Y[25], \tag{8.50}$$

$$X_{next}[8] = Z[8] + (1 - s_p)d_N(\phi_S Y[2] + \phi_F Y[3]) + d_N \rho Y[42], \tag{8.51}$$

$$X_{next}[9] = \theta t_P Y[7], \tag{8.52}$$

$$X_{next}[9 + m] = Z[9 + m - 1](1 - K_D[m]), \quad m = 1, 2, \dots, 7, \tag{8.53}$$

$$X_{next}[17] = \theta(1 - t_P)Y[7], \tag{8.54}$$

$$X_{next}[17 + m] = Z[17 + m - 1](1 - K_N[m]), \quad m = 1, 2, \dots, 7, \tag{8.55}$$

$$X_{next}[25] = Z[25] + \sum_{m=1}^8 \{\sigma_D Y[8 + m] + \sigma_N Y[16 + m] + v_D K_D[m]Z[8 + m] + v_N K_N[m]Z[16 + m]\}, \tag{8.56}$$

$$X_{next}[26] = \theta t_N Y[8], \tag{8.57}$$

$$X_{next}[26+m] = Z[26+m-1](1-K_D[m]), \quad m = 1, 2, \dots, 7, \quad (8.58)$$

$$X_{next}[34] = \theta(1-t_N)Y[8], \quad (8.59)$$

$$X_{next}[34+m] = Z[34+m-1](1-K_N[m]), \quad m = 1, 2, \dots, 7, \quad (8.60)$$

$$X_{next}[42] = Z[42] + \sum_{m=1}^8 \{ \sigma_D Y[25+m] + \sigma_N Y[33+m] + v_D K_D[m] Z[25+m] + v_N K_N[m] Z[33+m] \}, \quad (8.61)$$

$$N = \sum_{i=1}^{42} X[i], \quad (8.62)$$

$$\lambda = \frac{1}{N} \left\{ \beta_P (X[4] + X[7]) + \beta_N (X[5] + X[8]) + \beta_{PD} \sum_{i=9}^{16} X[i] + \beta_{PN} \sum_{i=17}^{24} X[i] + \beta_{ND} \sum_{i=26}^{33} X[i] + \beta_{NN} \sum_{i=34}^{41} X[i] + \beta_{NF} X[42] \right\}. \quad (8.63)$$

Расчеты с использованием вышеописанной базовой модели и построенной на ее основе расширенной модели (с включением эффектов МЛУ/ЛУ и коинфекции с ВИЧ/СПИД) проводились с набором параметров, отражающих ситуацию в странах Юго-Восточной Азии. Полный процесс настройки модели и “опорные” значения ее переменных в статье не приводятся, однако утверждается, что они были подобраны так, чтобы соответствовать оценкам ВОЗ по заболеваемости и смертности от туберкулеза в этом регионе. Ход эпидемии туберкулеза моделировался следующим образом: сначала рассматривалась первичная эпидемия – в полностью чувствительную популяцию вводился один инфекционный больной, лечение отсутствовало. Ситуация развивалась до выхода на стационар. Затем в 1960-ых годах (по модельному времени, разумеется) в модель было включено лечение по не-DOTS программам⁶⁶. Начиная с 1990-ых было включено также лечение по программе DOTS. По-видимому, таким способом авторы получали оценки численностей модельных групп для конца XX – начала XXI-го века, что дало им возможность некоторым способом подобрать значения параметров модели, приводящие к правдоподобным оценкам. Укороченные 2-месячные курсы лечения вводились в 2012 году и модель интегрировалась до 2030 года.

По результатам моделирования Дж. Саломон с соавторами получил оценки пользы (benefit), получаемой от введения 2-месячных курсов лечения, соотношения прямой и косвенной пользы в зависимости от длительности курса и вероятности прерывания лечения, а также ряда других параметров. Кроме того, были рассмотрены различные сценарии, порождаемые укорочением длительности терапии, улучшением выявления больных и т.п.

⁶⁶Вероятно, модель просто начинали интегрировать со стационара в 1960-ом.

Таблица 8.12. Параметры модели [77]. Греческие буквы обозначают константы скорости ([год⁻¹]), латинские буквы – вероятности и доли (безразмерные).

