

Институт вычислительной математики Российской академии наук

На правах рукописи

УДК 519.6

Авилов Константин Константинович

**Математическое моделирование заболеваемости  
туберкулезом органов дыхания на территории  
России и оценка эффективности  
противотуберкулезных мероприятий**

05.13.18 – “Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ”

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель

д. ф.-м. н., проф.

Романюха Алексей Алексеевич

Москва – 2007

# Содержание

<b>Введение</b> . . . . .	5
<b>Глава 1. Современные представления о туберкулезе</b> . . . . .	14
1.1. Патогенез туберкулеза . . . . .	14
1.2. Иммунология и патогенез туберкулеза . . . . .	16
1.3. Эпидемиология туберкулеза . . . . .	23
1.4. Методы контроля заболеваемости туберкулезом: лечение и профилактика . . . . .	27
1.5. Обзор работ по математическому моделированию распространения туберкулеза . . . . .	29
Выводы . . . . .	58
<b>Глава 2. Базовая математическая модель и ее исследование</b> . . . . .	61
2.1. Базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза . . . . .	61
2.2. Аналитические свойства базовой математической модели . . . . .	70
Выводы . . . . .	84
<b>Глава 3. Анализ данных по России</b> . . . . .	86
3.1. Характер реальных данных . . . . .	86
3.2. Подмодель инфицирования . . . . .	89
3.3. Первичный анализ данных . . . . .	91
3.4. Оценка параметров процесса выявления больных . . . . .	104
3.5. Проверка полученных оценок . . . . .	118
3.6. Метод оценки (ранжирования) скрытых заболеваемости, распространенности и параметров процесса выявления больных . . . . .	122
Выводы . . . . .	128

<b>Заключение</b> . . . . .	132
<b>Литература</b> . . . . .	134
<b>Приложение А. Метод усвоения эпидемиологических данных</b> . . .	144
<b>Приложение Б. Вывод формул, используемых для оценки параметров процесса выявления больных</b> . . . . .	148
<b>Приложение В. Оценки области допустимых значений относительных скоростей выявления больных <math>k_1</math> и <math>k_2</math></b> . . . . .	151
<b>Приложение Г. Практические предложения по модификации формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33)</b> . . . . .	153

## **Перечень условных обозначений**

ТБ – туберкулез

ТОД – туберкулез органов дыхания

ВЛТ – внелегочный туберкулез

БК+ – инфекционный (бациллярный)

БК- – неинфекционный (небациллярный)

МБТ – микобактерия туберкулеза

КОИ – клеточно-опосредованный иммунный ответ

к.с. – константа скорости

## Введение

**Актуальность работы.** Туберкулез – смертельно опасное инфекционное заболевание, борьба с которым объявлена одной из приоритетных целей “Большой Восьмерки” G8 (наряду с ВИЧ/СПИД, и малярией). Туберкулез передается аэрогенным путем. Смертность при нелеченном туберкулезе органов дыхания составляет около 50%. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на 2005 год возбудителем туберкулеза было инфицировано порядка 2 миллиардов человек, что составляет около трети населения Земли. В 2005 году туберкулезом заболело 8,8 миллионов человек и 1,6 миллиона человек умерли от туберкулеза. Туберкулез является социально-обусловленным и социально-значимым заболеванием поскольку ассоциируется с бедностью и поражает преимущественно людей экономически-активного возраста.

Российская Федерация, согласно оценкам ВОЗ, входит в число 22 стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза. К этим странам относятся Индия, Китай, Индонезия, Бангладеш, ряд других стран Юго-Восточной Азии, большинство стран Африки южнее Сахары, Бразилия. По абсолютному числу больных, которое ВОЗ принимает в качестве меры бремени туберкулеза, Россия находится на 12 месте между Демократической республикой Конго и Вьетнамом. Однако по заболеваемости туберкулезом на 100 тысяч населения, более корректно отражающей тяжесть ситуации, Россия находится на 20 месте между Таиландом и Китаем. Оценки заболеваемости разительно отличаются в разных регионах мира: в 2005 году по данным ВОЗ заболеваемость туберкулезом в России составляла 119 чел. на 100 тыс. населения в год, в странах Африки южнее Сахары она варьировала от 283 (Нигерия) до 641 (Кения), в Юго-Восточной Азии составляла около 180, в странах Восточной Европы и Восточно-Средиземноморском регионе – 100-110, в Латинской Америке – около 60, в Центральной Европе – около 30, а в странах с развитой рыночной

экономикой – около 10-15 чел. на 100 тыс. населения в год.

Туберкулез в большинстве случаев излечим. Существующие на данный момент методы лечения этой болезни требуют продолжительных курсов лечения (от полугода до нескольких лет), нарушение условий которых зачастую приводит к возвращению болезни и развитию лекарственной устойчивости. Лечение случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно более затратно, менее успешно и более опасно для больного, чем лечение заболевания, вызванного обычными штаммами возбудителя. Все это выдвигает на первый план задачи по организации мероприятий по выявлению и лечению больных туберкулезом, а также по оптимальному расходованию средств в рамках таких мероприятий.

Одним из наиболее эффективных методов решения таких задач является построение математической модели, описывающей процессы распространения инфекции в популяции, развития заболевания и воздействие противотуберкулезных мероприятий. Важным элементом таких моделей должен быть метод их настройки на реальные данные (т.е. метод оценки параметров процесса и текущей ситуации по туберкулезу), поскольку он позволяет моделировать динамику распространения туберкулеза для каждой конкретной популяции, а не исследовать некоторую предполагаемую или осредненную популяцию.

Проведенный обзор литературы показал, что на данный момент создано значительное количество математических моделей, описывающих как отдельные процессы (“естественная” динамика распространения туберкулеза (ТБ), выявление больных, лечение больных), так и делающих попытки одновременно охватить все значимые аспекты распространения и контроля ТБ. Однако подавляющее большинство этих моделей носит теоретический характер, так как они не снабжены методами настройки на реальные данные. Значения параметров заимствуются из литературных источников, а оценки текущей си-

туации по туберкулезу (используемые в качестве начальных условий для математических моделей) либо заимствуются из статистических исследований (включая оценки ВОЗ), либо выбираются “относительно произвольно” (т.е. рассматриваются модельные, а не реальные популяции). Оба этих подхода к оценке ситуации по туберкулезу неэффективны, так как проведение репрезентативных статистических исследований для каждой из рассматриваемых популяций затруднительно (как в силу их большой стоимости, так и из-за практически невозможности их проведения в регионах, в которых применялась массовая вакцинация БЦЖ (в т.ч. в России)), а исследование модельных популяций может, с одной стороны, привести к ошибочным выводам (т.к. реальные популяции существенно неоднородны по ситуации по туберкулезу) и, с другой стороны, оно не может служить инструментом для оценки текущей ситуации. Кроме того, не было обнаружено ни одной работы отечественных авторов, посвященной созданию оригинальных математических моделей, ориентированных на оценку и прогнозирование ситуации по туберкулезу в России.

Таким образом, становится очевидной актуальность разработки математической модели распространения и контроля туберкулеза, отвечающей следующим требованиям:

1. учет особенностей процесса распространения ТБ на территории РФ,
2. учет и отражение в модели характера работы противотуберкулезных учреждений РФ,
3. возможность оценки текущей ситуации по туберкулезу на основе статистических данных, систематически собираемых противотуберкулезными учреждениями РФ.

Подобная математическая модель позволит прогнозировать развитие ситуации в данной популяции при воздействии различных противотуберкулезных программ, сравнивать эффективность противотуберкулезных программ, а при

введении зависимости эффективности противотуберкулезных мероприятий от вкладываемых средств – решать задачу об оптимальном для данной популяции распределении ресурсов между задачами, включаемыми в комплекс противотуберкулезных мероприятий.

Характер имеющихся статистических данных по туберкулезу на территории России (отслеживаются преимущественно больные туберкулезом, находящиеся в “зоне видимости” медицинских учреждений, информация о среднепопуляционных характеристиках отсутствует), с одной стороны, приводит к требованию простоты структуры математической модели, и, с другой стороны, заставляет уделить основное внимание разработке методов настройки модели на реальные данные, а не созданию сложной по структуре математической модели, учитывающей множество факторов, влияющих на процессы распространения туберкулеза.

### **Цели диссертационной работы:**

1. Адаптация структуры базовой математической модели распространения и контроля туберкулеза к характеру статистических данных по России.
2. Анализ аналитических свойств модели.
3. Анализ реальных данных по областям европейской части РФ:
  - Анализ доступных статистических данных по туберкулезу по областям РФ.
  - Разработка методов настройки модели на реальные данные по областям РФ.
  - Анализ и верификация результатов настройки модели на реальные данные.

**Научная новизна работы.** Настоящая диссертационная работа является одной из первых, посвященных анализу реальных данных по распространению

и контроль туберкулеза на территории России с использованием математических моделей. К результатам, содержащим научную новизну, можно отнести следующие:

- При помощи адаптированного варианта базовой модели распространения и контроля туберкулеза произведены оценки скрытой заболеваемости туберкулезом для ряда областей европейской части РФ, показана неоднородность областей по параметрам выявления больных.
- Предложен новый подход к оценке эффективности программ выявления больных туберкулезом, опирающийся на использование данных о методе выявления больного (активное или пассивное) и его корреляции с диагностированным при выявлении бактериовыделением. Это позволяет оценивать эффективность программ выявления больных на основании систематически собираемых данных, без проведения специальных оценочных мероприятий или дорогостоящих популяционных исследований.
- На основе предложенного подхода создана вычислительная технология получения оценок параметров процесса выявления больных и скрытых заболеваемости и распространенности туберкулеза.
- Описан класс нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающий в себя большое количество опубликованных математических моделей распространения и контроля туберкулеза и позволяющий доказать теорему о существовании, единственности, неотрицательности, ограниченности и дифференцируемости решений по начальным данным. При введении естественных дополнительных условий доказана и дифференцируемость решений по параметрам (коэффициентам) уравнений.

**Практическая ценность работы.** Разработанная вычислительная технология оценки параметров процесса выявления больных и скрытой заболеваемо-

сти позволяет получать более полные данные, необходимые для мониторинга текущей ситуации по туберкулезу, прогнозирования ее развития и для решения задачи по оптимизации распределения средств при планировании противотуберкулезных мероприятий.

Предложена модификация стандартной формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33), позволяющая применять данную вычислительную технологию в качестве средства систематического мониторинга.

### **На защиту выносятся следующие результаты и положения:**

1. Адаптирована базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза:
  - учтено влияние миграционных процессов;
  - предложена модификация выражения для силы инфекции  $\lambda$ , позволяющая эффективно учесть различия областей РФ по плотности населения.
2. Доказаны существование, единственность, неотрицательность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений решений класса нелинейных нормальных систем дифференциальных уравнений, включающего в себя как рассматриваемую модель распространения и контроля ТБ, так и большое количество моделей, применяемых в различных разделах математической эпидемиологии.
3. Проведен анализ реальных данных по областям европейской части РФ:
  - проанализированы статистические данные по Форме 33; показана существенная неоднородность областей европейской части РФ по эффективности выявления больных;
  - предложен метод и получены оценки скрытой заболеваемости и параметров процесса выявления больных;

- произведена проверка полученных оценок с использованием данных по силе туберкулезной инфекции в детских возрастных группах.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на:

- научных семинарах Института вычислительной математики РАН,
- I Международной конференции “Математическая биология и биоинформатика”, г. Пущино, 9-15 октября 2006 г.,
- семинаре “Моделирование популяционных процессов” (в Институте демографических исследований Общества Макса Планка, г. Росток, Германия, 11 августа 2006 г.),
- Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом “Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии”, г. Москва, 20 апреля 2006 г.,
- Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 45-летию кафедры туберкулеза СМГУ, г. Саратов, 10 ноября 2006 г.,
- XV международной конференции “Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии”, гг. Ялта-Гурзуф, Украина, 31 мая - 9 июня 2007 г.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи в реферируемых журналах [1–3] и 4 работы в сборниках тезисов [4–7]. Результаты работы содержатся в 2 статьях [1, 2], опубликованных в реферируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для защиты кандидатских диссертаций; их общий объем – 26 страниц, из которых лично автору принадлежат 14.

**Личный вклад автора.** Вклад автора в совместные работы заключается в:

- адаптации базовой модели распространения и контроля туберкулеза, участии в разработке методов ее настройки, проведении первичной настройки;
- создании подмодели процесса выявления больных, создании и реализации методов ее настройки;
- формулировке и доказательстве теоремы, гарантирующей существование, единственность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений решений класса нелинейных нормальных систем дифференциальных уравнений.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы и четырех приложений. Объем диссертации составляет 154 страницы (из них 11 занимают приложения). Кроме основного текста диссертация содержит 17 рисунков, 13 таблиц и список литературы из 80 наименований.

### **Краткая аннотация диссертации по главам**

**Первая глава** носит вводно-обзорный характер. В первой ее части описываются современные представления о патогенезе, иммунологических аспектах, эпидемиологии и методах контроля туберкулеза. Во второй части приводится обзор наиболее значимых работ по математическому моделированию эпидемиологии туберкулеза.

**Вторая глава** посвящена конструированию уравнений адаптированного варианта базовой модели распространения и контроля туберкулеза и доказательству существования, единственности и свойств решений класса нормальных систем дифференциальных уравнений, включающего данную модель.

**В третьей главе** произведен анализ данных по туберкулезу на территории РФ, улучшен метод моделирования процесса передачи инфекции, произведена первичная настройка базовой модели и показана неоднородность областей РФ по параметрам процесса выявления больных, построен и применен метод для более точной оценки скрытой заболеваемости, скрытой распространенности туберкулеза и параметров процесса выявления больных на основании имеющихся статистических данных, исследована чувствительность метода к возмущению данных, произведена проверка результатов.

**В заключении** сформулированы основные результаты и выводы диссертационной работы, а также предложения по усовершенствованию стандартизированной формы отчетности по туберкулезу.

