

УДК: 51-76

Моделирование влияний гендерных различий на заболеваемость туберкулёзом

Киселевская-Бабинина В.Я.*¹ Санникова Т.Е.†^{1,2}, Романюха А.А.‡^{1,2},
Каркач А.С.§²

¹ *Московский физико-технический институт (государственный университет),
Долгопрудный, Россия*

² *Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука (ИВМ) РАН, Москва,
Россия*

Аннотация. Анализ эпидемиологических данных показал, что разница в заболеваемости туберкулёзом у мужчин и женщин может обуславливаться гендерными различиями в уровне иммунной защиты, поведении и социальных ролях. В работе получены количественные оценки вклада этих факторов в наблюдаемые различия в заболеваемости туберкулёзом. Для этого предложена модель эпидемиологии туберкулеза учитывающая различия динамики эпидемического процесса у мужчин и женщин. Проведена идентификация параметров модели по реальным данным. Результаты показывают, что низкая заболеваемость женщин обуславливается тем, что они более устойчивы к заражению микобактериями туберкулёза. Также показано, что особенности поведения женщин способствуют более быстрому выявлению и эффективному лечению болезни.

Ключевые слова: туберкулез, математическая модель, гендерные признаки.

1. ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в 2016 году заболеваемость туберкулёзом в России составила 53.3 случая на сто тысяч населения, в том числе заболеваемость женщин составила 32.0 на сто тысяч женщин, а заболеваемость мужчин – 77.9 на сто тысяч мужчин.

В среднем для всего населения Земли отношение числа больных мужчин к числу больных женщин составляет около 2:1, в некоторых странах эта величина может быть 3:1 и более, в других – меньше единицы. Для Европы характерно отношение меньше 2:1. К странам, где отношение составляет более 2:1 относятся Китай, Россия, страны Восточной Европы, Бразилия [1]. Исследование факторов, влияющих на гендерные неравенства в заболевании туберкулёзом является предметом многих исследований [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Такое неравенство в заболеваемости объясняется тремя типами факторов: биологическим, социокультурным и поведенческим [6, 8].

Биологические факторы включают более высокую предрасположенность мужского организма к инфекционным заболеваниям вследствие подавления тестостероном

*silvaze@yandex.ru

†te_san@yahoo.com

‡eburg101@mail.ru

§arseny@mail.ru

иммунных функций, в то время как эстрогены стимулируют иммунный ответ [3, 7].

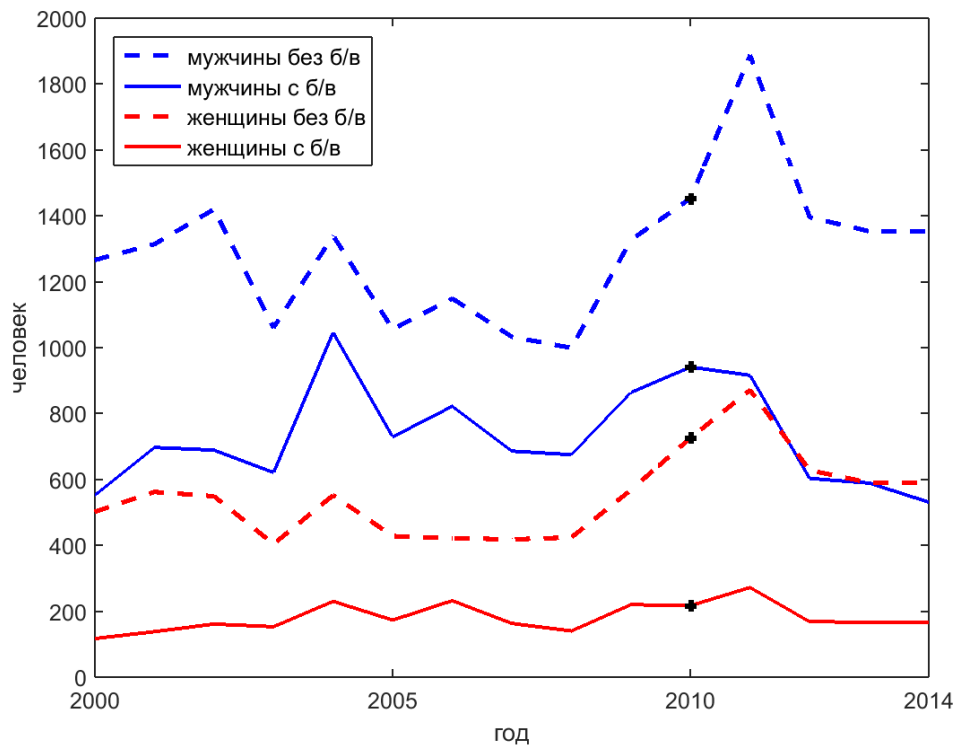


Рис. 1. Число новых случаев туберкулеза ежегодно выявляемых в Москве в период за 2000–2014 годы. Черными крестиками показаны данные за 2010 год, на которые производилась настройка модели.

Туберкулез принято рассматривать как болезнь, на которую сильное влияние оказывают социальные факторы, такие как размер доходов, образование, занятость, брачный статус. Женщины в России имеют меньшую занятость и более низкие доходы по сравнению с мужчинами.

К поведенческим факторам, которые повышают вероятность заболевания туберкулезом относятся курение, потребление алкоголя и более высокое число социальных контактов, что характерно для мужчин [8]. При этом поведение, связанное с заботой о здоровье, чаще присуще женщинам [9].