Символ	Определение	Значение (границы)
τ	Фертильность (на 1000 населения)	30
μ	Смертность от причин, не связанных с ТБ: ВИЧ-отрицательные ВИЧ-положительные	0.01 0.15
λ	Сила инфекции	вычисляется
β_P	Количество инфицирований (в год) одним положительным по мазку больным ^a	9.8 (7.0-12.6)
β_N	Количество инфицирований (в год) одним отрицательным по мазку больным ^b	$0.15 \times \beta_P$
$\beta_{PD},$ $\beta_{ND},$ β_{NF}	Количество инфицирований (в год) одним лечимым по программе DOTS больным (мазок + или -) или неэффективно леченным, отрицательным по мазку	0
$\beta_{PN},$ β_{NN}	Количество инфицирований (в год) одним лечимым по не-DOTS больным (мазок + и -)	$0.25 \times \beta_P$ $0.25 \times \beta_N$
β_{PF}	Количество инфицирований (в год) одним неэффективно леченным больным (мазок +) ^a	$0.5 \times \beta_P$ (0.25-0.75)
b	Относительная чувствительность к реинфекции у латентно инфицированных и излеченных: ^a ВИЧ-отрицательные ВИЧ-положительные	0.35 (0.1-0.6) 0.75 (0.5-1.0)
f	Относительная трансмиссивность МЛУ ТБ по сравнению с лекарственно-чувствительным ТБ	0.4 (0.1-0.7)
p_S	Доля впервые инфицированных, переходящих в группу с медленным развитием болезни: ^a ВИЧ-отрицательные ВИЧ-положительные	0.86 (0.75-0.92) 0.33 (0.20-0.64)
ϕ_S	К.с. медленного развития болезни (эндогенной активации): ^a ВИЧ-отрицательные ВИЧ-положительные	0.000113 (0.00001-0.0003) 0.17 (0.4-0.20)
ϕ_F	К.с. быстрого развития болезни ^a	0.88 (0.76-0.99)
s_P	Доля заболевших, развивающих формы ТБ, положительные по мазку: ВИЧ-отрицательные ^b ВИЧ-положительные ^a	0.45 (0.4-0.5) 0.3 (0.19-0.4)
σ	К.с. развития бактериовыделения ^a	0.015 (0.007-0.02)
π	К.с. спонтанного самоизлечения ^a	0.2 (0.15-0.25)

Таблица 8.13. Параметры модели [77]. (Продолжение)

Символ	Определение	Значение (границы)
μ_P	К.с. смерти от нелеченного ТБ, положительного по мазку: ^a ВИЧ-отрицательные ВИЧ-положительные	0.3 (0.2-0.4) 1.0 (0.5-1.0)
μ_N	К.с. смерти от нелеченного ТБ, отрицательного по мазку ^a	$0.67 \times \mu_P$
d_P	Доля заболевших (мазок +), доступных для выявления ^c	рис. 8.5
d_N	Доля заболевших (мазок -), доступных для выявления ^a	$0.6 \times d_P$
θ	К.с. выявления больных ^{a,d}	4.0
t_P	Доля больных с положительным мазком, лечимых по программе DOTS ^c	рис. 8.5
t_N	Доля больных с отрицательным мазком, лечимых по программе DOTS	0.4
δ_D	К.с. прерывания лечения (DOTS) ^{d,e}	0.015
δ_N	К.с. прерывания лечения (не-DOTS) ^{d,e}	$5 \times \delta_D$
v_D	Доля завершивших курс лечения, но не излечившихся (DOTS) ^{d,e}	0.031
v_N	Доля завершивших курс лечения, но не излечившихся (не-DOTS) ^e	$2 \times v_D$
ρ	К.с. рецидивов из группы неэффективно леченных в активную болезнь ^a	0.3 (0.0-0.5)
a	Вероятность развития МЛУ ТБ в результате неэффективного лечения ^{d,e}	0.03 (0.01-0.05)
μ_{PD}	К.с. смерти от ТБ у больных (мазок +), лечимых по программе DOTS ^{d,e,f}	0.084
μ_{PN}	К.с. смерти от ТБ у больных (мазок +), лечимых по программе не-DOTS ^{d,e,f}	0.1
μ_{ND}	К.с. смерти от ТБ у больных (мазок -), лечимых по программе DOTS ^{d,e,f}	$0.67 \times \mu_{PD}$
μ_{NN}	К.с. смерти от ТБ у больных (мазок -), лечимых по программе не-DOTS ^{d,e,f}	$0.67 \times \mu_{PN}$

Примечания: a – заимствовано из [68] и [63]; b – заимствовано из [73]; c – получено из официальных оценок ВОЗ; d – границы разброса при анализ чувствительности брались как $\pm 33\%$ от среднего значения; e – средние значения параметров лечения выбирались так, чтобы соответствовать оценкам в 85% излечения в DOTS и 50% излечения в не-DOTS-программах (в соответствии с [63] и оценками ВОЗ); f – смертность у лечимых ВИЧ-положительных больных туберкулезом предполагалась вдвое большей, чем у ВИЧ-отрицательных.