**В приложениях** описаны:

- А) метод усвоения эпидемиологических данных из стандартизированной формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33),
- Б) вывод формул, используемых для оценки параметров процесса выявления больных,
- В) оценка области допустимых значений относительных скоростей выявления больных  $k_1$  и  $k_2$ , используемых в подмодели выявления,
- Г) практические предложения по модификации формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33).

**Благодарности.** Автор выражает благодарность Институту демографических исследований Общества Макса Планка, г.Росток, Германия (Max-Planck-Institut für demografische Forschung, Rostock) за безвозмездно предоставленный доступ к своей библиотечной системе.

# Глава 1

## Современные представления о туберкулезе

### 1.1. Патогенез туберкулеза

Туберкулез 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 индивида<sup>1</sup>, 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 стрессорных воздействий латентная туберкулезная инфекция может выйти из-под контроля иммунной системы 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 носителями латентной инфекции до конца своей жизни.

Другими вариантами развития заболевания являются *быстрое (прямое) прогрессирование* болезни вскоре после первичного инфицирования индиви-

---

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

да (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. 1.8 на стр. 53). 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 сформировавшегося 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*), хотя локализация возможна в любых тканях кроме волос и ногтей (*внелегочный туберкулез, ВЛТ*). 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, исчезновение 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 инфекции. Средняя продолжительность активного туберкулеза составляет несколько лет.

## **1.2. Иммунология и патогенез туберкулеза**

На сегодняшний день накоплен огромный массив информации (и экспериментальной, и теоретической), описывающий как иммунную систему человека, так и биологию и биохимию микобактерий. Естественным следствием этого могла бы быть попытка описать все патогенетические явления на уровне макроорганизма с точки зрения взаимодействия иммунной системы хозяина и МБТ и тем самым получить метод прямой количественной оценки вероятности всех этих явлений на основе данных о среднепопуляционном иммунном статусе населения. Однако иммуно-микробиологическая схема вза-

имодействия МБТ с организмом человека (и, прежде всего, с его иммунной системой) изучена недостаточно полно [8, 12]: не существует однозначных иммунологических интерпретаций такого базового явления как латентная туберкулезная инфекция и механизма развития активного туберкулеза. Это не позволяет построить формализованную количественную (математическую) модель взаимодействия МБТ с организмом хозяина. Тем не менее, существует значительное количество наблюдений и общепринятых гипотез, касающихся иммунологических аспектов туберкулеза, носящих преимущественно качественный характер. Изложенный далее материал опирается на работы [8–14].

Главная особенность микобактерий состоит в том, что они являются внутриклеточными паразитами. После попадания в легкие хозяина микобактерии фагоцитируются альвеолярными макрофагами, но за счет наличия специальных механизмов микобактерия способна предотвращать слияние фагоцитарной вакуоли макрофага с лизосомами. Толстая гидрофобная клеточная стенка и медленный метаболизм микобактерий защищают их от прочих неблагоприятных факторов в фагоцитарной вакуоли макрофага. Внутренняя среда макрофагов является наиболее благоприятной для роста и размножения МБТ. Помимо макрофагов МБТ способны инфицировать ряд других клеток, но эффективного размножения МБТ в них, по-видимому, не происходит.

Реакция на инфекцию МБТ существенно различается у разных видов млекопитающих, что затрудняет использование данных, полученных в опытах на животных, в исследованиях, касающихся эпидемиологии ТБ в популяции людей. Далее описываются современные представления о взаимодействии МБТ с организмом человека, хотя далеко не все из них подтверждены экспериментально (в частности, из-за невозможности экспериментальных инфекций и большой длительности туберкулезных процессов у человека).

В случае, если на начальной стадии инфекции инфицированные альвеолярные макрофаги находятся в недостаточно активированном состоянии и не

способны самостоятельно уничтожить все проникшие в них микобактерии, в них происходит сравнительно быстрый рост численности МБТ и проявляется токсическая активность МБТ, что приводит к гибели макрофагов<sup>2</sup>. При этом инфицированные макрофаги секретируют ряд цитокинов, обладающих иммунорегулирующими свойствами и, в частности, привлекающих в зону инфицирования новые макрофаги и нейтрофилы из кровотока. Освободившиеся из погибших макрофагов микобактерии фагоцитируются другими макрофагами и частично уничтожаются нейтрофилами. Скопление инфицированных макрофагов и нейтрофилов образует пре-гранулёму (характерный временной масштаб этого явления – 1-2 недели).

Одновременно с процессом распространения инфекции МБТ среди макрофагов в дренирующих лимфатических узлах происходит активация клеточно-опосредованного иммунного ответа (КОИ). Моноциты презентруют микобактериальные детерминанты и активируют Th-лимфоциты. Ведущая роль в адаптивном иммунном ответе против МБТ принадлежит Th-лимфоцитам (CD4+ клеткам). Th-клетки, принимающие участие в защите от МБТ, делятся на два класса: Th1 и Th2. Основным свойством Th1-лимфоцитов является синтез значительных количеств интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), активирующего макрофаги. Th2-лимфоциты характеризуются прежде всего синтезом интерлейкина-4 (ИЛ-4) и стимуляцией В-клеток. Полная сеть взаимодействий Th1- и Th2-клеток с другими компонентами иммунной системы остается неизвестной.

Через 2-4 недели после момента первичного инфицирования, когда КОИ еще не полностью сформировался, центральная часть пре-гранулёмы некротизируется. Механизм этого явления однозначно не установлен. Область некроза казефицируется и приобретает такие важные свойства как пониженное давление кислорода, повышенную кислотность и токсичность.

Активированные Th-клетки мигрируют из дренирующего лимфатическо-

---

<sup>2</sup>Сообщается, что инфицирование макрофага 5 и более микобактериями может вызвать его гибель.

го узла к месту локализации пре-гранулёмы и окружают ее. В начале процесса созревания гранулёмы подавляющая часть этих клеток имеет Th1-поляризацию, что приводит к резкому локальному увеличению уровня INF- $\gamma$  и активации большинства инфицированных макрофагов. В результате этого уничтожается подавляющая часть микобактерий, находящихся во внешней части пре-гранулемы. Однако Th-лимфоциты и активированные макрофаги неспособны проникать в центральную некротизированную часть пре-гранулёмы. Эти процессы приводят к формированию образования, типичного для туберкулезной инфекции – гранулёмы. В ее центре, как правило, находится казефицированный участок, окруженный кольцом из преимущественно активированных макрофагов и лимфоцитов. Характерный размер гранулёмы – 1-2 мм. Также в формировании гранулёмы участвуют пенистые макрофаги (как правило, уже после активации КОИ). Их основная функция состоит в сборе и удалении некротического материала. Отметим, что пенистые макрофаги могут быть инфицированы микобактериями, но не могут быть активированы Th-клетками.

Гранулёма является динамической структурой. В ней постоянно присутствует приток новых макрофагов и новых лимфоцитов, идут процессы размножения микобактерий, их уничтожения, гибели макрофагов и лимфоцитов, а также постепенного удаления некротического материала. В центральной казефицированной части гранулёмы, оказывающей стрессовое воздействие на внеклеточные микобактерии, активного роста МБТ не происходит. Микобактерии резко снижают скорость метаболизма и переходят в “дремлющее” состояние. Это позволяет им выживать в стрессовых условиях в течение нескольких лет и, возможно, даже десятилетий.

Пути развития инфекции МБТ после формирования первичных гранулём весьма разнообразны, и не существует их единого описания. Как правило, иммунная реакция по прошествии некоторого времени приобретает смешан-

ную Th1/Th2-поляризацию. Вероятно, именно участие Th2-клеток (а также стимулируемого ими антительного иммунного ответа) приводит к стабилизации гранулёмы и к отсутствию выраженной гематогенной диссеминации. В большинстве случаев быстрого уничтожения микобактериальной инфекции не происходит; вместо этого формируются более плотные края гранулёмы и инфицированные ткани как бы отгораживаются от остального организма (по прошествии нескольких лет они могут быть фибротизированы или обызвествляться). Именно с наличием таких очагов связывают феномен латентной туберкулезной инфекции. Существует два основных подхода к пониманию состояния латентной туберкулезной инфекции:

1. *“Статическая” гипотеза:* Гранулёмы являются достаточно стабильными, иммунный ответ уничтожает практически все микобактерии за пределами казефицированной некротической ткани, в которой сохраняются “дремлющие” жизнеспособные бактерии. Латентная инфекция эквивалентна наличию таких “дремлющих” очагов. В силу “инертности” некротической ткани в гранулёмах латентная инфекция длится до конца жизни организма-хозяина. В какой-то момент “дремлющие” бактерии могут реактивироваться и привести к росту очага и развитию клинических форм туберкулеза.
2. *“Динамическая” гипотеза:* Гранулёмы не являются полностью стабильными, на их периферии постоянно идут процессы размножения и уничтожения МБТ, а пенистые макрофаги постепенно собирают и уничтожают некротический материал. Это приводит к постепенному “вычерпыванию” некротического центра и уничтожению гранулёмы. Однако за счет того, что пенистые макрофаги захватывают микобактерии вместе с некротическим материалом, МБТ могут покидать гранулёмы и приводить к формированию новых очагов. Состояние латентной инфекции

ассоциируется с равновесием между процессами уничтожения старых гранулём и формирования новых. При смещении равновесия в сторону уничтожения старых очагов возможно самоизлечение организма от латентной туберкулезной инфекции. Развитие болезни в при данных представлениях связывают прежде всего с случайным попаданием вторичного отсева в привилегированную зону легкого (верхнюю долю), где в силу благоприятных условий новая гранулёма эволюционирует в крупный туберкулезный очаг.

Клинические формы активного туберкулеза органов дыхания (ТОД) у человека насчитывают более десяти разновидностей.

*Первичный туберкулез* ассоциируется с значительным ростом первичных гранулём до момента активации КОИ, но, как правило, организм человека останавливает их рост, болезнь проходит внешне практически бессимптомно и заканчивается состоянием латентной инфекции. Вероятно, при первичном инфицировании МБТ каждый индивид переносит первичный туберкулез, хотя степени его проявленности может сильно варьировать. Первичный туберкулез составляет незначительную долю от выявляемых случаев (порядка 1%).

Ко *вторичному туберкулезу* относят все формы этой болезни, формирующиеся на фоне активированного КОИ. Наиболее распространенной формой ТОД является *инфильтративный туберкулёз* (и *казеозная пневмония* как его молниеносная форма) – 40-75% выявленных случаев. Развитие болезни начинается с формирования олеопневмонии, сопровождающейся обструкцией бронха. В образовавшемся инфильтрате происходит массивное размножение МБТ. При этом наблюдаются реакции, характерные для Th1-поляризации иммунной системы. Вторым по распространенности является *очаговый туберкулез* – около 10-30% выявленных случаев. Неясно, является ли он исходом инфильтративного ТБ или самостоятельной формой, вызываемой локальными поражениями. *Диссеминированный туберкулез* (и *милиарный* как его молни-

носная форма) характеризуются большим количеством мелких очагов и составляет около 10% выявленной заболеваемости ТОД. Такая картина обычно ассоциируется с ранней гематогенной диссеминацией инфекции. Остальные 6-10% выявленной заболеваемости разделяются приблизительно поровну между формами, являющимися исходами для более ранних форм: туберкулёмой и кавернозным, фиброзно-кавернозным и цирротическим ТБ. Туберкулёма и цирротический ТБ являются зажившими одиночными и множественными очагами соответственно, а кавернозные формы являются последствиями некролиза достаточно больших участков ткани и дренирования казеоза в просвет бронха.

В заключение следует отметить, что ключевым для математического моделирования эпидемиологических процессов, связанных с туберкулезом, является механизм формирования латентной инфекции и последующего возникновения болезни, а не механизм непосредственного хода болезни. Действительно, при существующем уровне противотуберкулезной помощи бóльшая часть больных выявляется и направляется на лечение на достаточно ранних стадиях болезни. В результате длительность периода их инфекционности, вероятность гибели или инвалидизации из-за туберкулеза и прочие показатели зависят прежде всего от применяемых методов лечения, а не от параметров взаимодействия организма хозяина и микобактерии в ходе активного туберкулеза. Вопросы о взаимосвязи количества инфекционных больных и случаев инфицирования (“закон передачи инфекции”) и о взаимосвязи количества носителей латентной инфекции, силы инфекции и заболеваемости туберкулезом (“закон развития болезни”) являются определяющими для исследования эффективности программ по искоренению или контролю туберкулеза, а также исследования их экономических аспектов, поскольку именно эти “законы” определяют основную “реакцию системы” на изменение параметров программ противотуберкулезной помощи.

Общепризнанных представлений о “законах” распространения туберкулезной инфекции и развития активного туберкулеза не существует до сих пор. Тем не менее, вне зависимости от принимаемых представлений о механизмах формирования латентной инфекции и развития активного туберкулеза можно утверждать, что главную роль в этих процессах играет длительная, непрерывная активность иммунитета. Даже временное снижение эффективности иммунного контроля латентной инфекции может привести к развитию активного туберкулеза. Следовательно, очень важными для эпидемиологии туберкулеза являются закономерности процессов поддержания иммунного гомеостаза, а не острого иммунного ответа. При этом речь идет о регуляции гомеостаза иммунной системы в условиях повышенной антигенной и воспалительной нагрузки. К сожалению, эти вопросы мало изучены как экспериментально, так и теоретически. Важным фактором, влияющим на развитие активного туберкулеза, может быть ускоренное старение иммунной системы под влиянием повышенной антигенной нагрузки и воспаления (математические модели этого явления построены в [15, 16]). Эпидемиологические данные показывают, что вероятность обострения латентной инфекции увеличивается при ухудшении экономических и социальных показателей жизни, при эмоциональной депрессии. В настоящее время неясно, какие механизмы определяют эти связи. В связи с этим было решено сосредоточиться на решении задачи оценки параметров и переменных эпидемиологической модели, предполагая, что надежная оценка по эпидемиологическим данным позволит в дальнейшем построить обоснованные зависимости параметров эпидемического процесса от популяционных характеристик иммунной системы.