Как показано в работах [4, 5] за счет этих факторов у женщин выше скорости выявления и выздоровления, меньше инфицируемость туберкулёзом. Целью данной работы является исследование факторов, объясняющих гендерные различия в заболеваемости туберкулезом в Москве в начале 21 века (данные по динамике заболеваемости туберкулезом в г. Москве приведены на рисунке 1). Для этого строится математическая модель распространения туберкулеза в неоднородной популяции. Оценка параметров этой модели позволяет выделить ведущие факторы.

Исследование туберкулёза при помощи математических моделей имеет долгую историю [10, 11, 12, 13]. За основу берется базовая модель распространения инфекции, которая впоследствии модифицируется под какой-либо частный случай [14]. В работах [6, 15, 16] при помощи модели распространения туберкулеза изучалось влияние миграции и эффективности работы противотуберкулезных служб на заболеваемость туберкулезом в России. Однако количественная оценка факторов, определяющих более высокую заболеваемость туберкулезом у мужчин еще не проводилось, и понимание причин такого

различия позволит противотуберкулезным службам построить более эффективную стратегию борьбы с заболеванием.

2. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА, УЧИТЫВАЮЩЕЙ ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

1. Модель распространения туберкулёза

В качестве основы была взята модель распространения туберкулеза, описанная в [16]. Поскольку туберкулёз имеет несколько стадий развития, то всю популяцию по отношению к этому заболеванию можно разделить на шесть групп: чувствительные индивиды S , которые не больны туберкулёзом, но имеют шанс им заразиться; индивиды латентно больные L , которые являются носителями инфекции, но не имеют симптомов заболевания; больные туберкулёзом D , имеющие симптомы, но без бактериовыделения и больные туберкулёзом с бактериовыделением B , которые могут при контакте заразить другие группы. Кроме того влияние двух последних групп сильно различается в зависимости от того, проходят ли они лечение в медицинских учреждениях, поэтому выделяются еще две группы – D_0 и B_0 – наблюдаемые в тубдиспансерах больные без бактериовыделения и с бактериовыделением соответственно. Далее для каждой из групп рассматриваются возможные притоки в нее и выход из нее индивидов (рис. 2).

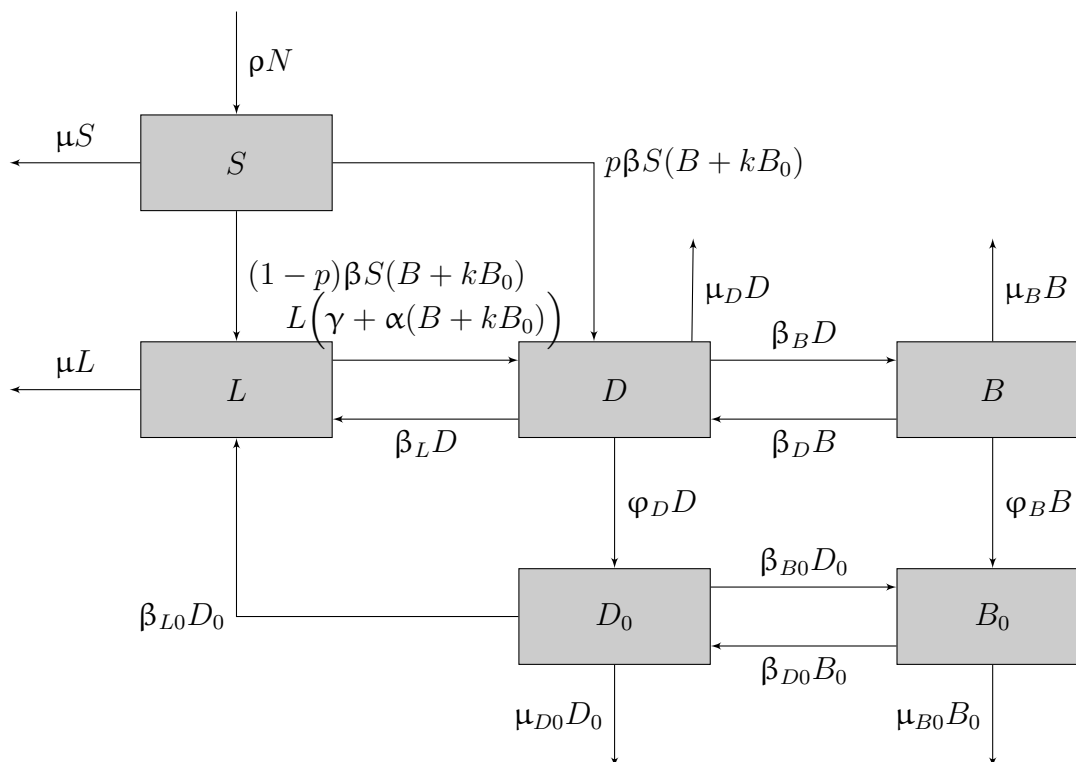


Рис. 2. Схема изменения численностей групп в однородной популяции.