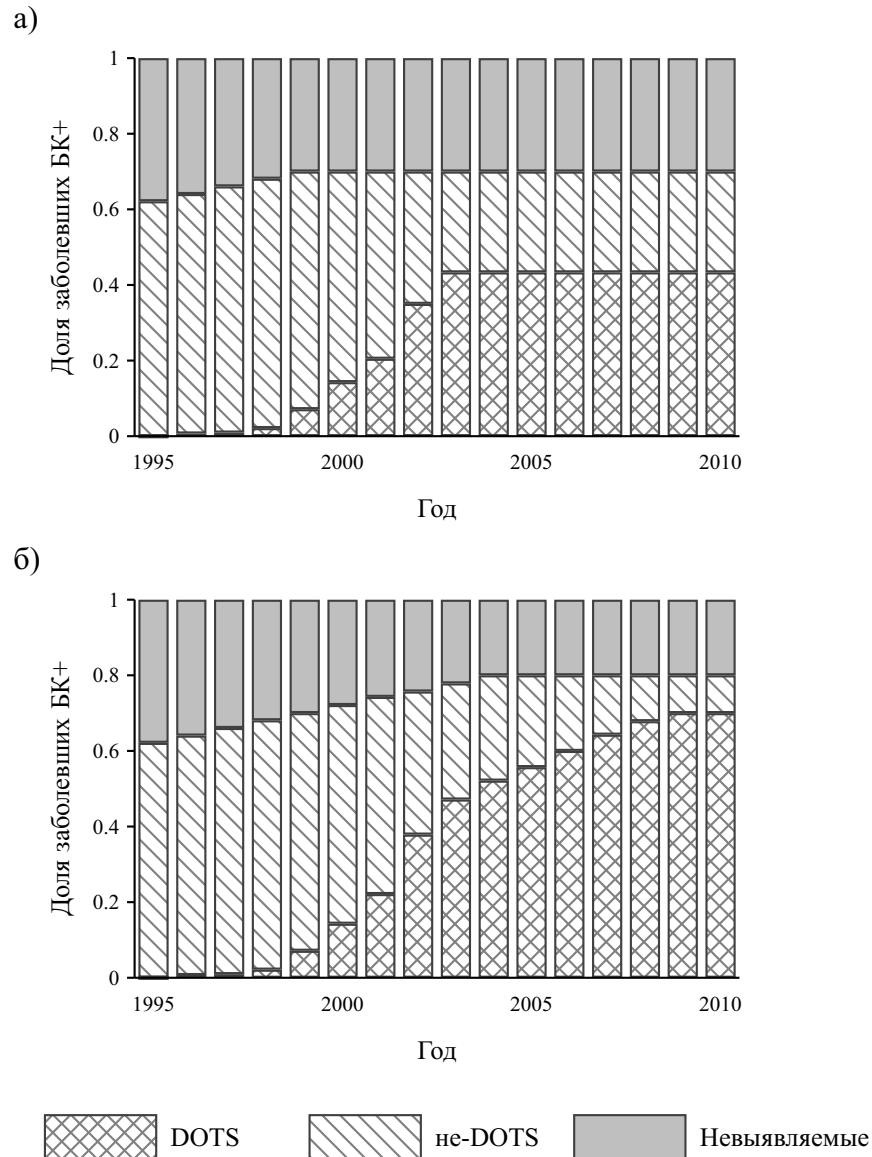


Рис. 8.5. Соотношение между невыявляемыми, выявляемыми (и лечимыми) в рамках DOTS-программ и выявляемыми (и лечимыми) в рамках не-DOTS-программ. а) – “Stable DOTS scenario”, б) – “target scenario”. Примечание: графики построены на основе приблизительных данных, полученных из рисунков [77].

Таблица 8.14. Полные константы скорости покидания групп (R_E) в модели [77].

№ группы	R_E
1	$\lambda + \mu$
2	$\lambda b(1 - p_S) + \phi_S + \mu$
3	$\phi_F + \mu$
4	$\pi + \mu_P + \mu$
5	$\pi + \sigma + \mu_N + \mu$
6	$\lambda b + \mu$
7	$\theta + \pi + \mu_P + \mu$
8	$\theta + \pi + \mu_N + \mu$
9-16	$\delta_D + \mu_{PD} + \mu$
17-24	$\delta_N + \mu_{PN} + \mu$
25	$\rho + \mu$
26-33	$\delta_D + \mu_{ND} + \mu$
34-41	$\delta_N + \mu_{NN} + \mu$
42	$\rho + \mu$

9. УЧЕТ РЕГИОНАЛЬНОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ

Единственными известными авторам обзора работами по разработке математических моделей распространения туберкулеза, опубликованными на территории бывшего СССР, являются статьи [79, 80]. В них предложена модель, отражающая особенности работы российских противотуберкулезных учреждений и представления российских фтизиатров на патогенез туберкулеза.

В рамках данной модели популяция разделяется на шесть групп, описанные в табл. 9.1. Явное различие выявленных и невыявленных больных позволяет отдельно моделировать процессы выявления и лечения состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях больных.