### **1.3. 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 следующие<sup>3</sup>:

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, заметного повреждения тканей или повышенного риска смерти. С клинической точки зрения носителем латентной инфекции является индивид без заметных рентгенологических изменений тканей (прежде всего, тканей органов дыхания), но имеющий положительную реакцию на туберкулин. В некоторых исследованиях латентная инфекция рассматривается как самая ранняя стадия болезни, что подразумевает необходимость выявления и лечения ее носителей.
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)

---

<sup>3</sup>В скобках указаны их стандартные обозначения, применяемые в данной статье.

носит название *силы инфекции* и обозначается как  $\lambda$ . Вид зависимости  $\lambda$  от численностей групп, времени и других параметров определяется выбранной моделью перемешивания популяции (обычно  $\lambda$  пропорциональна количеству или доле инфекционных индивидов в популяции).

Сила инфекции  $\lambda$  определяется тремя процессами: выделением патогена инфекционными индивидами (т.е. скоростью 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  $\lambda$ ).

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 ( $L_f$ ) – 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, 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  $\lambda$ .

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. Диаметральным 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 ( $T_i$ ).

#### **1.4. 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 мето-

ды 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.

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 противоречивы<sup>4</sup>. 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 рас-

---

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

пространенным 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.

## **1.5. Обзор работ по математическому моделированию распространения туберкулеза**

Поскольку полный обзор всех цитируемых работ по математическому моделированию эпидемиологии туберкулеза занимает слишком большой объем [3], в этом разделе будут в сокращенной форме описаны лишь наиболее значимые по мнению автора работы. К ним относятся:

- пионерские работы Г. Ваалера и соавторов, дающие четкое представление о принципах, лежащих в основе любой математической модели распространения туберкулеза,
- одна из работ классика эпидемиологии туберкулеза К. Стибло, показывающая основные подходы к рассмотрению выявления и лечения больных,
- ряд работ группы С. Блоуэр, в которых изучено большинство базовых явлений, влияющих на распространение и контроль туберкулеза,
- работы Э. Винники и П. Файна, развившие идеи Я. Сазерленда по оценке параметров эпидемического процесса на основании реальных статистических данных,
- “глобальная” модель, одновременно описывающая подавляющее большинство факторов, влияющих на распространение и контроль туберкулеза, созданная К. Даем с соавторами.

### **1.5.1. Первая математическая модель распространения туберкулеза (Г. Ваалер с соавт., 1962)**

Самой ранней работой, содержащей законченную математическую модель распространения туберкулеза, является статья Ганса Ваалера с соавторами [17]. В ней авторы, опираясь на опыт использования математических моделей в метеорологии, демографии, экономике и эпидемиологии острых заболеваний, предлагают использовать подобный подход в эпидемиологии туберкулеза.

Модель, построенная в работе [17], выделяет главное отличие эпидемического процесса туберкулеза от эпидемических процессов острых болезней – наличие длительного латентного периода. Вся популяция делится на три класса:  $S$  – неинфицированные,  $L$  – носители латентной инфекции, и  $T$  – больные

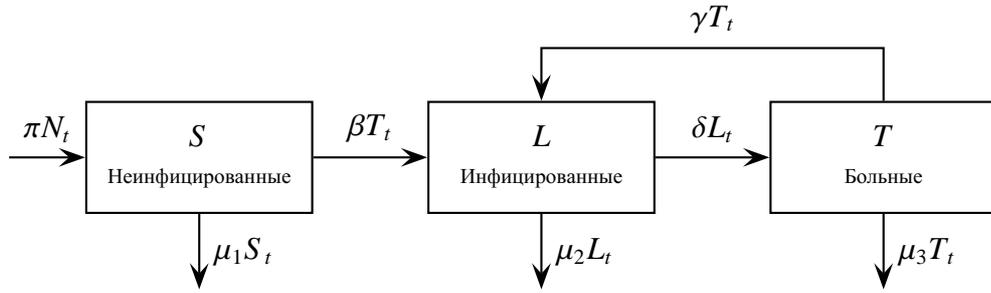


Рис. 1.1. Схема модели [17].

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:

$$S_{t+1} = S_t + \pi N_t - \mu_1 S_t - \beta T_t, \quad (1.1)$$

$$L_{t+1} = L_t + \beta T_t + \gamma T_t - \mu_2 L_t - \delta L_t, \quad (1.2)$$

$$T_{t+1} = T_t + \delta L_t - \mu_3 T_t - \gamma T_t, \quad (1.3)$$

$$N_{t+1} = N_t + \pi N_t - D_{t/t+1}, \quad (1.4)$$

$$D_{t/t+1} = \mu_3 T_t + \mu_2 L_t + \mu_1 S_t. \quad (1.5)$$

Используемые обозначения описаны в табл. 1.1, схема модели приведена на рис. 1.1. Уравнения (1.1)-(1.3) задают изменения численностей групп  $S$ ,  $L$  и  $T$  при переходе от момента времени  $t$  к  $t + 1$ . Уравнения (1.4) и (1.5) описывают изменение размера популяции хозяев ( $N_t = S_t + L_t + T_t$ ) и общее количество смертей соответственно.

Отметим, что в вид члена, задающего количество инфицирований ( $\beta T_t$ ), неявно включено предположение, что количество инфицированных за единицу времени 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.

Таблица 1.1. Переменные и параметры модели [17].

Переменная, параметр	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 $t + 1$
$\beta$	параметр контагиозности
$\delta$	к.с. развития болезни
$\gamma$	к.с. излечения от ТБ
$\mu_1$	смертность в группе $S$
$\mu_2$	смертность в группе $L$
$\mu_3$	смертность в группе $T$
$\pi$	рождаемость

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 [24]. Исследовались три сценария:

- Сценарий 1. Предсказание развития ситуации: интегрирование уравнений модели по времени с параметрами, полученными для южной части Индии [24];
- 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  $L_{t/t+1}$  ( $\beta$ , эффективная заразность больного) снижен в два раза (предполагается, что 70% инфицируемых вакцинировано и вакцина БЦЖ предотвращает

70% инфекций<sup>5</sup>,  $0,7 \cdot 0,7 \approx 0,5$ ).

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.

За пионерской работой Г. Ваалера и соавторов [17] в 1960-70-ых годах последовал ряд публикаций [26–34], развивших и дополнивших базовые идеи, заложенные в [17].

### **1.5.2. Зависимость распространенности туберкулеза от эффективности выявления и лечения (Стибло, 1991)**

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 и Ян Сазерленд. Взгляды К.Стибло на эпидемиологию туберкулеза повлияли на многие разработки в этой области, произведенных 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 в рамках TSRU [35], является основой для рекомендаций ВОЗ по борьбе с туберкулезом на популяционном уровне. 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 инфекционных (БК+) больных. Все остальные процессы, связанные с распространением инфекции и развитием болезни, описываются тремя эмпирическими правилами:

---

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

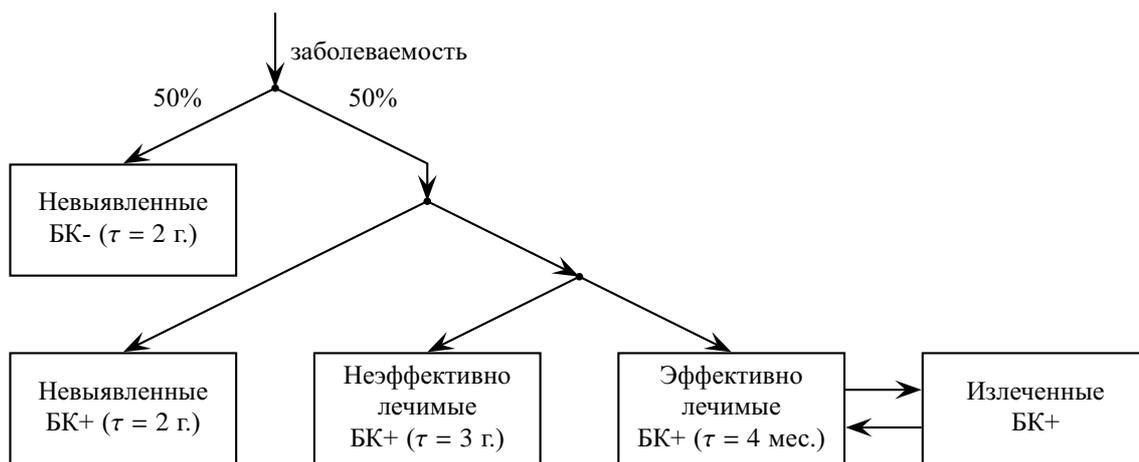


Рис. 1.2. Схема модели выявления больных К.Стибло. Через  $\tau$  обозначено среднее время инфекционности.

- 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”, введенное 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. 1.2.

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 [35] описание процесса распространения туберкулезной инфекции (фиксированное количество инфицирований одним БК+ больным за единицу времени) справедливо лишь при моделировании процессов, сопряженных с малым изменением распростра-

ненности 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.

### 1.5.3. Естественная динамика эпидемии (Блоуэр с соавт., 1995)

С 1995 по 2004 год группа исследователей под руководством Салли М. Блоуэр опубликовала значительное количество статей по математическому моделированию распространения и контроля туберкулеза [36–46], результаты которых использовались во многих работах других авторов.

Первая статья из этого цикла [36] 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. Валаера [17] (раздел 1.5.1), 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 (1.6) - (1.9) (рис. 1.3) (обозначения описаны в табл. 1.2, схема приведена на рис. 1.3):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \quad (1.6)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\lambda S - \delta L - \mu L, \quad (1.7)$$

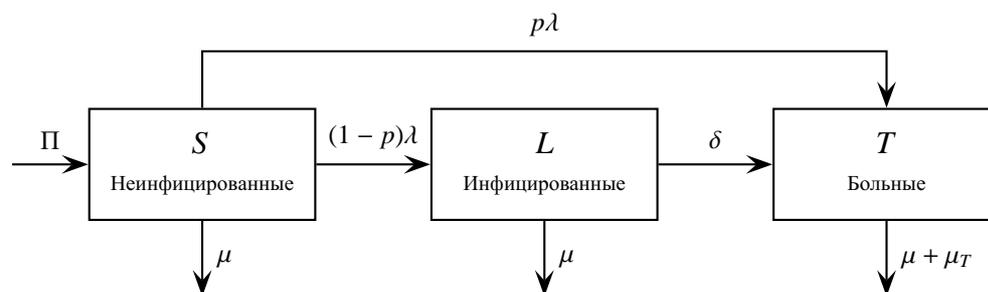


Рис. 1.3. Схема “упрощенной” модели из работы [36].

Таблица 1.2. Переменные и параметры моделей из работы [36].

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 $t$
$\Pi$	приток молодежи в модельную популяцию
$\mu$	средняя смертность от причин, не связанных с туберкулезом
$p$	вероятность быстрого прогрессирования болезни
$\delta$	константа скорости реактивации туберкулезной инфекции
$\mu_T$	дополнительная смертность, вызываемая активным туберкулезом
$\beta$	“коэффициент передачи” туберкулезной инфекции
$f_F$	вероятность развития инфекционной формы болезни при быстром прогрессировании
$f_S$	вероятность развития инфекционной формы болезни при эндогенной активации
$2\rho$	к.с. развития рецидива туберкулеза
$\alpha$	к.с. спонтанного самоизлечения

$$\frac{dT}{dt} = \delta L + p\lambda S - (\mu + \mu_T)T, \tag{1.8}$$

$$\lambda(t) = \beta T(t). \tag{1.9}$$

Главные отличия этой модели от исходной модели Ваалера [17] (раздел 1.5.1) состоят в учете возможности быстрого прогрессирования болезни (инфицирование чувствительного индивида с вероятностью  $p$  переводит его в группу больных и с вероятностью  $(1 - p)$  – в группу латентно инфицированных) и в отсутствии возможности спонтанного самоизлечения для индивидов из группы  $T$ .

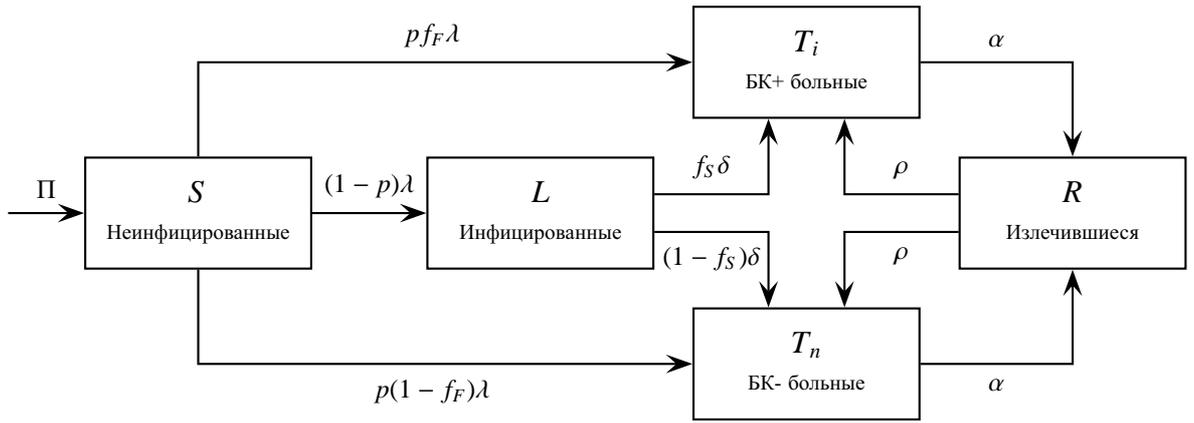


Рис. 1.4. Упрощенная схема “подробной” модели из работы [36]. Потоки смертности не показаны.

“Подробная” модель отличается от “упрощенной” разделением группы больных 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. 1.4. Динамика “подробной” модели описывается уравнениями (1.10)-(1.15):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \quad (1.10)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1-p)\lambda S - (\delta + \mu)L, \quad (1.11)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = p f_F \lambda S + f_S \delta L + \rho R - (\mu + \mu_T + \alpha)T_i, \quad (1.12)$$

$$\frac{dT_n}{dt} = p(1-f_F)\lambda S + (1-f_S)\delta L + \rho R - (\mu + \mu_T + \alpha)T_n, \quad (1.13)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha(T_i + T_n) - (2\rho + \mu)R, \quad (1.14)$$

$$\lambda(t) = \beta T_i(t). \quad (1.15)$$

Используемые обозначения аналогичны обозначениям в “упрощенной” модели.