Группа чувствительных индивидов пополняется за счет притока из группы подростков младше 16 лет ρN , и уменьшается за счет естественной смертности населения μS и инфицирования. Заметим, что, поскольку заболеваемость детей составляет менее 1 % от общей заболеваемости, мы можем рассматривать ситуацию, в которой все дети являются здоровыми. Считаем, что популяция по Москве равномерно перемешанная, поэтому вероятность заражения выражается формулой βSB , где β – скорость инфицирования, получаемая как вероятность встречи чувствительного индивида с

бактериовыделителем и вероятность заражения, S – численность чувствительных индивидов и B – численность бактериовыделителей. Но поскольку бактериовыделители, поставленные на учет, проходят лечение и становятся менее инфекционными для других с некоторым коэффициентом k , число вновь инфицированных представляет $\beta S(B + kB_0)$. Доля p впервые зараженных туберкулёзом сразу прогрессирует до стадии болезни, остальные становятся латентными больными. Дифференциальное уравнение, описывающее изменение численности чувствительных индивидов будет иметь вид:

$$\frac{dS}{dt} = \rho N - \beta S(B + kB_0) - \mu S$$

Приток в группу латентных больных может быть за счёт заражения группы чувствительных, до латентного состояния $(1 - p)\beta S(B + kB_0)$, кроме того группа пополняется за счёт выздоровления больных без бактериовыделения до латентного состояния как спонтанно $\beta_L D$, так и при прохождении лечения $\beta_{L0} D_0$. Уменьшение численности группы происходит при естественной смертности индивидов μL , а также при переходе заражённых в группу больных. Прогрессирование латентной инфекции может быть при активации латентной инфекции γL или при повторном инфицировании при контакте с бактериовыделителем (суперинфицировании) $\alpha(B + kB_0)L$. Уравнение для изменения числа случаев латентного туберкулёза имеет вид:

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta S(B + kB_0) + \beta_L D + \beta_{L0} D_0 - L(\gamma + \alpha(B + kB_0)) - \mu L$$

Группа больных без бактериовыделения пополняется за счет быстрого прогрессирования заражённых чувствительных индивидов со скоростью $p\beta S(B + kB_0)$, при прогрессировании латентной инфекции $L(\gamma + \alpha(B + kB_0))$ и при спонтанном прекращении бактериовыделения $\beta_D B$. Уменьшается же в результате естественной смерти больных $\mu_D D$, спонтанном вылечивании $\beta_L D$, переходе в стадию бактериовыделения $\beta_B D$ или при выявлении болезни в медицинских учреждениях $\varphi_D D$. Изменение числа больных без бактериовыделения описывается формулой:

$$\frac{dD}{dt} = p\beta S(B + kB_0) + L(\gamma + \alpha(B + kB_0)) + \beta_D B - \beta_B D - \beta_L D - \varphi_D D - \mu_D D$$

Число больных с бактериовыделением увеличивается за счёт спонтанного начала бактериовыделения у больных туберкулёзом $\beta_B D$ и уменьшается из-за смерти μ_B , спонтанного излечения β_D или постановки на учет в медицинских учреждениях φ_B .

$$\frac{dB}{dt} = \beta_B D - \beta_D B - \varphi_B B - \mu_B B$$

Аналогично для групп D_0 и B_0 можно записать похожие уравнения.

$$\frac{dD_0}{dt} = \varphi_D D + \beta_{D0} D_0 - \beta_{B0} D_0 - \beta_{L0} D_0 - \mu_{D0} D_0$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \varphi_B B + \beta_{B0} D_0 - \beta_{D0} B_0 - \mu_{B0} B_0$$

Модель распространения туберкулёза имеет вид системы нелинейных дифференциальных уравнений (1)

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \rho N - \beta S(B + kB_0) - \mu S \\
 \frac{dL}{dt} &= (1-p)\beta S(B + kB_0) + \beta_L D + \beta_{L0} D_0 - L(\gamma + \alpha(B + kB_0)) - \mu L \\
 \frac{dD}{dt} &= p\beta S(B + kB_0) + L(\gamma + \alpha(B + kB_0)) + \beta_D B - \beta_B D - \beta_L D - \phi_D D - \mu_D D \\
 \frac{dB}{dt} &= \beta_B D - \beta_D B - \varphi_B B - \mu_B B \\
 \frac{dD_0}{dt} &= \varphi_D D + \beta_{D0} B_0 - \beta_{B0} D_0 - \beta_{L0} D_0 - \mu_{D0} D_0 \\
 \frac{dB_0}{dt} &= \varphi_B B + \beta_{B0} D_0 - \beta_{D0} B_0 - \mu_{B0} B_0,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

с начальными условиями:

$$S(t_0) = S^0; \quad L(t_0) = L^0; \quad D(t_0) = D^0; \quad B(t_0) = B^0; \quad D_0(t_0) = D_0^0; \quad B_0(t_0) = B_0^0$$

2. Модель распространения туберкулёза в гендерно неоднородной популяции

Для моделирования различий развития туберкулёза у мужчин и женщин, разделим всю популяцию на два пола и для каждого построим модель, аналогичную модели (1) (рис. 3). Здесь голубые блоки и переменные с индексом m относятся к мужской части населения, красные блоки и индекс f – к женской.