Уравнения (9.1)-(9.6) определяют динамику модели. Схема модели представлена на рис. 9.1, параметры модели описаны в табл. 9.2.

$$\frac{dS}{dt} = f_S(t) - (\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)S, \tag{9.1}$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & f_L(t, S, \dots, T_i^T) + (1 - p)\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + \gamma_L T_n^U + \gamma_{L0} T_n^T - \\ & - (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)L, \end{aligned} \tag{9.2}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^U}{dt} = & f_{nU}(t) + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L + \gamma_n T_i^U - \\ & - (\varphi_n + \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU})T_n^U, \end{aligned} \tag{9.3}$$

$$\frac{dT_i^U}{dt} = f_{iU}(t) + \delta_i T_n^U - (\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U, \tag{9.4}$$

$$\frac{dT_n^T}{dt} = f_{nT}(t) + \gamma_{n0} T_i^T + \varphi_n T_n^U - (\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T, \tag{9.5}$$

$$\frac{dT_i^T}{dt} = f_{iT}(t) + \delta_{i0} T_n^T + \varphi_i T_i^U - (\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT})T_i^T. \tag{9.6}$$

Зависимость силы инфекции λ от переменных модели в [79] задавалась как

$$\lambda(t, S, \dots, T_i^T) = \beta(T_i^U + kT_i^T),$$

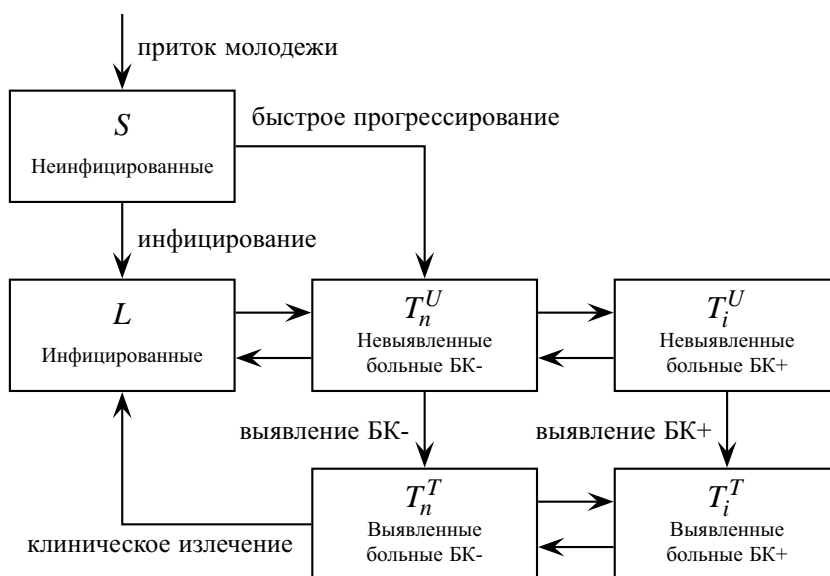


Рис. 9.1. Схема модели [79, 80]. Потоки смертности и миграции не показаны.

Таблица 9.1. Переменные модели [79, 80].

Символ	Описание
S	Неинфицированные
L	Носители латентной инфекции
T_n^U	Невыявленные больные без бактериовыделения
T_i^U	Невыявленные больные с бактериовыделением
T_n^T	Выявленные больные без бактериовыделения
T_i^T	Выявленные больные с бактериовыделением

Таблица 9.2. Параметры модели [79, 80]. Пометка “варьирует” означает, что величина оценивается из статистических данных независимо для каждой рассматриваемой популяции.

Символ	Описание	Значение
$f_i(t)$	скорость миграционного притока в группу i , $i = S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$; $f_S(t)$ и $f_L(t)$ включают в себя приток молодежи	варьирует
λ	сила инфекции	вычисляется
μ	среднепопуляционная смертность для групп S и L	варьирует
μ_{nU}	смертность в группе невыявленных БК- (T_n^U)	0.07 1/год
μ_{iU}	смертность в группе невыявленных БК+ (T_i^U)	0.5 1/год
μ_{nT}	смертность в группе выявленных БК- (T_n^T)	варьирует
μ_{iT}	смертность в группе выявленных БК+ (T_i^T)	варьирует
e	к.с. миграционного оттока из групп S и L	0.002 1/год
e_i	к.с. миграционного оттока из группы больных i , $i = T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$	варьирует
p	вероятность быстрого прогрессирования болезни	5%
δ	к.с. эндогенной активации	$1.43 \cdot 10^{-3}$ 1/год
δ_i	к.с. развития инфекционных форм болезни	0.79 1/год
γ_L	к.с. спонтанного самоизлечения	0.14 1/год
γ_n	к.с. спонтанного прекращения бактериовыделения	0.5 1/год
ϕ_i	к.с. выявления больных с бактериовыделением	варьирует
ϕ_n	к.с. выявления больных без бактериовыделения	варьирует
δ_{i0}	к.с. развития инфекционных форм болезни на фоне лечения	варьирует
γ_{L0}	к.с. клинического излечения	варьирует
γ_{n0}	к.с. прекращения бактериовыделения на фоне лечения	варьирует
k	относительная заразность лечимых бактериовыделителей	0.1

а в [80] как

$$\lambda(t, S, \dots, T_i^T) = \beta \rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T),$$

где $\rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T)$ есть эффективная пространственная плотность бактериовыделителей. В обоих случаях формула для эффективного количества бактериовыделителей в популяции $(T_i^U + kT_i^T)$ опиралась на предположение о том, что выявленные бактериовыделители T_i^U , большинство из которых получает лечение, в среднем в $1/k$ раз менее заразны, чем нелеченные бактериовыделители T_i^U .