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 инфицирования<sup>6</sup> 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;
- отношение количества инфекционных и неинфекционных форм туберкулеза при рецидивах в “подробной” модели строго фиксировано – 1:1.

В качестве объекта моделирования авторы избрали 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 выражений для базовой скорости репродукции туберкулеза  $R_0$  (подробнее о  $R_0$  см. в [47]), времени удвоения эпидемии и пороговой численности популяции  $N_T$ , при превышении которых в популяции может поддерживаться туберкулезная инфекция. Второй тип исследований сводился к многократному симулированию эпидемии при помощи “подробной” модели с параметрами, случайным образом выбираемыми по распределениям заранее заданным распределениям. Главным результатом этих экспериментов является оценка характерного времени развития туберкулезной эпидемии (определяемого как время от начала эпидемии до приближения за-

---

<sup>6</sup> $\lambda = \beta T_i$  или  $\lambda = \beta T$ , где  $T_i$  (или  $T$ ) – это абсолютная численность группы

болеваемости к ее стационарному уровню менее чем на 1 чел/год) – в среднем оно составляло более 100 лет.

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).

#### **1.5.4. Планирование противотуберкулезных программ, учет лекарственной устойчивости (Блоуэр с соавт., 1996)**

Во второй статье группы С.Блоуэр [37] рассматриваются вопросы эффективности и планирования противотуберкулезных программ. В качестве инструмента исследования используются две математические модели, в которых в явном виде учитывается воздействие противотуберкулезных программ.

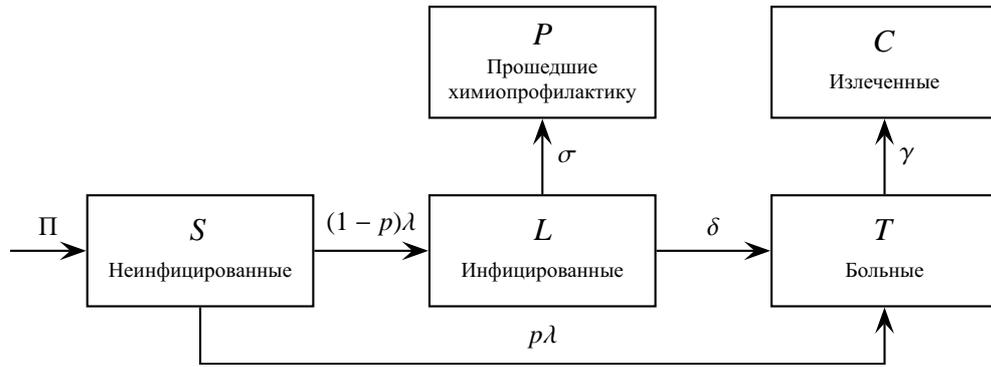


Рис. 1.5. Упрощенная схема модели [37]. Потоки смертности не показаны.

Первая модель является модификацией “упрощенной” модели, описанной в предыдущей статье С.Блоуэр с соавторами [36] (см. раздел 1.5.3). Модификация состоит в добавлении членов, отражающих воздействие химиопрофилактики и лечения. Носители латентной инфекции и больные индивиды с удельными скоростями  $\sigma$  и  $\gamma$  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. 1.5):

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \lambda S - \mu S, \quad (1.16)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\lambda S - (\delta + \mu + \sigma)L, \quad (1.17)$$

$$\frac{dP}{dt} = \sigma L - \mu P, \quad (1.18)$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta L + p\lambda S - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \quad (1.19)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma T - \mu C, \quad (1.20)$$

$$\lambda(t) = \beta T(t). \quad (1.21)$$

Обозначения, за исключением вышеописанных, совпадают с использованными ранее (см. табл. 1.2).

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 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  $\beta_S$  и  $\beta_R$ <sup>7</sup>. Динамика модели описывается уравнениями (1.22)- (1.29), обозначения аналогичны используемым в предыдущей модели:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - (\beta_S T_S + \beta_R T_R)S - \mu S, \quad (1.22)$$

$$\frac{dL_S}{dt} = (1 - p)\beta_S T_S S - (\delta + \mu + \sigma)L_S, \quad (1.23)$$

$$\frac{dP_S}{dt} = \sigma L_S - \mu P_S, \quad (1.24)$$

$$\frac{dL_R}{dt} = (1 - p)\beta_R T_R S - (\delta + \mu)L_R, \quad (1.25)$$

$$\frac{dT_S}{dt} = p\beta_S T_S S + \delta L_S - (\mu + \mu_T + \gamma)T_S, \quad (1.26)$$

<sup>7</sup>В 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.

$$\frac{dC_S}{dt} = \gamma(1-r)T_S - \mu C_S, \quad (1.27)$$

$$\frac{dT_R}{dt} = p\beta_R T_R S + \delta L_R + \gamma r T_S - (\mu + \mu_T + g_R \gamma) T_R, \quad (1.28)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = g_R \gamma T_R - \mu C_R. \quad (1.29)$$

Значения основных параметров для обеих моделей в статье [37] 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  $\gamma$  и константой скорости проведения эффективной химиопрофилактики  $\sigma$ ) авторами статьи получено аналитическое выражение для эффективной скорости репродукции  $R^8$  для модели без учета лекарственной устойчивости:

$$R = \left( \frac{\beta \Pi}{\mu} \right) \left( \frac{1}{\gamma + \mu + \mu_T} \right) \left( p + \frac{(1-p)\delta}{\sigma + \delta + \mu} \right). \quad (1.30)$$

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 [48]) 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.

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  $X$  случаев лекарственной устойчивости на каждого пролеченного боль-

---

<sup>8</sup>В 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 [47].

ного с лекарственно-чувствительным туберкулезом<sup>9</sup>. Аналитически получено выражение для  $r_{\max}$ :

$$r_{\max} = \frac{\mathcal{X}}{1 + R_{DR}}, \quad R_{DR} = \left\{ \frac{\beta_R(\gamma + \mu + \mu_T)(\sigma + \delta + \mu)(\mu p + \delta)}{\beta_S[(\sigma + \mu)p + \delta](\mu + \mu_T + \gamma g_R)(\mu + \delta)} \right\}. \quad (1.31)$$

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  $\gamma$  показывает, что практически ни при каких условиях программа с вероятностью развития лекарственной устойчивости  $r \geq 50\%$  не должна применяться, так как она будет контрпродуктивна.

### 1.5.5. Прогнозирование эффективности противотуберкулезных программ, экзогенное суперинфицирование, задержка выявления (Блоуэр с соавт., 1998)

В 1998 году группой Блоуэр была опубликована работа [41], посвященная трем основным вопросам. В первой ее части приводится подробное описание ранее разработанной математической модели распространения туберкулеза с учетом воздействия противотуберкулезных программ и лекарственной устойчивости [37] (см. раздел 1.5.4), 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).

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

<sup>9</sup> $\mathcal{X}$  является произвольно задаваемым числом

исследования была предложена видоизмененная математическая модель. Основой новой модели служит описанная в [37] модель эпидемиологического процесса без учета лекарственной устойчивости (см. раздел 1.5.4). 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:

$$\frac{dS}{dt} = \Pi - \beta TS - \mu S, \quad (1.32)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta TS - (\delta + \mu + pm\beta T)L, \quad (1.33)$$

$$\frac{dT}{dt} = p\beta TS + (\delta + pm\beta T)L - (\mu + \mu_T + \gamma)T, \quad (1.34)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma T - \mu C. \quad (1.35)$$

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 (1.32)-(1.35), а с некоторой более сложной моделью, являющейся модификацией “подробной” модели из работы [36] (см. раздел 1.5.3). Основным выводом, сделанным авторами по результатам численного моделирования, заключается в том, что экзогенное суперинфицирование может играть серьезную роль в распространении туберкулезной инфекции в популяциях с высокой долей носителей латентной инфекции, но в популяциях с малым уровнем

инфицированности ее вклад мал.

В третьей части статьи [41] 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  $\gamma$  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  $\tau$ . Дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом (1.36)-(1.38) задают динамику групп  $T^{(0)}$  и  $T^{(1)}$ :

$$\frac{T^{(0)}}{dt} = I(t) - (\mu + \mu_T)T^{(0)}(t) - e^{-(\mu+\mu_T)\tau}I(t - \tau), \quad (1.36)$$

$$\frac{T^{(1)}}{dt} = e^{-(\mu+\mu_T)\tau}I(t - \tau) - (\mu + \mu_T + \phi)T^{(1)}(t), \quad (1.37)$$

$$I(t) = p\beta S (T^{(0)}(t) + T^{(1)}(t)) + \delta L(t). \quad (1.38)$$

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

$$R = \left(\frac{\beta\Pi}{\mu}\right) \left(\frac{1}{\mu + \mu_T} - \frac{e^{-(\mu+\mu_T)\tau}}{\mu + \mu_T} + \frac{e^{-(\mu+\mu_T)\tau}}{\gamma + \mu + \mu_T}\right) \left(p + \frac{(1-p)\delta}{\sigma + \delta + \mu}\right). \quad (1.39)$$

Авторы подчеркивают, что успех противотуберкулезной программы (измеря-

емый при помощи  $R$ ) зависит не только от доли излеченных  $F_T$ , но и от задержки лечения  $\tau$ , что следует учитывать при планировании таких программ.

### 1.5.6. Анализ данных по Англии и Уэльсу (Э. Винники и П. Файн)

В середине 1990-ых годов Эмилией Винники и Полом Файном на основе подхода, предложенного Я.Сазерлендом, 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 [49]. В научном журнале эта модель впервые опубликована в 1997 году [50]. 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 [51] произведены ретроспективные оценки годового риска инфицирования в Англии и Уэльсе в период с 1880 по 1990 год, используемые в [50], а в публикации [52] 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).

В основе модели Винники и Файна [50] лежит такое же представление о механизмах развития болезни, какое было предложено Сазерлендом с соавторами [55]:

- “первичный туберкулез” - может развиваться после первичного инфицирования индивида, произошедшего менее 5 лет назад)<sup>10</sup>,
- “эндогенный туберкулез” (может развиваться у индивида, инфицирован-

---

<sup>10</sup>Винники и Файн вслед за Холмом (J.Holm) [56] и Сазерлендом [55] 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.

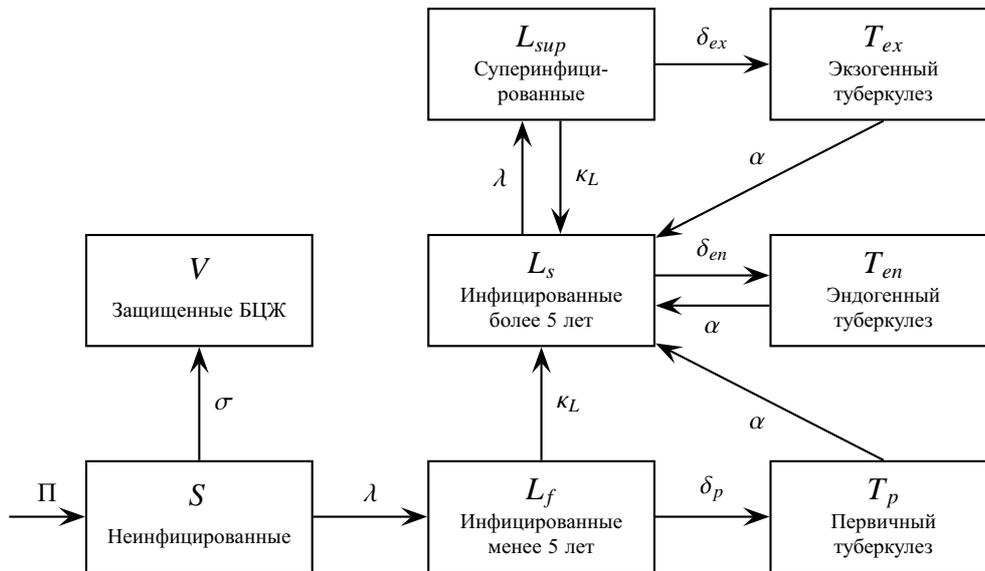


Рис. 1.6. Упрощенная схема модели [50]. Потoki смертности не показаны.

ного 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 больных.

Группы, на которые разделена моделируемая популяция, описаны в табл. 1.3. Схема переходов индивидов между группами представлена на рис. 1.6. Скорости изменения численностей групп определяются уравнениями (1.40)-(1.50) (описание параметров см. в табл. 1.3):

Таблица 1.3. Переменные и параметры модели [50].

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
$\Pi(t)$	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 $t$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right)S(a, t) = -(\lambda(t) + \sigma(a, t) + \mu(a, t))S(a, t), \quad (1.40)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right)V(a, t) = \sigma(a, t)S(a, t) - \mu(a, t)V(a, t), \quad (1.41)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right)L_f(a, t, s) = & -(\delta_p(a - s, s) + \mu(a, t) + \\ & + \kappa_L(s))L_f(a, t, s) \quad (0 < s \leq 5), \end{aligned} \quad (1.42)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right)T_p(a, t, s) = & \int_0^5 \delta_p(a - u, u)L_f(a, t, u)du - (\mu_p(t, s)f(a) + \\ & + \mu(a, t)(1 - f(a)) + \alpha(a, t, s))T_p(a, t, s), \end{aligned} \quad (1.43)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right)L_s(a, t) = & (L_f(a, t, 5) + L_{sup}(a, t, 5))\kappa_L(5) + \\ & + \alpha(a, t, 2)(T_p(a, t, 2) + T_{en}(a, t, 2) + \\ & + T_{ex}(a, t, 2)) - (\lambda(t) + \delta_{en}(a) + \mu(a, t))L_s(a, t), \end{aligned} \quad (1.44)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right)L_{sup}(a, t, s) = & -(\delta_{ex}(a - s, s) + \mu(a, t) + \\ & + \kappa_L(s))L_{sup}(a, t, s) \quad (0 < s \leq 5), \end{aligned} \quad (1.45)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right)T_{ex}(a, t, s) = & \int_0^5 \delta_{ex}(a - u, u)L_{sup}(a, t, u)du - \\ & + (\mu_p(t, s)f(a) + \mu(a, t)(1 - f(a)) + \\ & + \alpha(a, t, s))T_{ex}(a, t, s), \end{aligned} \quad (1.46)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right)T_{en}(a, t, s) = & \delta_{en}(a)L_s(a, t) - (\alpha(a, t, s) + \mu_p(t, s)f(a) + \\ & + \mu(a, t)(1 - f(a)))T_{en}(a, t, s), \end{aligned} \quad (1.47)$$

$$S(0, t) = \Pi(t), \quad (1.48)$$

$$L_f(a, t, 0) = \lambda(t)S(a, t), \quad (1.49)$$

$$L_{sup}(a, t, 0) = \lambda(t)L_s(a, t). \quad (1.50)$$

К характерным структурным чертам модели Винники и Файна следует отне-

сти:

- 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 или экспериментальных данных,
- явный учет воздействия программы вакцинирования.