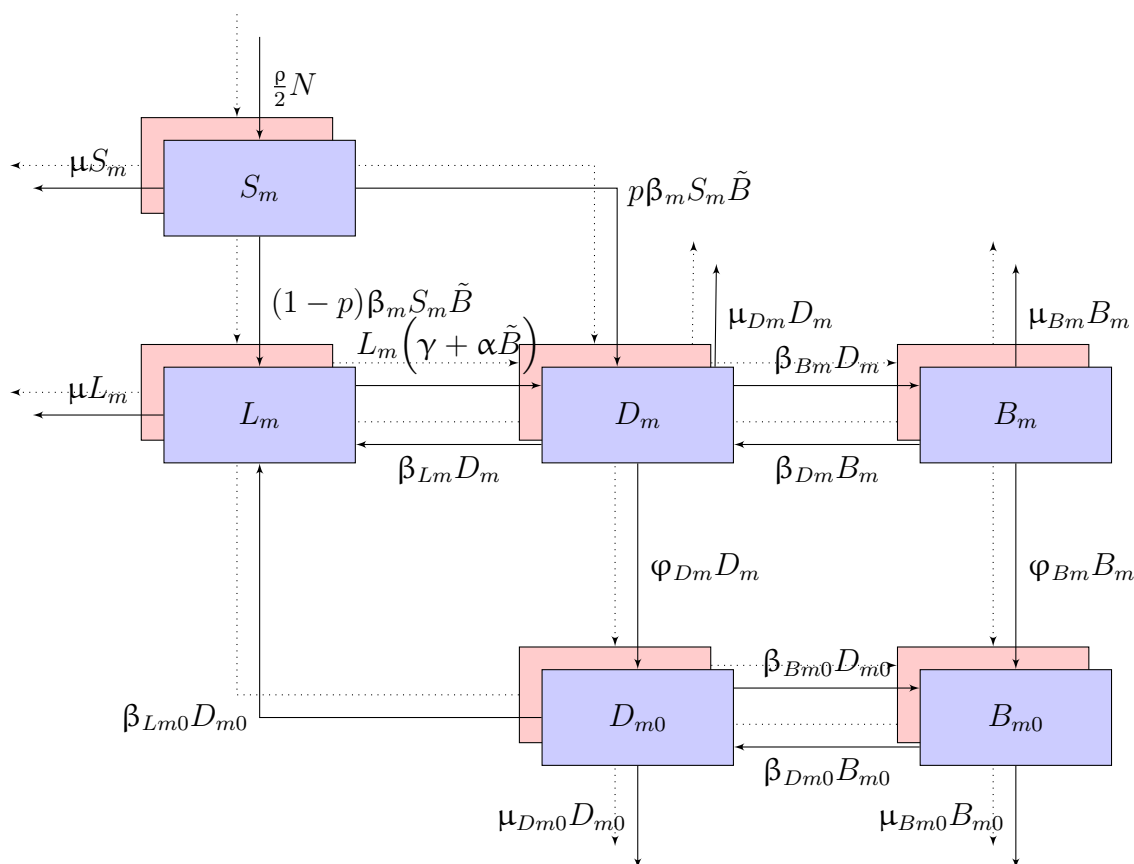


Рис. 3. Схема изменения численностей групп в разделенной популяции.

Значения части коэффициентов новой модели будут различаться, и эти различия будут обусловлены социальными и биологическими причинами. Но некоторые коэффициенты останутся без изменений, поскольку эти причины на них не влияют.

Поскольку иммунные функции мужского организма слабее, чем у женского, к коэффициентам, обусловленным биологическими различиями, относятся: коэффициент восприимчивости к туберкулезу β , все коэффициенты смертности в зависимости от туберкулеза $\mu_D, \mu_B, \mu_{D0}, \mu_{B0}$, а также скорости спонтанного выздоровления β_D, β_L и спонтанного начала бактериовыделения β_B . За счет того, что мы считаем константу скорости инфицирования только биологическим параметром, она не будет зависеть от пола носителя инфекции, а будет зависеть только от пола чувствительного индивида.

Так как мужчин реже обращаются к врачам при плохом самочувствии, к параметрам, описывающим поведенческие риски, могут быть причислены скорости выявления больных туберкулезом φ_D, φ_B . Кроме того все скорости вылечивания β_{D0}, β_{L0} и прогрессируемости β_{B0} у больных, проходящих лечение, также различаются по полу, поскольку мужчины не имеют тенденции строго придерживаться лечения.

Притоки из группы детей в группы S_m и S_f сокращаются в два раза $\rho \rightarrow \frac{\rho}{2}N$, поскольку, что мальчиков и девочек в этой группе поровну. Будем считать естественную смертность μ мужчин и женщин одинаковой. Считаем, что вероятность p чувствительного индивида прогрессировать при заражении до стадии болезни не изменяется для мужчин и женщин. Это же относится к скорости активации латентной инфекции γ , константе суперинфицирования α и коэффициенту снижения заразности у выявленных бактериовыделителей k (он зависит от лечебных учреждений).

Получаемая модель состоит из двух отдельных частей, связанных переменной $\tilde{B} = (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))$, характеризующей силу инфекции. Таким образом, при идентификации параметров модели можно рассматривать ее как две отдельные модели. Уравнения, описывающие данную модель составляют систему (2, 3).