Важной структурной особенностью модели [79, 80] является то, что в ее рамках туберкулез органов дыхания без бактериовыделения считается начальной стадией любой туберкулезной болезни. Такое предположение соответствует представлением российских фтизиатров о патогенезе туберкулеза. Кроме того, это позволяет моделировать раннее выявление больных, еще не успевших развить инфекционные формы болезни.

Настройка модели [79, 80] на реальные данные по 19 областям европейской части России показала наличие существенной неоднородности параметров работы противотуберкулезных учреждений. Для независимого оценивания этих параметров для каждой из областей в [80] была предложена подмодель выявления больных, учитывающая процессы активного и пассивного выявления больных, а также вероятность ложноотрицательного результата теста на бактериовыделение у выявленного больного. Настройка подмодели выявления больных на данные по 9 областям европейской части РФ (для остальных 10 областей отсутствуют необходимые данные по выявлению больных) позволила дать обоснованные оценки эффективности выявления больных и качества диагностической лаборатории (т.е. качества тестирования на бактериовыделение) без проведения масштабных и дорогостоящих кампаний по оценке количества невыявленных больных и полной заболеваемости.

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре рассмотрено около тридцати математических моделей распространения туберкулеза, опубликованных за последние 45 лет. На начальном этапе развития математических моделей основным объектом исследования была эффективность противотуберкулезных программ, состоящих из вакцинации и лечения. Позднее область интересов исследователей сместилась к описанию механизмов, определяющих “естественную” динамику процесса распространения туберкулеза, явлению лекарственной устойчивости микобактерии и взаимодействию с эпидемией ВИЧ/СПИД. Эти исследования пытаются дать ответы на наиболее острые вопросы, стоящие перед организаторами противотуберкулезных программ.

Однако в подавляющем большинстве работ внимание уделяется в основном структуре математической модели и результатам численных экспериментов, а величины параметров модели, определяющие ход процесса распространения туберкулеза, обычно заимствуются из литературных источников. В результате этого прогнозы и рекомендации по организации противотуберкулезных программ носят усредненный характер и не учитывают изменчивость и региональную специфику (хотя из наблюдений известно, что многие показатели распространения туберкулеза значительно изменяются от региона к региону). Малочисленность работ, посвященных исследованию реальных данных, вероятно, объясняется отсутствием статистических данных по туберкулезу в большинстве стран. Кроме того, количественные параметры патогенеза туберкулеза также являются недостаточно изученными как в силу сложности и неоднозначности процесса формирования латентной туберкулезной инфекции и развития туберкулезной болезни у человека, так и в силу длительности этих процессов (что затрудняет прямые наблюдения).