Содержащей 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 [50] настройка модели производилась на данные по заболеваемости только туберкулезом органов дыхания среди белых мужчин (white ethnic males), рожденных не ранее 1901 года. В качестве основных статистических данных использовалась информация о силе инфекции за 1880-1988 годы (оценена в [51]) и информация о заболеваемости за 1953-1988 годы.

Важная особенность рассматриваемой модели заключается в виде зависимости коэффициентов модели от возраста индивида и “возраста инфекции”<sup>11</sup>. 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.

---

<sup>11</sup>Имеется в виду параметр  $s$ .

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 выборочных продольных исследованиях.

К первому типу относятся:

- Сила инфекции  $\lambda(t)$  – определяется из статистических данных либо из данных по смертности от детского туберкулезного менингита<sup>12</sup>.
- К.с. иммунизации  $\sigma$  – определяется из официальных оценок уровня иммунизации 13-летних и предполагаемой эффективности вакцины БЦЖ в 77% [57].
- Доля инфекционных больных  $f(a)$  – определяется из статистических данных по Норвегии (рис. 1.9).
- К.с. перехода в состояние латентной инфицированности ( $L_s$ ) из состояний недавней инфицированности ( $L_f$ ) и суперинфицированности ( $L_{sup}$ )  $\kappa_L$  – определяется из предположения [56], 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) [58].
- 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.

---

<sup>12</sup>Используется 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 социоэкономических 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.

Таблица 1.4. Значения параметров модели [50].

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. 1.7 и 1.8.
$\delta_{ex}(a, s)$	Рис. 1.7 и 1.8.
$\delta_{en}(a)$	Рис. 1.7.
$f(a)$	Рис. 1.9.
$\kappa_L(s)$	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).

Ко второму типу параметров относятся риски развития трех “типов” туберкулезной болезни  $\delta_p$ ,  $\delta_{ex}$  и  $\delta_{en}$  (см. табл. 1.3). Их зависимость от аргументов определяется двумя факторами:

- Возрастом индивида  $a$ : рис. 1.7 (для  $\delta_p$  и  $\delta_{ex}$  под  $a$  подразумевается возраст в момент инфицирования или суперинфицирования, а для  $\delta_{en}$  – текущий возраст индивида).
- “Возрастом инфекции”  $s$ : рис. 1.8

Конкретные значения параметров представлены в табл. 1.4.

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, стратифициро-



Рис. 1.7. Характер зависимости риска развития заболевания от возраста индивида.

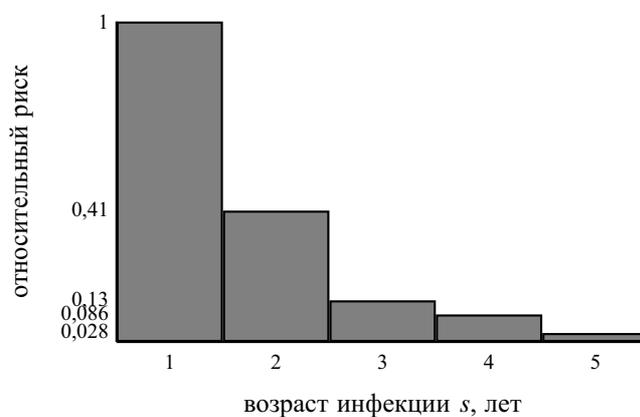


Рис. 1.8. Относительный риск развития заболевания в зависимости от возраста инфекции.

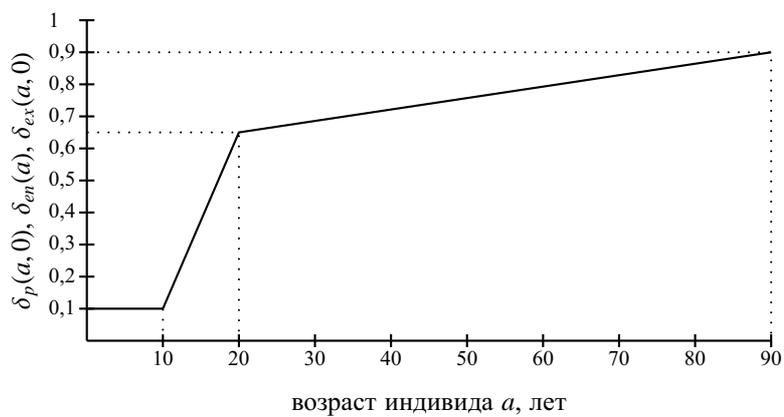


Рис. 1.9. Доля инфекционных случаев  $f(a)$  в зависимости от возраста индивида.

Таблица 1.5. Оценки рисков развития болезни в модели [50] (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	$9,82 \times 10^{-8}$	$9,03 \times 10^{-9}$ - $1,52 \times 10^{-8}$	–
	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

ванным по возрасту индивидов. 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. 1.5.

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.

В 2001 и 2003 годах были опубликованы две статьи Э. Винники [53, 54], написанные в соавторстве с рядом голландских ученых, в которых для исследованию механизмов передачи туберкулеза на основе данных по типированию микобактериальной ДНК использовалась модификация вышеописанной модели распространения туберкулеза.

### **1.5.7. “Глобальная” модель (Дай с соавт., 1998; Стовер, 1998; Балтуссен с соавт., 2005)**

Первой работой К. Дая с соавторами, посвященной построению математической модели распространения туберкулеза, была статья 1998 года [59]. Описанная в ней математическая модель была с незначительными модификациями использована в работе 2005 года [60] и использована при построении модели в другой работе 2005 года [61].

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 стадией) 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.

Схема модели [59] приведена на рис. 1.10. Можно выделить следующие ключевые особенности данной математической модели:

1. учет возрастной стратификации населения,
2. различение инфекционных и неинфекционных форм болезни,
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. различение самоизлечившихся и излеченных индивидов,
6. учет воздействия программ лечения и иммунизации,
7. процессы выявления и лечения больных рассматриваются как происхо-

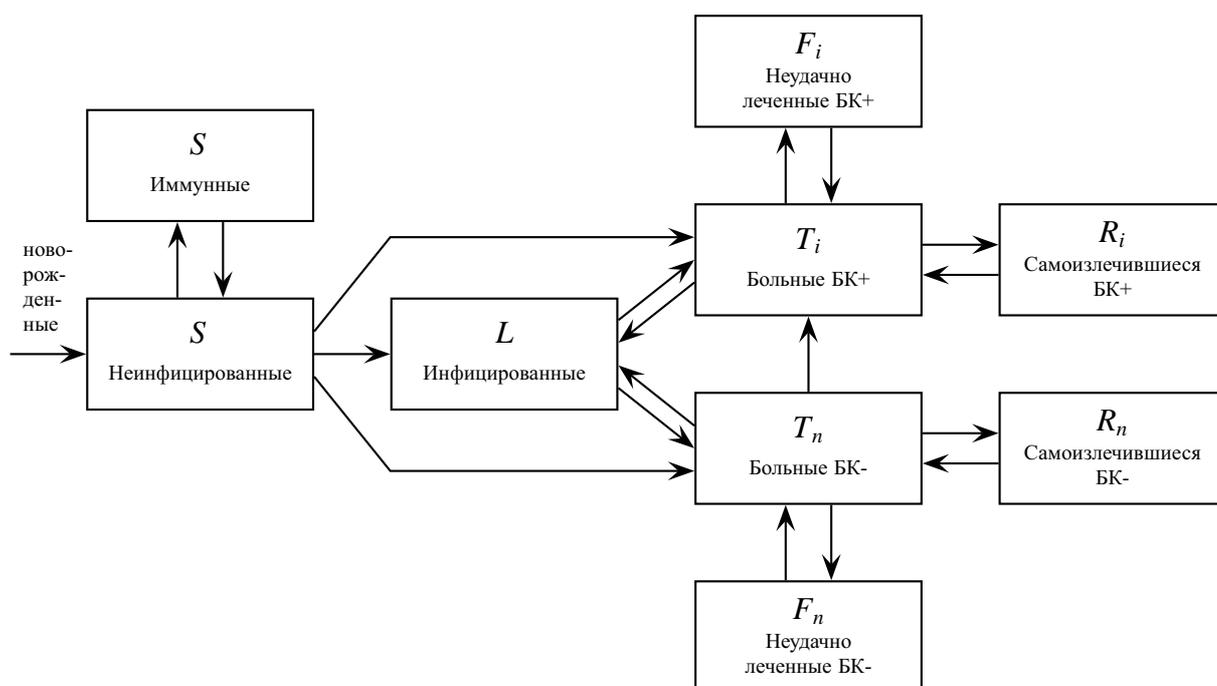


Рис. 1.10. Упрощенная схема “глобальной” модели [59, 60]. Потоки смертности не показаны.

дящие мгновенно после развития заболевания, эффект задержки выявления не учитывается (“вероятностное дерево” процесса выявления и лечения показано на рис. 1.11),

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. Константа скорости развития туберкулеза, доля развивающихся инфекционные формы туберкулеза и доля суперинфицированных, подверженных быстрому развитию болезни, были уточнены при помощи настройки простейшей SLT-модели на данные по Голландии, доступные из работ К. Стибло [67].

Проверка качества настройки модели в [59] производилась путем модели-

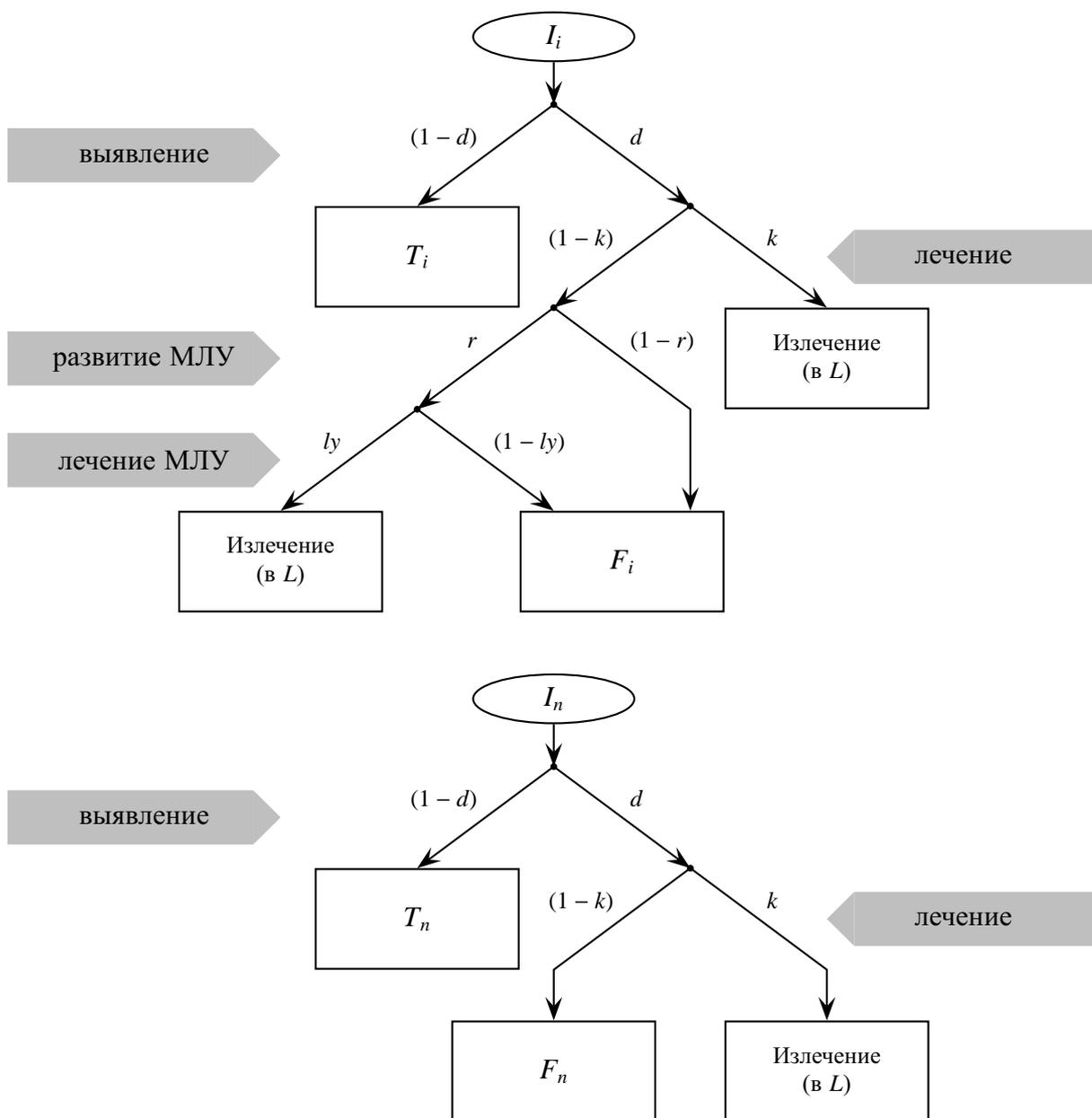


Рис. 1.11. “Вероятностное дерево” для подмодели выявления и лечения инфекционных больных в [59, 60].  $I_i$  и  $I_n$  – потоки заболеваемости БК+ и БК- ТБ,  $T_i$  и  $T_n$  – группы БК+ и БК- больных,  $F_i$  и  $F_n$  – группы неэффективно леченных БК+ и БК- больных,  $L$  – группа латентно инфицированных.