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_m}{dt} &= \frac{\rho}{2}N - \beta_m S_m (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) - \mu S_m \\
 \frac{dL_m}{dt} &= (1 - p)\beta_m S_m (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) + \beta_{Lm} D_m + \\
 &\quad + \beta_{Lm0} D_{m0} - L_m (\gamma + \alpha(B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))) - \mu L_m \\
 \frac{dD_m}{dt} &= p\beta_m S_m (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) + L_m (\gamma + \alpha(B_m + \\
 &\quad + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))) + \beta_{Dm} B_m - \beta_{Bm} D_m - \beta_{Lm} D_m - \varphi_{Dm} D_m - \mu_{Dm} D_m \\
 \frac{dB_m}{dt} &= \beta_{Bm} D_m - \beta_{Dm} B_m - \varphi_{Bm} B_m - \mu_{Bm} B_m \\
 \frac{dD_{m0}}{dt} &= \varphi_{Dm} D_m + \beta_{Dm0} B_{m0} - \beta_{Bm0} D_{m0} - \beta_{Lm0} D_{m0} - \mu_{Dm0} D_{m0} \\
 \frac{dB_{m0}}{dt} &= \varphi_{Bm} B_m + \beta_{Bm0} D_{m0} - \beta_{Dm0} B_{m0} - \mu_{Bm0} B_{m0}
 \end{aligned} \tag{2}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dS_f}{dt} &= \frac{\rho}{2}N - \beta_f S_f (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) - \mu S_f \\
\frac{dL_f}{dt} &= (1-p)\beta_f S_f (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) + \beta_{L_f} D_f + \beta_{L_{f0}} D_{f0} - \\
&\quad - L_f (\gamma + \alpha(B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))) - \mu L_f \\
\frac{dD_f}{dt} &= p\beta_f S_f (B_m + B_f + k(B_{m0} + B_{f0})) + L_f (\gamma + \alpha(B_m + \\
&\quad + B_f + k(B_{m0} + B_{f0}))) + \beta_{D_f} B_f - \beta_{B_f} D_f - \beta_{L_f} D_f - \phi_{D_f} D_f - \mu_{D_f} D_f \\
\frac{dB_f}{dt} &= \beta_{B_f} D_f - \beta_{D_f} B_f - \varphi_{B_f} B_f - \mu_{B_f} B_f \\
\frac{dD_{f0}}{dt} &= \varphi_{D_f} D_f + \beta_{D_{f0}} B_{f0} - \beta_{B_{f0}} D_{f0} - \beta_{L_{f0}} D_{f0} - \mu_{D_{f0}} D_{f0} \\
\frac{dB_{f0}}{dt} &= \varphi_{B_f} B_f + \beta_{B_{f0}} D_{f0} - \beta_{D_{f0}} B_{f0} - \mu_{B_{f0}} B_{f0}
\end{aligned} \tag{3}$$

Начальные данные гендерной модели:

$$\begin{aligned}
S_m(t_0) = S^0; \quad L_m(t_0) = L^0; \quad D_m(t_0) = D^0; \quad B_m(t_0) = B^0; \quad D_{m0}(t_0) = D_0^0; \quad B_{m0}(t_0) = B_0^0 \\
S_f(t_0) = S^0; \quad L_f(t_0) = L^0; \quad D_f(t_0) = D^0; \quad B_f(t_0) = B^0; \quad D_{f0}(t_0) = D_0^0; \quad B_{f0}(t_0) = B_0^0.
\end{aligned}$$

3. ЗАДАЧА ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

Прежде, чем настроить гендерную модель распространения туберкулёза, необходимо выяснить, какие коэффициенты будут меняться при переходе от модели (1) к модели (2, 3), а какие можно оставить фиксированными. Поэтому произведем настройку модели (1) на данные заболеваемости туберкулёзом по городу Москва за 2010 год (см. рис. 1).

Все коэффициенты модели можно разделить на три группы: коэффициенты скоростей перехода из группы в группу, оценки которых можно получить из базы данных больных туберкулезом; коэффициенты, оцененные из литературных источников; коэффициенты, оцениваемые при настройке модели.

Для определения первой группы коэффициентов была использована база данных больных туберкулезом по Москве, предоставленная ГБУЗ «Московским городским научно-практическим Центром борьбы с туберкулёзом», С.Е. Борисовым, Е.М. Белиловским. По этим данным можно определить численность наблюдаемых больных туберкулёзом на конкретный момент времени, скорость прогрессирования их болезни, скорость выздоровления до латентного состояния, скорость прекращения бактериовыделения, число больных, поставленных на учет за год и их смертность. Кроме того были использованы данные переписи населения за 2010 год по Москве и коэффициент естественной смертности. Первая группа коэффициентов приведена в таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты, полученные из базы данных больных туберкулезом

Величина	Физический смысл	Значение	Единицы измерения
β_{L0}	константа скорости выздоровления при лечении	1.36	1/год
β_{D0}	константа скорости ремиссии при лечении	1.8	1/год
β_{B0}	константа скорости развития бактериовыделения при лечении	0.38	1/год
μ_{D0}	константа скорости смертности выявленных больных без бактериовыделения	0.07	1/год
μ_{B0}	константа скорости смертности выявленных больных с бактериовыделением	0.22	1/год
D_0	численность выявленных больных туберкулезом без бактериовыделения	2179	чел.
B_0	численность выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением	1158	чел.
μ	константа скорости естественной смертности	0.0109	1/год
N	общая численность населения	$1.15 \cdot 10^7$	чел.
ρ	константа скорости перехода во взрослую группу	0.011	1/год

Поскольку базы данных дают статистику только в отношении больных, стоящих на учете, для настройки других групп придется воспользоваться некоторыми оценками врачей-фтизиатров. Эти коэффициенты описаны в работе [14]. Это константы k, p, γ, α , а также аналитические зависимости между коэффициентами. Мы будем пользоваться следующими отношениями:

1.

$$\phi_B B = 0.84 \beta_B D \quad (4)$$

По статистике врачи выявляют 84 % всех новых случаев начала бактериовыделения у больного, поэтому скорость выявления бактериовыделителей составляет 0.84 от скорости перехода в фазу бактериовыделения.