Тем не менее, созданный к настоящему времени математический, методологический и понятийный фундамент позволяет эффективно работать с реальными данными и строить модели, более точно отражающие реальные особенности процесса распространения туберкулеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность Институту демографии общества Макса Планка, г.Росток, Германия (Max-Planck-Institut für demografische Forschung, Rostock) за безвозмездно предоставленный доступ к своей библиотечной системе. Большинство статей, освещенных в данном обзоре, было получено через нее. Без помощи наших немецких коллег эта работа была бы обречена на неполноту.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президиума РАН “Фундаментальные науки – медицине”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Waaler, H.T., Geser, A., Andersen, S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Am. J. publ. Health*. 1962. **52**. 1002–1013. // 199, 200, 201, 202, 206, 207, 219
- [2] Waaler H.T. Cost-benefit analyses of BCG vaccination under various epidemiological situations. *Bull. int. Union Tuberc.* 1968. **41**. 42–52. // 199
- [3] Waaler H.T. A Dynamic Model for the Epidemiology of Tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1968. **98**. 591–600. // 199, 207, 208, 209, 210, 211, 261
- [4] Waaler, H.T., Piot M.A. The use of an epidemiological model for estimationg the effectiveness of tuberculosis control measures. Sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the coverage of the population. *Bulletin of the World Health Organization*. 1969. **41**. 75–93. // 199, 206, 209, 210, 211
- [5] Waaler H.T., Piot M.A. Use of an Epidemiological Model for Estimating the Effectiveness of Tuberculosis Control Measures. Sensitivity of the Effectiveness of Tuberculosis Control Measures to the Social Time Preference. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970. **43**. 1–16. // 199, 209, 210, 211
- [6] Waaler H.T., Gothi G.D., Baily G.V.J., Nair S.S. Tuberculosis in rural South India. A study of possible trends and the potential impact of antituberculosis programmes. *Bulletin of the World Health Organization*. 1974. **51**. 263–271. // 199, 209, 211
- [7] Brogger S. Systems analysis in tuberculosis control: A model. *American Review of Respiratory Disease*. 1967. **95**(3). 419–434. // 199, 202, 203, 204, 205, 206, 207
- [8] ReVelle C.S., Lynn W.R., Feldmann F. Mathematical models for the economic allocation of tuberculosis control activities in developing nations. *American Review of Respiratory Disease*. 1967. **96**. 893–909. // 199, 207
- [9] ReVelle C.S. *The Economic Allocation of Tuberculosis Control Activities in Developing Nations*. Thesis. Cornell University. 1967. // 199, 207
- [10] Hedrich A.W. Monthly Estimates of the Child Population "Susceptible" to Measles, 1900–1931, Baltimore. *Md. Am. J. Hyg.* 1933. **17**. 613–636. // 199
- [11] Muench H. *Catalytic Models in Epidemiology*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1959. // 199
- [12] Frost W.H. How Much Control of Tuberculosis? *A.J.P.H.* 1937. **27** 759. // 199
- [13] Feldman F.M. How Much Control of Tuberculosis: 1937-1957-1977? *Am. J. Public Health Nations Health*. 1957. **47**(10). 1235–1241. // 199
- [14] Palmer C.E., Shaw L.W., Comstock G.W. Community trials of BCG vaccination. *Am. Rev. Tuberc.* 1958. **77**. 877. // 199
- [15] Sutherland I. An Estimation of the Scope for BCG Vaccination in Preventing Tuberculosis Among Those Aged 15-19 Years in Englsnd and Wales at the present time. *Tubercle*. 1959. **40**. 413. // 199

- [16] Frimodt-Møller J.A. Community-Wide tuberculosis Study in a South Indian Rural Population, 1950-1955. *Bull World Health Organ.* 1960. **22**. 61. // 199, 200, 201, 202
- [17] Ferebee S.H. An epidemiological model of tuberculosis in the United States. *Bulletin of the National Tuberculosis Association..* 1967. **4**. 7. // 207
- [18] Narain R., Nair N.N., Naganna K., et al. Problems in defining a “case” of pulmonary tuberculosis in prevalence surveys. *Bulletin of the World Health Organization.* 1968. **39**. 701. // 209
- [19] National Tuberculosis Institute, Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization.* 1974. **51**. 473–488. // 209, 245
- [20] Azuma Y. A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers. *Bulletin of the World Health Organization.* 1975. **52**. 313–322. // 212, 213, 214, 215
- [21] Styblo K, Bumgarner J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report; 1991.* p. 60–72. // 216, 217, 218
- [22] *The Stop TB Strategy.* World Health Organization. 2006. (WHO/HTM/STB/2006.37) // 216, 225
- [23] Blower S.M., McLean A.R., Porco T.C., Small P.M., Hopewell P.C., Sanchez M.A., Moss A.R. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine.* 1995. **1**(8). 815–821. // 219, 220, 221, 224, 226, 227, 230, 231, 257, 261
- [24] Андерсон Р., Мэй Р. *Инфекционные болезни человека. Динамика и Контроль.* Пер. с англ. - Москва: Мир, “Научный мир”, 2004. 784 с., с ил. // 197, 222, 225
- [25] Blower S.M., Small P.M., Hopewell P.C. Control strategies for tuberculosis: new models for old problems. *Science.* 1996. **273**. 497–500. // 224, 225, 227, 228, 231, 232, 235, 236, 261, 299
- [26] Lietman T., Porco T., Blower S. Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-immunity. *American Journal of Public Health.* 1997. **87**(12). 1923–1927. // 226, 227, 233
- [27] Lechat M.F. The torments and blessings of the leprosy epidemiometric model. *Lepr. Rev.* 1981. **52**. 187–196. // 226
- [28] Abel L., Mallet A., Demenais F., Booney G.E. Modeling the age-of-onset function in segregation analysis: a casual scheme for leprosy. *Genet. Epidemiol.* 1989. **6**. 501–516. // 226
- [29] Porco T.C., Blower S.M. Quantifying the Intrinsic Transmission Dynamics of Tuberculosis. *Theoretical Population Biology.* 1998. **54**. 117–132. // 227
- [30] Blower S.M., Gerberding J.L. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *J. Mol. Med.* 1998. **76**. 624–636. // 227, 228, 229, 235