рования снижения годового риска инфицирования по голландским данным за 1920-1960 годы и снижения заболеваемости (как результата лечения) на интервале 1955-1975 годов. В работе 2005 года [60] 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).

Также в 2000-2005 годах был опубликован ряд исследований [63–66], проведенных в соавторстве с К. Даем и опирающихся на модель [59]. Однако во всех этих работах использовались более простые математические модели и лишь в одной из них [66] была сделана попытка усвоения реальных данных.

### **1.5.8. Прочие модели**

В данной диссертационной работе не приведен обзор работ по математическому моделированию распространения и контроля туберкулеза К. Мюррея, а также ряда авторов, опирающихся в своих исследованиях на разработки К. Мюррея [68–72].

## **Выводы**

В первой части первой главы кратко описан патогенез туберкулеза, освещены вопросы сопоставления явлений патогенеза ТБ с имеющейся информацией о взаимодействии возбудителя туберкулеза с иммунной системой хозяина, описаны базовые современные подходы к моделированию эпидемиологии

туберкулеза, и приведены элементарные сведения о современных методах лечения и профилактики ТБ. Во второй части первой главы содержится обзор наиболее значимых работ по математическому моделированию эпидемиологии туберкулеза.

К основным особенностям патогенеза туберкулеза следует отнести следующие:

- В большинстве случаев (85-95%) инфицирование МБТ не приводит к быстрому развитию болезни, инфицированный индивид становится носителем латентной инфекции, которая при ослаблении иммунной системы хозяина может привести к развитию активного туберкулеза. Однако лишь малая доля носителей латентной инфекции (порядка 5-10%) развивает активный туберкулез в течение своей жизни. Считается, что инфицированный индивид остается носителем инфекции до конца своей жизни.
- Больные на ранних стадиях активного туберкулеза, как правило, выделяют незначительное количество микобактерий, а поэтому не являются эпидемиологически опасными. При прогрессировании болезни количество выделяемых микобактерий увеличивается и больной становится источником инфекции.
- Выздоровление от активного туберкулеза не приводит к очищению организма от МБТ.

Попытка воспользоваться накопленными данными по иммунной системе человека и биологии микобактерий для описания и оценки вероятностей патогенетических явлений на уровне макроорганизма наталкивается на недостаточную изученность схемы взаимодействия МБТ и иммунной системы человека. Не ясны механизмы формирования латентной инфекции и возникновения болезни. Кроме того, многие исследования элементов этих процессов носят качественный, а не количественный характер.

Эпидемиологический анализ процессов распространения и контроля туберкулеза обычно опирается на разделение популяции хозяев на ряд дискретных классов (групп). В простейшем случае популяция делится на неинфицированных индивидов ( $S$ ), носителей латентной инфекции ( $L$ ) и больных ( $T$ ). В более сложных моделях возможно разделение группы  $T$  на больных без и с бактериовыделением ( $T_n$  и  $T_i$ ), разделение группы  $L$  на недавно и давно инфицированных ( $L_f$  и  $L_s$ ) и введение других дополнительных классов и делений.

Основным методом лечения туберкулеза на сегодняшний день является химиотерапия (коктейль из нескольких антибиотиков). Эффективное медикаментозное лечение способно прекратить бактериовыделение в течение нескольких недель или месяцев. В качестве главного средства предупреждения туберкулеза используется вакцина БЦЖ. Считается, что БЦЖ защищает от развития активного туберкулеза (особенно в детском возрасте), но не от инфицирования МБТ. Исследования по оценке эффективности БЦЖ дают противоречивые результаты.

Сделанные в данной главе и, в особенности, в [3] обзоры литературных источников показали, что к настоящему времени создано значительное количество математических моделей распространения и контроля туберкулеза, учитывающие большинство факторов, влияющих на моделируемые процессы. 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. Кроме того, количественные параметры патогенеза туберкулеза также являются недостаточно изученными.

## Глава 2

### Базовая математическая модель и ее исследование

#### 2.1. Базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза

Математическая модель распространения и контроля туберкулеза, используемая в данной диссертационной работе, основана на подходе, предложенном С.Е. Борисовым и А.А. Романюхой. Впервые эта модель была опубликована в 2004 году [2]. Поскольку она изначально ориентирована на моделирование эпидемиологии туберкулеза в России, в ее основу заложены четыре ключевые особенности, отражающие представления отечественных фтизиатров о патогенезе туберкулеза и схемы противотуберкулезных мероприятий, применяемые на территории России<sup>1</sup> [73]:

- различаются БК- и БК+ формы туберкулеза, причем БК- туберкулез считается ранней стадией болезни, предшествующей развитию тяжелых БК+ стадий,
- излеченные и самоизлечившиеся от туберкулеза приравниваются к носителям латентной инфекции,
- больные разделяются на выявленных и невыявленных,
- подавляющая часть населения считается вакцинированной БЦЖ.

Преимуществами такого подхода являются:

- возможность разделения в рамках модели раннего и позднего выявления (выявления БК- и БК+ больных),

---

<sup>1</sup>И ранее применявшиеся на территории СССР.

- учет различий свойств выявленных и невыявленных (а значит, лечимых и нелечимых) больных<sup>2</sup>,
- рассмотрение эпидемических процессов только среди взрослого населения, что снимает многие проблемы с неоднородностью свойств хозяев инфекции.

В основе рассматриваемой базовой математической модели лежит разделение моделируемой популяции на 6 групп, численности которых зависят от времени  $t$  и являются переменными модели:

- $S(t)$  – неинфицированные возбудителем туберкулеза,
- $L(t)$  – инфицированные индивиды (носители латентной инфекции),
- $T_n^U(t)$  – невыявленные больные без бактериовыделения (БК-),
- $T_i^U(t)$  – невыявленные больные с бактериовыделением (БК+),
- $T_n^T(t)$  – выявленные больные без бактериовыделения (БК-),
- $T_i^T(t)$  – выявленные больные с бактериовыделением (БК+).

Внутри каждой группы все индивиды считаются идентичными по своим свойствам. В силу массовой вакцинации БЦЖ населения на территории России и стран бывшего СССР, приводящей к снижению детской заболеваемости туберкулезом до пренебрежимо малого уровня, в моделируемую популяцию включаются индивиды только старше 15 лет, а молодежь, достигая 15-летнего возраста, пополняет группы  $S$  и  $L$ , но не группы больных ( $T$ ). В качестве туберкулезной болезни рассматривается только туберкулез органов дыхания, т.к. внелегочный туберкулез значительно более редок и не вносит существенного вклада в дальнейшее распространение инфекции.

---

<sup>2</sup>Прежде всего их вклада в распространение туберкулезной инфекции.

Неинфицированные индивиды ( $S$ ) считаются подверженными инфицированию, либо приводящему к быстрому прогрессированию болезни, либо переводящему их в группу носителей латентной инфекции ( $L$ ). У инфицированных индивидов активный туберкулез может развиваться как в результате эндогенной активации (с постоянной удельной скоростью), так и из-за экзогенного суперинфицирования (удельная скорость пропорциональна силе инфекции). Все заболевшие индивиды включаются в группу  $T_n^U$ , т.е. считается, что любая туберкулезная болезнь начинается с форм без бактериовыделения и вне “зоны видимости” противотуберкулезных учреждений. Формальным критерием дальнейшего прогрессирования заболевания является развитие бактериовыделения (а значит, переход в группу  $T_i^U$ ). Предполагается, что это происходит с постоянной удельной скоростью. Процессы спонтанного прекращения бактериовыделения (переход из  $T_i^U$  в  $T_n^U$ ) и спонтанного самоизлечения (переход из  $T_n^U$  в  $L$ ) также считаются происходящими с постоянными удельными скоростями. Индивиды из групп  $S$  и  $L$  подвержены лишь среднепопуляционному риску смерти от нетуберкулезных причин. Больные из групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  помимо среднепопуляционного риска смерти от нетуберкулезных причин подвержены добавочному риску смерти, связанному с активным туберкулезом (в группе  $T_i^U$  он выше, в  $T_n^U$  – ниже).

Больные из групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  могут быть выявлены противотуберкулезными учреждениями и направлены на лечение, что моделируется при помощи перевода выявленных больных в группы  $T_n^T$  и  $T_i^T$  соответственно. Процессы развития и прекращения бактериовыделения, а также клинического излечения (переводящего индивидов из группы  $T_n^T$  в  $L$ ) определяются постоянными удельными скоростями, но их значения отличаются от значений соответствующих скоростей для невыявленных (а значит, и не получающих лечения) больных. Выявленные (получающие лечение) больные подвержены как среднепопуляционному риску смерти от нетуберкулезных причин, так и добавочному

рisku смерти от причин, связанных с туберкулезом (более низкому, чем соответствующий риск для невыявленных больных).

Вид зависимости силы инфекции от переменных модели (численностей групп) может варьировать, но важным предположением является то, что выявленные бактериовыделители ( $T_i^T$ ) представляют собой намного меньшую эпидемиологическую опасность, чем невыявленные бактериовыделители ( $T_i^U$ ). Это связано с тем, что получающий эффективное лечение бактериовыделитель резко снижает или полностью прекращает бактериовыделение через несколько недель или месяцев терапии, хотя с точки зрения формального учета он продолжает считаться бактериовыделителем порядка года.

Кроме того в модели заложена возможность учета миграционного оттока и притока индивидов из и во все группы.

Таким образом, численность групп модели подчиняется системе нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений (2.1)-(2.6), принцип построения которых будет описан далее. Параметры, используемые в уравнениях (2.1)-(2.6) перечислены в табл. 2.1, блок-схемы модели приведены на рис. 2.1 и 2.2.

$$\frac{dS}{dt} = f_S(t) - (\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)S, \quad (2.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & f_L(t, S, \dots, T_i^T) + (1 - p)\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + \gamma_L T_n^U + \gamma_{L0} T_n^T - \\ & - (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)L, \end{aligned} \quad (2.2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^U}{dt} = & f_{nU}(t) + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L + \gamma_n T_i^U - \\ & - (\varphi_n + \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU})T_n^U, \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\frac{dT_i^U}{dt} = f_{iU}(t) + \delta_i T_n^U - (\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U, \quad (2.4)$$

$$\frac{dT_n^T}{dt} = f_{nT}(t) + \gamma_{n0} T_i^T + \varphi_n T_n^U - (\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T, \quad (2.5)$$

$$\frac{dT_i^T}{dt} = f_{iT}(t) + \delta_{i0} T_n^T + \varphi_i T_i^U - (\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT})T_i^T. \quad (2.6)$$

Таблица 2.1. Коэффициенты и величины базовой модели.

Символ	Описание
$f_i(t, \dots)$	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
$\lambda$	сила инфекции
$\mu$	среднепопуляционная смертность для групп $S$ и $L$
$\mu_{nU}$	смертность в группе невыявленных БК- ( $T_n^U$ )
$\mu_{iU}$	смертность в группе невыявленных БК+ ( $T_i^U$ )
$\mu_{nT}$	смертность в группе выявленных БК- ( $T_n^T$ )
$\mu_{iT}$	смертность в группе выявленных БК+ ( $T_i^T$ )
$e$	к.с. миграционного оттока из групп $S$ и $L$
$e_i$	к.с. миграционного оттока из группы больных $i$ , $i = T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$
$p$	вероятность быстрого прогрессирования болезни
$\delta$	к.с. эндогенной активации
$\delta_i$	к.с. развития инфекционных форм болезни
$\gamma_L$	к.с. спонтанного самоизлечения
$\gamma_n$	к.с. спонтанного прекращения бактериовыделения
$\varphi_i$	к.с. выявления больных с бактериовыделением
$\varphi_n$	к.с. выявления больных без бактериовыделения
$\delta_{i0}$	к.с. развития инфекционных форм болезни на фоне лечения
$\gamma_{L0}$	к.с. клинического излечения
$\gamma_{n0}$	к.с. прекращения бактериовыделения на фоне лечения

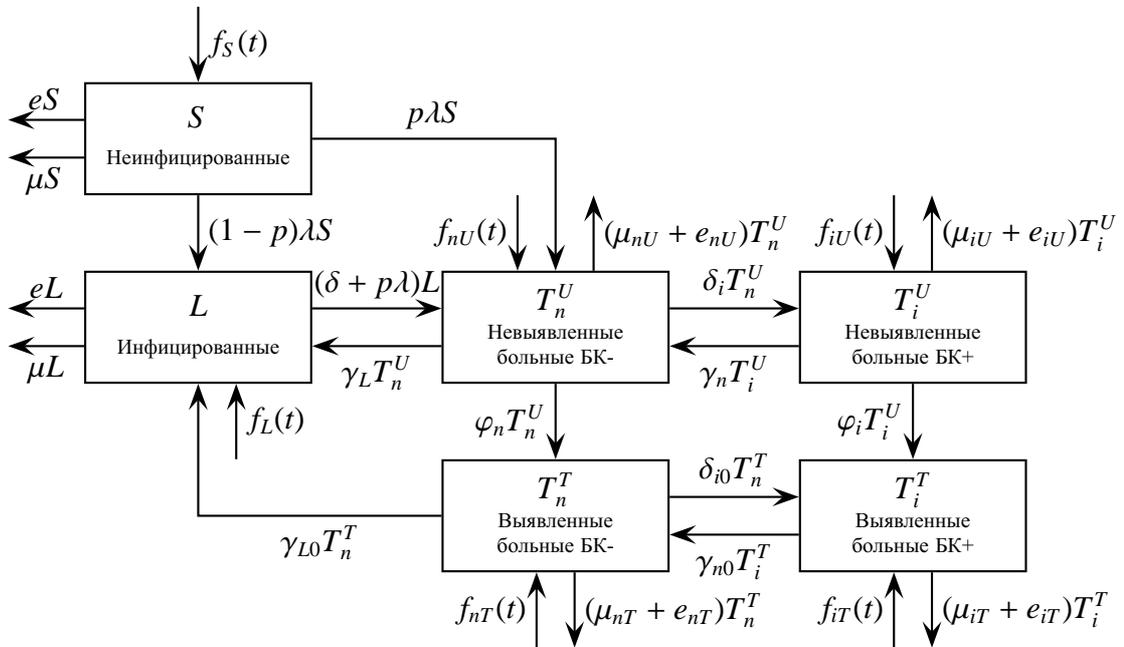


Рис. 2.1. Блок-схема модели (2.1)-(2.6).