2.

$$\beta_D = \mu_B \quad (5)$$

Для больного в стадии бактериовыделения, невыявленного медицинскими службами, смертельный исход и переход в состояние без бактериовыделения равновероятны.

3.

$$\beta_B = 0.85 \left(\frac{1}{\tau_D} - \mu_D \right) \quad (6)$$

$\tau_D = 2$ года, это среднее время пребывания человека в группе D . Больные без бактериовыделения прогрессируют до следующей стадии в 85 % случаев.

Из предположения о постоянстве численностей групп и при помощи данных формульных зависимостей, можно найти вторую группу коэффициентов и численности групп D и B . Вторая группа коэффициентов приведена в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты, полученные из литературных источников

Величина	Физический смысл	Значение	Единицы измерения
k	коэффициент снижения заразности при лечении	0.1	
α	константа скорости суперинфицирования	$2.25 \cdot 10^{-6}$	1/чел*год
p	вероятность быстрого развития вторичного туберкулеза	0.05	
γ	константа скорости реактивации латентного туберкулеза	$1.43 \cdot 10^{-3}$	1/год
β_B	константа скорости развития бактериовыделения без лечения	0.49	1/год
β_D	константа скорости спонтанной ремиссии	0.33	1/год
μ_B	константа скорости смертности больных с бактериовыделением	0.33	1/год
ϕ_D	константа скорости выявления больных без бактериовыделения	0.44	1/год
ϕ_B	константа скорости выявления больных с бактериовыделением	1.75	1/год

Третью группу коэффициентов найдём с помощью минимизации функционала ошибки описания реальных данных моделью. Поскольку мы нашли численность всех групп, мы можем их зафиксировать в вектор $Y(t) = (S(t), L(t), D(t), B(t), D_0(t), B_0(t))$. Наша модель, как система дифференциальных уравнений, имеет решение $X(t) = (S(t), L(t), D(t), B(t), D_0(t), B_0(t))$. При предположении постоянства численностей, оба вектора не должны зависеть от времени. Соответственно, наша задача сводится к поиску таких значений коэффициентов, при которых $\sum_{i=1}^6 (X_i - Y_i)^2 \rightarrow \min$, это оценка ошибки приближения. Однако поскольку группы индивидов различаются на несколько порядков, эта оценка ошибки не будет приближать все группы с одинаковой точностью, к группам с меньшим количеством индивидов такой метод окажется нечувствительным. Поэтому в данной работе мы выбрали другую оценку ошибки $F = \sum_{i=1}^6 (\ln X_i - \ln Y_i)^2$, которая позволяет сгладить разницу в порядках величин. В то же время за счет нелинейности модели приближение решения более чем тремя коэффициентами может привести к некоторому локальному минимуму, который не даст нужного результата. Таким образом общая задача приближения сводится к последовательному приближению решения несколькими группами коэффициентов. В итоге получим таблицу 3.

Описанным выше способом определим коэффициенты гендерной модели. Как уже указывалось выше, настройку можно производить для каждой из частей в отдельности. Результаты приведены в таблицах 4, 5. Можно отметить, что, по сравнению с данными Орловской области [16], параметры модели по Москве отличаются меньшей скоростью инфицирования, но большими коэффициентами смертности во всех группах, лучшим выявлением больных, но худшим выявлением бактериовыделителей, лучшим выздоровлением при лечении, но худшем спонтанном выздоровлении. В целом значения

параметров отличаются не больше, чем на порядок. То же можно сказать и по отношению к независимым от региона константам в работе [15].

Таблица 3. Коэффициенты, полученные настройкой модели на реальные данные при условии постоянства численностей всех групп

Величина	Физический смысл	Значение	Единицы измерения
β	константа скорости инфицирования	$1.11 \cdot 10^{-6}$	1/чел*год
μ_D	константа скорости смертности больных без бактериовыделения	0.07	1/чел*год
β_L	константа скорости спонтанного выздоровления	0.077	1/чел*год
S	численность чувствительных индивидов	$1.05 \cdot 10^7$	чел.
L	численность латентно инфицированных	$10.2 \cdot 10^5$	чел.
D	численность больных туберкулезом без бактериовыделения	4224	чел.
B	численность больных туберкулезом с бактериовыделением	862	чел.

Таблица 4. Численности групп однородной и разделенной популяций

Величина	Физический смысл	Значение для мужчин	Значение для женщин	Значение для общей модели
S	численность чувствительных индивидов	$4.65 \cdot 10^6$	$5.83 \cdot 10^6$	$10.48 \cdot 10^6$
L	численность латентно инфицированных	$6.53 \cdot 10^5$	$3.67 \cdot 10^5$	$10.2 \cdot 10^5$
D	численность больных туберкулезом без бактериовыделения	2892	1334	4224
B	численность больных туберкулезом с бактериовыделением	591	273	862
D_0	численность выявленных больных туберкулезом без бактериовыделения	1453	726	2179
B_0	численность выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением	941	217	1158
N	численность населения	$5.3 \cdot 10^6$	$6.2 \cdot 10^6$	$11.5 \cdot 10^6$

Таблица 5. Общая таблица коэффициентов для однородной и разделенной моделей динамики туберкулеза