- [31] Blower S., Porco T., Lietman T. Tuberculosis: The Evolution of Antibiotic Resistance and the Design of Epidemic Control Strategies. В сб.: Horn, Simonett, Webb. *Mathematical Models in Medical and Health Sciences*. USA: Vanderbilt Press, 1998. // 228, 229, 230, 235
- [32] Ziv E., Daley C.L., Blower S.M. Early Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *American Journal of Epidemiology*. 2001. **153**(4). 381–385. // 230, 231
- [33] Lietman T., Blower S.M. Potential Impact of Tuberculosis Vaccines as Epidemic Control Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2000. **30**(Suppl 3). S316–22. // 232
- [34] Ziv E., Daley C.L., Blower S. Potential Public Health Impact of New Tuberculosis Vaccines *Emerging Infectious Diseases*. 2004. **10**(9). 1529–1535. // 232, 233
- [35] Porco T.C., Small P.M., Blower S.M. Amplification Dynamics: Predicting the Effect of HIV on Tuberculosis Outbreaks. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001. **28**. 437–444. // 233, 234, 235
- [36] Blower S.M., Chou T. Modeling the emergence of the ‘hot zones’: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine*. 2004. **10**(10). 1111–1116. // 235
- [37] Feng Z., Castillo-Chavez C., Capurro A.F. A Model for Tuberculosis with Exogenous Reinfection. *Theoretical Population Biology*. 2000. **57**. 235–247. // 237, 249, 254, 260
- [38] Blower S.M., Daley C.L. Problems and solutions for the Stop TB partnership. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002. **2**. 374–376. //
- [39] Sutherland I., Švandová E. Endogenous reactivation and exogenous infection their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1972. **47**. 123. // 239, 240
- [40] Sutherland I., Švandová E., Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle*. 1982. **63**. 255–268. // 239, 240, 241
- [41] Vynnycky E. *An Investigation of the Transmission Dynamics of M. tuberculosis*. PhD thesis, University of London, (1996). // 239, 241, 248, 261
- [42] Vynnycky E., Fine P.E.M. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 1997. **119**. 183–201. // 239, 241, 242, 243, 244, 247, 248, 261
- [43] Vynnycky E., Fine P.E.M. Lifetime Risks, Incubation Period, and Serial Interval of Tuberculosis. *American Journal of Epidemiology*. 2000. **152**(3). 247–263. // 239, 241, 248
- [44] Vynnycky E., Nagelkerke N., Borgdorff M.W., van Soolingen D., van Embden J.D., Fine P.E.M. The effect of age and study duration on the relationship between ‘clustering’ of DNA fingerprint patterns and the proportion of tuberculosis disease attributable to recent transmission. *Epidemiol Infect.* 2001. **126**(1). 43–62. // 239, 241, 248
- [45] Vynnycky E., Borgdorff M.W., van Soolingen D., Fine P.E.M. Annual *Mycobacterium tuberculosis* infection risk and interpretation of clustering statistics. *Emerging Infectious diseases*. 2003. **9**(2). 176–183. // 239, 241, 248

- [46] Holm J. *Development of tuberculous infection to tuberculous disease*. TSRU Progress Report; KNCV: The Hague, The Netherlands, 1969. // 239, 241, 245
- [47] Vynnycky E., Fine P.E.M. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997. **1**. 389–82. // 241, 243
- [48] Sutherland I. *The ten-year incidence of clinical tuberculosis following “conversion” in 2550 individuals aged 14 to 19 years*. TSRU Progress Report; KNCV: The Hague, The Netherlands, 1968. // 245, 247
- [49] Castillo-Chavez C., Feng Z. To treat or not to treat: the case of tuberculosis. *J. Math. Biol.* 1997. **35**. 629–656. // 249, 250, 251, 252, 253, 254, 257
- [50] Castillo-Chavez C., Z. Feng Z. Global stability of an age-structure model for TB and its applications to optimal vaccination strategies. *Mathematical Biosciences*. 1998. **151**. 135–154. // 249, 252
- [51] Castillo-Chavez C., Feng Z. Mathematical models for the disease dynamics of tuberculosis. В сб.: *Advances in Mathematical Population Dynamics - Molecules, Cells, and Man*. O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel, (eds), World Scientific Press, 629–656 (1998). // 249, 253, 254
- [52] Mena-Lorca J., Velasco-Hernandez J.X., Castillo-Chavez C. Density-dependent dynamics and superinfection in an epidemic model. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*. 1999. **16**. 307–317. // 249
- [53] Aparicio J.P., Capurro A.F., Castillo-Chavez C. Transmission and Dynamics of Tuberculosis on Generalized Households. *J. theor. Biol.* 2000. **206**. 327–341. // 249, 255
- [54] Aparicio J.P., Capurro A.F., Castillo-Chavez C. *On the fall and rise of tuberculosis*. Technical Report Series, BU-1477-M, Department of Biometrics, Cornell University. 2000. // 249, 257
- [55] Feng Z., Huang W., Castillo-Chavez C. On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 2001. **13**(2). 425–452. // 249, 253
- [56] Song B., Castillo-Chavez C., Aparicio J.P. Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts. *Mathematical Biosciences*. 2002. **180**. 187–205. // 249, 255
- [57] Castillo-Chavez C., Song B. *An Overview of Dynamical Models of Tuberculosis*. Technical Report of BSCB, Cornell University, Ithaca, BU-1607-M. 2002. // 249
- [58] Song B., Castillo-Chavez C., Aparicio J.P. Global Dynamics of Tuberculosis Models with Density Dependent Demography. В сб.: *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods and Theory*. Castillo-Chavez C., Pauline van den Driessche P., Denise Kirschner D. and Yakubu A.A. (eds.) (2002). IMA Volume 126, 275–294, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. // 249, 257, 258
- [59] Aparicio J.P., Capurro A.F., Castillo-Chavez C. Markers of Disease Evolution: The Case of Tuberculosis. *J. theor. Biol.* 2002. **215**. 227–237. // 249, 257