Величина	Физический смысл	Значение для мужчин	Значение для женщин	Значение для общей модели
ρ	константа скорости перехода во взрослую группу	0.011	0.011	0.011
β	константа скорости инфицирования	$1.72 \cdot 10^{-6}$	$0.73 \cdot 10^{-6}$	$1.11 \cdot 10^{-6}$
k	Коэффициент снижения заразности при лечении	0.1	0.1	0.1
μ	константа скорости естественной смертности	0.0109	0.0109	0.0109
p	вероятность быстрого развития вторичного туберкулеза	0.05	0.05	0.05
β_L	константа скорости спонтанного выздоровления	0.071	0.106	0.077
β_{L0}	константа скорости выздоровления при лечении	1.24	1.6	1.36
γ	константа скорости реактивации латентного туберкулеза	$1.43 \cdot 10^{-3}$	$1.43 \cdot 10^{-3}$	$1.43 \cdot 10^{-3}$
α	константа скорости суперинфицирования	$2.25 \cdot 10^{-6}$	$2.25 \cdot 10^{-6}$	$2.25 \cdot 10^{-6}$
β_D	константа скорости спонтанной ремиссии	0.33	0.33	0.33
β_B	константа скорости развития бактериовыделения без лечения	0.49	0.49	0.49
φ_D	константа скорости выявления больных без бактериовыделения	0.38	0.57	0.44
μ_D	константа скорости смертности больных без бактериовыделения	0.08	0.06	0.07
φ_B	константа скорости выявления больных с бактериовыделением	1.75	1.74	1.75
μ_B	константа скорости смертности больных с бактериовыделением	0.33	0.33	0.33
β_{D0}	константа скорости ремиссии при лечении	1.49	3.13	1.8
β_{B0}	константа скорости развития бактериовыделения при лечении	0.41	0.33	0.38
μ_{D0}	константа скорости смертности выявленных больных без бактериовыделения	0.08	0.06	0.07
μ_{B0}	константа скорости смертности выявленных больных с бактериовыделением	0,23	0,16	0,22

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

После настройки модели (2, 3) на реальные данные мы можем рассмотреть отличия ее коэффициентов от общей модели а также выделить главные различия в динамике туберкулеза у мужчин и женщин (табл. 5). Как можно заметить, значения коэффициентов общей модели лежат между значениями мужской и женской части новой модели. Так как мужчин примерно в три раза болеет больше, то и коэффициенты общей модели лежат ближе к мужским значениям. Самые заметные отличия у мужской и женской частей новой

модели:

1. Константа скорости инфицирования туберкулезом β у женщин в 2.3 раза ниже, чем у мужчин.
Результаты подтверждают предположение, что женщины более устойчивы к заболеванию туберкулёзом и реже заражаются. Это может быть связано как с биологической устойчивостью, так и с социальной ролью – женщины могут иметь более узкий круг знакомых.
2. Выявление больных туберкулезом, ещё не перешедших в стадию бактериовыделения, φ_D у женщин в 1.5 раза лучше.
Это может быть связано с поведенческим фактором – женщины лучше следят за своим здоровьем и чаще обращаются в медицинские учреждения при недомоганиях.
3. Скорость прекращения бактериовыделения при лечении β_{D0} и скорость спонтанного перехода в латентную стадию болезни β_L почти в два раза выше таковых у мужчин.
По мнению врачей-фтизиаторов излечение от туберкулеза в сильной степени зависит от соблюдения режима лечения [17]. Поскольку женщины, больные туберкулёзом, в целом лучше выздоравливают, это может быть объяснено социальной ролью - женщины поддерживают лечение болезни до конца, в то время как среди мужчин бывают случаи незаконченного лечения при исчезновении симптомов.

Остальные скорости перехода из группы в группу у мужчин и женщин почти совпадают. Такие результаты согласуются с результатами психолога Бурмыкиной [9], которая отмечала склонность мужчин к вредным привычкам и завышению оценки уровня своего здоровья, а также постоянный контроль своего здоровья женщинами. Кроме того результаты не противоречат наблюдению, что женщины реже пропускают прием препаратов и посещения врачей [18].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе построена модель распространения туберкулеза в популяции, разделенной на мужчин и женщин. Оценены параметры этой модели для описания ситуации по туберкулезу за 2010 год по Москве при условии постоянства численности групп индивидов (рис. 1). Часть коэффициентов мы отнесли к группе, которая не зависит от пола индивида, часть коэффициентов имела аналитические зависимости (4–6), а также часть коэффициентов различалась для мужчин и женщин.

Такие коэффициенты как скорость перехода во взрослую группу, естественная смертность, коэффициент снижения заразности при лечении, константа скорости суперинфицирования, реактивации латентного туберкулеза и быстрого развития туберкулеза мы причислили к группе, не зависящей от пола индивида, поскольку они зависят от общей биологии, параметров болезни и, в случае снижения заразности, от лечебных учреждений.

Коэффициенты скорости развития бактериовыделения без лечения, спонтанной ремиссии, смертности больных с бактериовыделением и выявления больных с бактериовыделением определялись при помощи аналитических зависимостей. Эти значения были зафиксированы, для того чтобы точно настроить модель на постоянство численностей всех групп.