- [60] Aparicio J.P., Capurro A.F., Castillo-Chavez C. Long-term Dynamics and Re-emergence of Tuberculosis. В сб.: *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction*. Springer-Verlag. Edited by Sally Blower, Carlos Castillo-Chavez, Denise Kirschner, Pauline van den Driessche and Abdul-Aziz Yakubu, 351–360. 2002. // 249, 257
- [61] Castillo-Chavez C., Song B. Dynamic models of tuberculosis and their applications. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2004. 1 (2). 361–404. // 207, 249, 260
- [62] Feng Z., Ianneli M., Milner F.A. A Two-Strain Tuberculosis Model With Age of Infection. *SIAM J. APPL. MATH.* 2002. 62(5). 1634–1656. // 249, 258, 260
- [63] Dye C., Garnett G.P., Sleeman K., Williams B.G. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *The Lancet*. 1998. 352. 1886–1891. // 257, 261, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 299, 306
- [64] Baltussen R., Floyd K., Dye C. Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. *BMJ*. 2005. 331(7529). 1364. // 257, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267
- [65] Williams B.G., Granich R., Chauhan L.S., Dharmshaktu N.S., Dye C. The impact of HIV AIDS on the control of tuberculosis in India. *PNAS*. 2005. 102(27). 9619–9624. // 261, 274
- [66] Stover J. *TB-HIV spreadsheet model. A model for illustrating the effects of the HIV epidemics on tuberculosis*. Washington, DC: Futures Group International, the POLICY project, 1998. // 261
- [67] Styblo K., Broekmans J.F., Borgdorff M.W. *Expected decrease in tuberculosis incidence during the elimination phase. How to determine its trend?* Tuberculosis Surveillance and Research Unit Progress Report 1997. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV). // 266
- [68] Dye C., Williams B.G. Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. 97(14). 8180–8185. // 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 291, 292, 306
- [69] Dye C., Espinal M.A. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2001. 268. 45–52. // 272, 273, 274, 291, 292
- [70] Espinal M., Simonsen L., Laszlo A., et al. *Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No. 2*. Geneva: World Health Organization (WHO/CDS/TB/2000.278). 2000. // 273
- [71] Currie C.S., Williams B.G., Cheng R.C., Dye C. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? *AIDS*. 2003. 17(17). 2501–8. // 274, 275, 276, 281, 282, 283
- [72] Currie C.S., Floyd K., Williams B.G., Dye C. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health*. 2005. 5. 130. // 274

- [73] Murray C.J.L., Salomon J.A. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. **95**. 13881–13886. Medical Sciences. // 284, 285, 299, 306
- [74] Murray C.J.L., Salomon J.A. *Using mathematical models to evaluate global tuberculosis control strategies*. Harvard Center for Population and Development Studies, Cambridge, MA. 1998. // 284, 285, 288
- [75] Cohen T., Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogeneous fitness. *Nature Medicine*. 2004. **10**(10). 1117–1121. // 288, 289, 292, 293, 294, 299
- [76] Resch S.C., Salomon J.A., Murray M., Weinstein M.C. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Medicine*. 2006. **3**(7). 1048–1057. // 293, 295, 297, 298, 299, 300
- [77] Salomon J.A., Lloyd-Smith J.O., Getz W.M., Resch S., Sánchez M.S., Porco T.C., Borgdorff M.W. Prospects for advancing tuberculosis control efforts through novel therapies. *PLoS Medicine*. 2006. **3**(8). 1302–1309. // 299, 301, 305, 306, 307, 308
- [78] *Регионы России. Основные характеристики субъектов РФ*. Статистический сборник. Рос-стат. Москва, 2004. //
- [79] Perelman M.I., Marchuk G.I., Borisov S.E., Kazennukh B.Ya., Avilov K.K., Karkach A.S., Romanyukha A.A. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2004. **19**(4). 305–314. // 309, 310, 311
- [80] Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных. *Автоматика и телемеханика*. готовится к печати в №9 за 2007 г. // 309, 310, 311