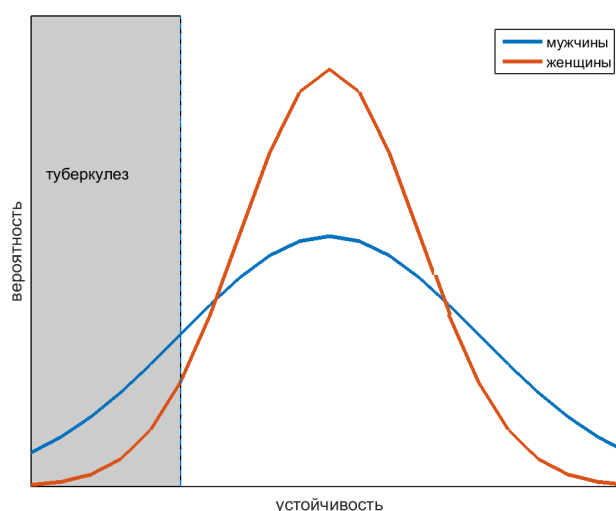


Рис. 4. График распределения устойчивости к туберкулезу у мужчин и женщин.

Последняя группа коэффициентов позволяет выделить основные факторы заболеваемости туберкулезом, связанные с полом. В то время как константы скорости смертности больных с бактериовыделением, развития бактериовыделения при лечении, смертности больных без бактериовыделения и выздоровления при лечении слабо зависят от пола, что может быть обусловлено низкой численностью группы выявленных больных у женщин при почти одинаковой численности населения, четыре коэффициента разнятся значительно: константа скорости инфицирования β у женщин в несколько раз ниже таковой у мужчин, а константа скорости выявления больных без бактериовыделения φ_D , константа скорости ремиссии при лечении β_{D0} и константа скорости спонтанного выздоровления β_L выше.

Более высокая скорость инфицирования у мужчин может быть объяснена особенностями выборки заболевших туберкулезом из всей популяции. Как показывают исследования, мужская популяция характеризуется более высокой генетической изменчивостью [19]. Тогда можно предположить, что и устойчивость к туберкулезу имеет большую дисперсию среди мужчин, по сравнению с женской популяцией при одинаковом среднем значении (рис. 4). Так как туберкулезом болеет лишь малая часть населения (около 0.05 %), устойчивость к туберкулезу в группе заболевших ниже средней устойчивости как для мужского, так и для всего населения. Остальные три коэффициента позволяют предположить разницу в поведении мужчин и женщин по отношению к заболеванию туберкулезом.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-01-00856.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mason P.H., Degeling C., Denholm J. Sociocultural dimensions of tuberculosis: an overview of key concepts. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015. V. 19. № 10. P. 1135–1143. doi: [10.5588/ijtld.15.0066](https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0066)
2. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B.G., Dye C., Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*. 2009. V. 68. № 12. P. 2240–2246. doi: [10.1016/j.socscimed.2009.03.041](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041)
3. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Medicine*. 2009.

- V. 6. № 12. P. e1000199. doi: [10.1371/journal.pmed.1000199](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000199)
4. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tuberculosis*. 1996. V. 77. № 5. P. 391–400. doi: [10.1016/S0962-8479\(96\)90110-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90110-0)
 5. Holmes C. B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1998. V. 2. № 2. P. 96–104.
 6. Мельниченко О.А., Романюха А.А. Модель эпидемиологии туберкулеза. Анализ данных и оценка параметров. *Математическое моделирование*. 2008. Т. 20. № 8. С. 107–128.
 7. McClelland E.E., Smith J.M. Gender specific differences in the immune response to infection. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2011. V. 59. № 3. P. 203–213. doi: [10.1007/s00005-011-0124-3](https://doi.org/10.1007/s00005-011-0124-3)
 8. Корецкая Н.М., Наркевич А.А., Наркевич А.Н. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2014. № 1. С. 77–80. doi: [10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80)
 9. Бурмыкина О.Н. Гендерные различия в практиках здоровья: подходы к объяснению и эмпирический анализ. *Журнал социологии и социальной антропологии*. 2006. Т. 9. № 2.
 10. Waaler H., Geser A., Andersen S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1962. V. 52. № 6. P. 1002–1013. doi: [10.2105/AJPH.52.6.1002](https://doi.org/10.2105/AJPH.52.6.1002)
 11. Brogger S. Systems analysis in tuberculosis control: a model. *American Review of Respiratory Disease*. 1967. V. 95. № 3. P. 419–434.
 12. Azuma Y. A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers. *Bulletin of the World Health Organization*. 1975. V. 52. № 3. P. 313.
 13. Blower S.M., Small P.M., Hopewell P.C. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science*. 1996. V. 273. № 5274. P. 497–500. doi: [10.1126/science.273.5274.497](https://doi.org/10.1126/science.273.5274.497)
 14. Авилов К.К., Романюха А.А. Математические модели распространения и контроля туберкулеза (обзор). *Математическая биология и биоинформатика*. 2007. Т. 2. № 2. С. 188–318. doi: [10.17537/2007.2.188](https://doi.org/10.17537/2007.2.188)
 15. Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных. *Автоматика и телемеханика*. 2007. № 9. С. 145–160.
 16. Perelman M.I., Marchuk G.I., Borisov S.E., Kazennykh B.Y., Avilov K.K., Karkach A.S., Romanyukha A.A. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling* 2004. V. 19. № 4. P. 305–314. doi: [10.1515/1569398041974905](https://doi.org/10.1515/1569398041974905)
 17. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 4. С. 4–9.
 18. Сухова Е.В. Поведенческий ответ больных на «клеймо» туберкулеза. *Социальная психология и общество*. 2015. Т. 6. № 1. С. 127–136.
 19. Жуков Д.А. *Биология поведения. Гуморальные механизмы*. СПб.: Речь, 2007.

Рукопись поступила в редакцию 04.05.2018.

Дата опубликования 18.07.2018.