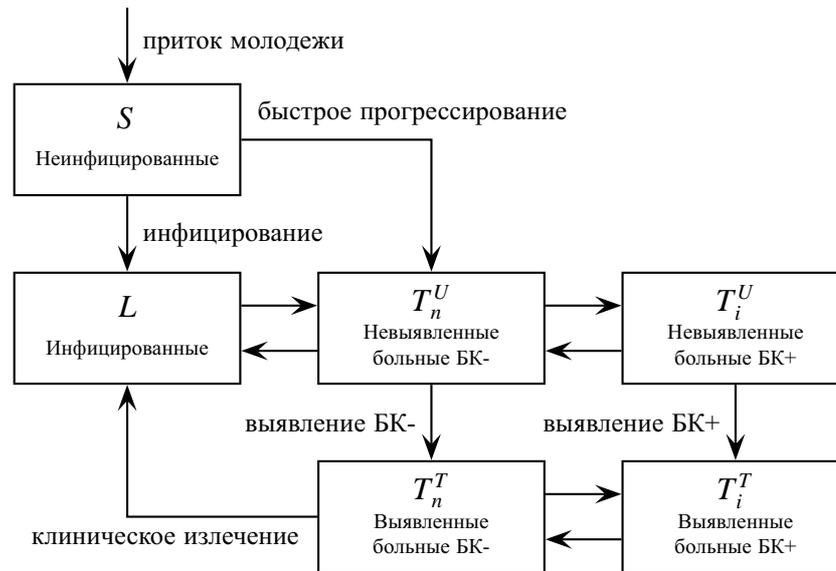


Рис. 2.2. Упрощенная блок-схема модели (2.1)-(2.6). Поток смертности и миграции не показаны.

Уравнения базовой модели строятся на основе принципа сохранения числа индивидов. Полная численность моделируемой популяции может изменяться только за счет процессов, естественным образом влияющих на ее численность (приток молодежи (рождение), смерть, миграционные приток и отток). Все остальные процессы (связанные с инфицированием, развитием, прогрессированием или излечением от туберкулеза, а также выявление больных) лишь перемещают индивидов из одной группы в другую, сохраняя полную численность моделируемой популяции.

Численность группы **неинфицированных индивидов**  $S$  подчиняется уравнению

$$\frac{dS}{dt} = f_S(t) - (\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)S,$$

в котором функция  $f_S(t)$  задает приток неинфицированных индивидов в популяцию (как в результате притока молодежи, достигающей 15-летнего возраста, так и за счет миграции), а член  $-(\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)S$  определяет уменьшение численности этой группы за счет инфицирования  $(-\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S)$ , смерти от нетуберкулезных причин  $(-\mu S)$  и миграционного оттока  $(-eS)$ .

Численность группы **носителей латентной инфекции**  $L$  подчиняется уравнению

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & f_L(t, S, \dots, T_i^T) + (1 - p)\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + \gamma_L T_n^U + \gamma_{L0} T_n^T - \\ & - (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T) + \mu + e)L, \end{aligned}$$

где  $f_L(t, S, \dots, T_i^T)$  определяет приток инфицированных индивидов (инфицированной молодежи, достигающей 15-летнего возраста и инфицированных мигрантов),  $(1 - p)\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S$  описывает приток подвергшихся первичному инфицированию, но не развивших активной болезни вскоре после этого,  $\gamma_L T_n^U$  задает приток спонтанно самоизлечившихся от туберкулеза, а  $\gamma_{L0} T_n^T$  – излечившихся из числа находящихся на лечении, член  $-(\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L$  определяет уменьшение количества носителей латентной инфекции в результате эндогенной активации ( $-\delta L$ ) и экзогенного суперинфицирования ( $-p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)L$ ), а члены  $-\mu L$  и  $-eL$  – в результате смерти от нетуберкулезных причин и миграционного оттока. Отметим, что вероятность развития болезни в результате суперинфицирования считается равной вероятности быстрого прогрессирования туберкулеза после первичного инфицирования.

Численность группы **невыявленных больных без бактериовыделения**  $T_n^U$  подчиняется уравнению

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^U}{dt} = & f_{nU}(t) + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L + \gamma_n T_i^U - \\ & - (\varphi_n + \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU})T_n^U, \end{aligned}$$

в котором при помощи функции  $f_{nU}(t)$  моделируется приток невыявленных БК- больных извне популяции, выражение  $p\lambda(t, S, \dots, T_i^T)S + (\delta + p\lambda(t, S, \dots, T_i^T))L$  задает приток индивидов, у которых развился активный туберкулез (в результате быстрого прогрессирования, эндогенной активации или экзогенного суперинфицирования),  $\gamma_n T_i^U$  определяет приток спонтанно прекративших бактериовыделение невыявленных больных и член  $-(\varphi_n + \gamma_L + \delta_i +$

$\mu_{nU} + e_{nU})T_n^U$  моделирует убывание численности группы  $T_n^U$  в результате выявления ( $-\varphi_n T_n^U$ ), спонтанного самоизлечения ( $-\gamma_L T_n^U$ ), прогрессирования болезни и развития бактериовыделения ( $-\delta_i T_n^U$ ), смерти ( $-\mu_{nU} T_n^U$ ) и миграционного оттока ( $-e_{nU} T_n^U$ ).

Численность группы **невыявленных больных с бактериовыделением**  $T_i^U$  подчиняется уравнению

$$\frac{dT_i^U}{dt} = f_{iU}(t) + \delta_i T_n^U - (\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U,$$

где  $f_{iU}(t)$  задает приток невыявленных БК+ больных извне популяции,  $\delta_i T_n^U$  определяет приток за счет развития бактериовыделения у невыявленных БК-больных ( $T_n^U$ ), а при помощи выражения  $-(\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU})T_i^U$  моделируется уменьшение количества невыявленных БК+ больных в результате выявления ( $-\varphi_i T_i^U$ ), спонтанного прекращения бактериовыделения ( $-\gamma_n T_i^U$ ), смерти ( $-\mu_{iU} T_i^U$ ) и миграционного оттока ( $-e_{iU} T_i^U$ ).

Численность группы **выявленных больных без бактериовыделения**  $T_n^T$  подчиняется уравнению

$$\frac{dT_n^T}{dt} = f_{nT}(t) + \gamma_{n0} T_i^T + \varphi_n T_n^U - (\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T,$$

в котором  $f_{nT}(t)$  определяет приток выявленных БК- больных извне популяции,  $\gamma_{n0} T_i^T$  задает приток выявленных больных индивидов, прекративших бактериовыделение (спонтанно или в результате лечения),  $\varphi_n T_n^U$  – поток выявления БК- больных, а член  $-(\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT})T_n^T$  определяет уменьшение численности группы  $T_n^T$  за счет излечения ( $-\gamma_{L0} T_n^T$ ), прогрессирования болезни и развития бактериовыделения ( $-\delta_{i0} T_n^T$ ), смерти ( $-\mu_{nT} T_n^T$ ) и миграционного оттока ( $-e_{nT} T_n^T$ ).

Численность группы **выявленных больных с бактериовыделением**  $T_i^T$  подчиняется уравнению

$$\frac{dT_i^T}{dt} = f_{iT}(t) + \delta_{i0} T_n^T + \varphi_i T_i^U - (\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT})T_i^T,$$

где  $f_{iU}(t)$  задает приток выявленных БК+ больных извне популяции,  $\delta_{i0}T_n^T$  определяет приток за счет развития бактериовыделения у выявленных БК-больных ( $T_n^T$ ),  $\varphi_i T_i^U$  – поток выявления БК+ больных, а выражение  $-(\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT})T_i^T$  задает уменьшение количества выявленных БК+ больных за счет прекращения бактериовыделения ( $-\gamma_{n0}T_i^T$ ), смерти ( $-\mu_{iT}T_i^T$ ) и миграционного оттока ( $-e_{iT}T_i^T$ ).

Начальные условия и все коэффициенты, используемые в уравнениях (2.1)-(2.6), являются неотрицательными величинами; функции  $\lambda(t, S, \dots, T_i^T)$  и  $f_i(t)$ ,  $i = \{S, L, nU, iU, nT, iT\}$  также являются неотрицательными и достаточно гладкими.

Отдельного обсуждения заслуживает вид зависимости силы инфекции  $\lambda$  от переменных модели. В работах других авторов наиболее часто употребляются два подхода:

1. “Модель полного перемешивания”:  $\lambda = \beta_g T_i^{eff}$  (использовалась, к примеру, в [36, 59]).

В этом случае коэффициент  $\beta_g$  задает эффективную заразность одного больного, а  $T_i^{eff}$  означает эффективное количество инфекционных больных в популяции. Такая модель соответствует предположению о том, что любой индивид в популяции имеет одинаковую вероятность контакта с любым другим индивидом.

2. “Модель прямого взаимодействия”:  $\lambda = \beta_l T_i^{eff} / N$  (использовалась, к примеру, в [69]).

Здесь  $T_i^{eff}$  является эффективным количеством инфекционных больных, а  $N$  обозначает полную численность популяции. Эта модель опирается на предположение, что каждый инфекционный индивид за единицу времени инфицирует ровно  $\beta_l$  индивидов.

В [2] математическая модель строилась с использованием “модели полного перемешивания” и выражения  $T_i^{eff} = T_i^U + kT_i^T$ , но затем вид зависимости  $\lambda$  от переменных модели был модифицирован. В [1] и в данной диссертационной работе использовалась зависимость вида

$$\lambda(t, S, \dots, T_i^T) = \beta \rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T), \quad (2.7)$$

где  $\rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T)$  есть эффективная пространственная плотность бактериовыделителей. Это дало возможность эффективно учесть в модели информацию о вариациях плотности населения в рассматриваемых регионах. Более подробно этот вопрос освещен в разделе 3.2.

## 2.2. Аналитические свойства базовой математической модели

В этом разделе будут изучены и доказаны условия существования и единственности решения системы уравнений (2.1)-(2.6), условия его неотрицательности, ограниченности и непрерывной зависимости от начальных данных и параметров модели.

Отметим, что необходимые теоремы будут доказаны для достаточно широкого класса систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающего в себя как рассматриваемую базовую модель распространения и контроля ТБ, так и большое количество моделей, применяемых в различных разделах математической эпидемиологии [3].

При дальнейшем изложении для компактности выражение  $x > y$  для векторов  $x, y \in \mathbb{R}^n$  будет пониматься как поэлементное:  $x_i > y_i$ ,  $i = \overline{1, n}$ . Аналогично вводятся отношения  $x \geq y$ ,  $x < y$ ,  $x \leq y$ . Выражения вида  $x > a$ , где  $a$  – скаляр, следует понимать так же поэлементно:  $x_i > a$ ,  $i = \overline{1, n}$ . Кроме того используются обозначения  $\vec{1} = (1, \dots, 1)^T \in \mathbb{R}^n$  и  $\|x\| = \|x\|_1 = \sum_{i=1}^n |x_i|$ .

### 2.2.1. Общий вид моделей и его свойства.

Рассмотрим общий вид математической модели. Пусть  $x \in \mathbb{R}^n$  есть вектор переменных модели ( $n$  – их количество), а  $t \in \mathbb{R}$ ,  $0 \leq t \leq T$  – время. Общим видом математической модели будем называть уравнение (2.8) с начальными условиями (2.9)

$$\frac{dx}{dt} = f(t) + \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x) B_j \right) x, \quad (2.8)$$

$$x|_{t=0} = x_0, \quad (2.9)$$

на которые накладываются следующие условия:

У1) Функция  $f(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  непрерывна на  $(-\varepsilon_t, T + \varepsilon_t)$ , где  $\varepsilon_t$  есть некоторое положительное число, и ее компоненты неотрицательны (что соответствует ее интерпретации как притока индивидов извне популяции):

$$f(t) \geq 0. \quad (2.10)$$

У2) Функции  $g_j(t, x) : \mathbb{R} \oplus \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , задающие удельные скорости модельных процессов, определены и непрерывны вместе со своими частными производными по всем компонентам  $x$  на множестве

$$\Gamma = \{(t, x) : t \in (-\varepsilon_t, T + \varepsilon_t), x \in E, \|x\| \neq 0\}, \quad (2.11)$$

где  $E$  есть некоторое открытое множество в пространстве  $\mathbb{R}^n$ , содержащее в себе множество  $D = \{x : x \geq 0, \|x\| \neq 0\}$ , ограничены в некоторой проколотой открытой окрестности нуля  $U^0(0)$  при неотрицательных  $x$ :

$$g_j(t, x) \leq M \text{ при } x \in U_+^0 = (U^0(0) \cap \{x \geq 0\}), t \in [0, T], j = \overline{1, m} \quad (2.12)$$

и неотрицательны при неотрицательных аргументах:

$$g_j(t, x) \geq 0 \text{ при } x \geq 0, \|x\| \neq 0, t \in [0, T], j = \overline{1, m}. \quad (2.13)$$

У3) Квадратные матрицы  $B_j = \{b_{kl}^j\}_{k,l=1}^n$  обладают неотрицательными внедиагональными элементами (это соответствует предположению о том, что мгновенные скорости любых процессов, уменьшающих численность индивидов в какой-либо группе, должны быть пропорциональны численности этой группы):

$$b_{kl}^j \geq 0, \quad k, l = \overline{1, n}, k \neq l. \quad (2.14)$$

У4) Начальные данные  $x_0$  неотрицательны и нетривиальны:

$$x_0 \geq 0, \quad N_0 = \|x_0\| > 0. \quad (2.15)$$

У5) Для пар  $g_j(t, x)B_j$ ,  $j = \overline{1, m}$  выполняется одно из двух условий:

У5.1) либо функция  $g_j(t, x)$  глобально ограничена по  $x$  при неотрицательных аргументах (т.е. мгновенная скорость нелинейного процесса, определяемая выражением  $g_j B_j x$ , имеет темп нарастания не более линейного по  $x$ ):

$$g_j(t, x) \leq M_j^1(t) \text{ при } x \geq 0, \|x\| \neq 0, t \in [0, T], \quad (2.16)$$

где функция  $M_j^1(t)$  непрерывна на  $[0, T]$ ,

У5.2) либо все столбцовые суммы матрицы  $B_j$  неположительны (т.е.  $j$ -ый нелинейный процесс либо перемещает индивидов между группами, либо выводит их из модельной популяции):

$$\beta^j = B_j^T \vec{1} \leq 0. \quad (2.17)$$

Дальнейшее изложение будет опираться на теоремы 1-6 и лемму 1, сформулированные и доказанные в [74] и [75]:

**Теорема 1** ([74]). *Рассмотрим нормальную систему дифференциальных уравнений (2.18) с начальными условиями (2.19)*

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad (2.18)$$

$$x(t_0) = x_0. \quad (2.19)$$

Пусть правые части  $f(t, x)$  непрерывны на некотором открытом множестве  $\Gamma$  пространства переменных  $\{t, x\}$  и удовлетворяют условию Липшица по  $x$  на любом замкнутом ограниченном множестве, содержащемся в  $\Gamma$ . Тогда:

- 1) если  $x = \varphi(t)$  и  $x = \psi(t)$  – два решения задачи Коши (2.18)-(2.19), то они совпадают при всех  $t$ , при которых они одновременно определены;
- 2) для любых  $(t_0, x_0) \in \Gamma$  существует решение  $x = \varphi(t)$  системы уравнений (2.18), определенное в некоторой окрестности точки  $t_0$  и удовлетворяющее условию  $\varphi(t_0) = x_0$ .

**Теорема 2** ([74]). Пусть выполнены предположения теоремы 1. Тогда:

- A.1) Для любой точки  $(t_0, x_0) \in \Gamma$  существует непродолжаемое решение  $x = \varphi(t)$  системы уравнений (2.18), удовлетворяющее начальному условию  $\varphi(t_0) = x_0$ .
  - A.2) Если  $x = \varphi(t)$  – непродолжаемое решение, а  $x = \psi(t)$  – некоторое решение системы уравнений (2.18) с одинаковыми начальными значениями  $(t_0, x_0)$ , то  $x = \varphi(t)$  является продолжением решения  $x = \psi(t)$ .
  - A.3) Если  $x = \varphi(t)$  и  $x = \psi(t)$  – непродолжаемые решения системы уравнений (2.18) с одинаковыми начальными значениями  $(t_0, x_0)$ , то они определены на одном и том же интервале и совпадают на нем.
- Б) Пусть  $F$  – произвольное замкнутое ограниченное множество, содержащееся в открытом множестве  $\Gamma$ ,  $x = \varphi(t)$  – непродолжаемое решение, определенное при  $m_1 < t < m_2$ . Тогда существуют такие числа  $t_1$  и  $t_2$  ( $m_1 < t_1 < t_2 < m_2$ ), что при  $t < t_1$  и  $t > t_2$  точка  $(t, \varphi(t))$  лежит вне множества  $F$ .

**Теорема 3** ([74]). Рассмотрим нормальную систему дифференциальных уравнений, зависящих от параметра  $\mu$  (2.20)

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^n. \quad (2.20)$$

Пусть правые части  $f(t, x, \mu)$  непрерывны на некотором открытом множестве  $\tilde{\Gamma}$  пространства переменных  $\{t, x, \mu\}$  и удовлетворяют условию Липшица по  $x$  на любом замкнутом ограниченном множестве, содержащемся в  $\tilde{\Gamma}$ . Пусть  $(t_0, x_0, \mu_0)$  – произвольная точка множества  $\tilde{\Gamma}$  и  $x = \varphi(t, \mu)$  ( $\mu_0 - h < \mu < \mu_0 + h$ ) – семейство непродолжаемых решений системы уравнений (2.20), удовлетворяющих начальным условиям  $\varphi(t_0, \mu) = x_0$ . Пусть, далее,

при  $\mu = \mu_0$  решение  $x = \varphi(t, \mu_0)$  задано на интервале  $t_1 < t < t_2$  и  $[a, b]$  – произвольный отрезок, заключенный в интервале  $(t_1, t_2)$ .

Тогда функция  $\varphi(t, \mu)$  непрерывна по  $\mu$  в точке  $\mu = \mu_0$ , притом равномерно относительно  $t$  на отрезке  $[a, b]$ .

**Теорема 4 ([74]).** Пусть выполнены условия теоремы 3, и функции  $\frac{\partial f}{\partial x_j}(t, x, \mu)$ ,  $j = \overline{1, n}$  и  $\frac{\partial f}{\partial \mu}(t, x, \mu)$  непрерывны на  $\tilde{\Gamma}$ .

Тогда не только функция  $\varphi(t, \mu)$ , но и  $\frac{\partial \varphi}{\partial \mu}(t, \mu)$  непрерывна по  $\mu$  при тех же значениях  $t$  и  $\mu$ .

**Теорема 5 ([74]).** Рассмотрим нормальную систему дифференциальных уравнений (2.21)

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad x \in \mathbb{R}^n. \quad (2.21)$$

Пусть правые части  $f(t, x)$  непрерывны на некотором открытом множестве  $\Gamma$  пространства переменных  $\{t, x\}$  и удовлетворяют условию Липшица по  $x$  на любом замкнутом ограниченном множестве, содержащемся в  $\Gamma$ . Пусть  $(t_0, x_0)$  – произвольная точка множества  $\Gamma$  и  $x = \varphi(t, s, \xi)$  – семейство непродолжаемых решений системы уравнений (2.21), удовлетворяющих начальному условию  $\varphi(s, s, \xi) = \xi$ . Пусть, далее, при  $s = t_0$  и  $\xi = x_0$  решение  $x = \varphi(t, t_0, x_0)$  задано на интервале  $t_1 < t < t_2$  и  $[a, b]$  – произвольный отрезок, заключенный в интервале  $(t_1, t_2)$ .

Тогда функция  $\varphi(t, s, \xi)$  непрерывна по  $s$  и  $\xi$  в точке  $s = t_0$ ,  $\xi = x_0$ , притом равномерно относительно  $t$  на отрезке  $[a, b]$ .

**Теорема 6 ([74]).** Пусть выполнены условия теоремы 5, и функции  $\frac{\partial f}{\partial x_j}(t, x)$ ,  $j = \overline{1, n}$  непрерывны на  $\Gamma$ .

Тогда не только функция  $\varphi(t, s, \xi)$ , но и  $\frac{\partial \varphi}{\partial \xi_j}(t, s, \xi)$ ,  $j = \overline{1, n}$  непрерывны по  $s$  и  $\xi$  при тех же значениях  $(t, s, \xi)$ .

**Определение 1.** Функция  $f(t, x) : \mathbb{R} \oplus \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  обладает свойством положительности, если при каждом  $i = \overline{1, n}$

$$f_i(t, x_1, \dots, x_{i-1}, 0, x_{i+1}, \dots, x_n) \geq 0 \text{ при } x_j \geq 0, \quad j = 1, \dots, i-1, i+1, \dots, n.$$

**Лемма 1 ([75]).** Пусть правые части системы (2.18) обладают свойством положительности и непрерывны на некотором открытом множестве  $\Gamma$  пространства переменных  $\{t, x\}$ . Тогда каждому  $x_0 \geq 0$ ,  $(t_0, x_0) \in \Gamma$  соответствует по крайней мере одно неотрицательное решение системы (2.18), удовлетворяющее начальному условию (2.19).

Метод доказательства существования и единственности решения системы (2.8)-(2.9) на произвольном отрезке времени  $[0, T]$  состоит в рассмотрении некоторого замкнутого и ограниченного множества в пространстве перемен-

ных  $(t, x)$ , границами которого по  $t$  являются 0 и  $T$ , а по  $x$  – графики некоторых непрерывных функций, покомпонентно ограничивающих сверху и снизу решения (2.8)-(2.9) там, где эти решения существуют. В этом случае при помощи теоремы 2 делается вывод о том, что на  $[0, T]$  существует единственное решение системы (2.8)-(2.9), поскольку при  $t \in [0, T]$  решение точка  $(t, x(t))$  не может покинуть рассматриваемого замкнутого и ограниченного множества.

Рассмотрим систему (2.8)-(2.9). В силу непрерывности по  $t$  функций  $f$  (условие У1) и непрерывности  $g_j(t, x)$  на  $\Gamma$  (условие У2) правая часть (2.8)-(2.9) непрерывна на  $\Gamma$ . В силу непрерывной дифференцируемости  $g_j(t, x)$  по всем компонентам  $x$  на  $\Gamma$  правая часть (2.8)-(2.9) удовлетворяет условию Липшица по  $x$  на любом замкнутом ограниченном множестве  $K \subset \Gamma$ . Начальные значения  $(0, x_0)$  в силу неотрицательности и нетривиальности  $x_0$  (условие У4) лежат в  $\Gamma$ . Следовательно, для системы (2.8)-(2.9) выполняются условия теоремы 1, гарантирующей существование решения  $x(t)$  в некоторой малой окрестности точки  $t = 0$ . Теорема 2, имеющая те же условия, что и теорема 1, гарантирует возможность и единственность продолжения решения  $x(t)$  влево и вправо по  $t$  за границу любого ограниченного замкнутого ограниченного множества  $K \subset \Gamma$ , содержащего в себе начальные значения  $(0, x_0)$ .

Докажем свойство положительности (в смысле Определения 1) правых частей (2.8). Непосредственно из (2.8) для каждого  $i = \overline{1, n}$  при  $x = (\xi_1, \dots, \xi_{i-1}, 0, \xi_{i+1}, \dots, \xi_n)^T \geq 0, x \neq 0$  получаем

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= f_i(t) + \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x) \left[ \sum_{k=1}^n b_{ik}^j x_k \right] \right) = \\ &= f_i(t) + \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x) \left[ \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}}^n b_{ik}^j \xi_k \right] \right) \end{aligned}$$

Т.к. по условию У3 элементы  $b_{ik}^j \geq 0$  при  $i \neq k$ , то выражение в квадратных скобках неотрицательно. По условию У2 функции  $g_j(t, x)$  неотрицательны при

неотрицательных аргументах. Следовательно, все члены суммы по  $j$  неотрицательны, и в силу неотрицательности  $f_i(t)$  (условие У1) правые части (2.8) обладают свойством неотрицательности.

Тогда, согласно лемме 1, при неотрицательности начальных данных (условие У4) существует хотя бы одно неотрицательное решение системы (2.8), удовлетворяющее начальному условию (2.9). Однако, как уже было показано с помощью теоремы 2, решение (2.8)-(2.9) единственно. Следовательно, оно неотрицательно.

В силу неотрицательности решений  $x(t)$  удобным приемом для исследования их ограниченности является изучение поведения  $N(t) = \sum_{i=1}^n x_i(t) = (\vec{1}, x(t)) = \|x\|_1$ . Очевидно, что справедлива оценка

$$x_i(t) \leq N(t), \quad i = \overline{1, n}. \quad (2.22)$$

Дифференциальное уравнение, которому подчиняется  $N(t)$ , нетрудно получить из (2.8):

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= (\vec{1}, \frac{dx}{dt}) = (\vec{1}, f(t)) + (\vec{1}, \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x) B_j \right) x(t)) = \\ &= (\vec{1}, f(t)) + \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x(t)) B_j^T \right) \vec{1}, x(t) = \\ &= F(t) + \left( \sum_{j=1}^m g_j(t, x(t)) \beta^j, x(t) \right), \end{aligned} \quad (2.23)$$

где введено обозначение  $F(t) = (\vec{1}, f(t))$  и использовано обозначение  $\beta^j$  для столбцовых сумм матрицы  $B_j$  (введено в условии У5.2). Начальным условием для (2.23), как следует из определения  $N(t)$  и условия У4, является  $N(0) = N_0$ .

Разделим все пары вида  $g_j B_j$  на две группы согласно выполнению для них условий У5.1 или У5.2. Пусть для индексов  $j^1 = \overline{1, p}$  выполняется У5.1, а для  $j^2 = \overline{p+1, m}$  – У5.2. Тогда с учетом неотрицательности решений  $x(t)$  и функций  $g_j(t, x)$  на интервале существования решений слагаемые в (2.23)

можно оценить сверху как

$$\begin{aligned} \left( \sum_{j^1=1}^p g_{j^1}(t, x(t)) \beta^{j^1}, x(t) \right) &\leq \sum_{j^1=1}^p g_{j^1}(t, x(t)) \max \left( 0, \left[ \max_{k=\overline{1,p}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k \right] \right) N(t) \leq \\ &\leq \sum_{j^1=1}^p M_{j^1}^1(t) \max \left( 0, \left[ \max_{k=\overline{1,p}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k \right] \right) N(t) = \kappa(t) N(t), \end{aligned}$$

где функция  $\kappa(t) = \sum_{j^1=1}^p M_{j^1}^1(t) \max \left( 0, \left[ \max_{k=\overline{1,p}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k \right] \right)$  – непрерывна на  $[0, T]$  в силу У5.1, и

$$\left( \sum_{j^2=p+1}^m g_{j^2}(t, x(t)) \beta^{j^2}, x(t) \right) \leq 0$$

в силу условия У2 и неотрицательности функций  $g_j(t, x)$ . Следовательно, на интервале существования решения  $x(t)$  справедливо дифференциальное неравенство

$$\frac{dN(t)}{dt} \leq F(t) + \kappa(t)N(t). \quad (2.24)$$

Поскольку  $F(t) = (\vec{1}, f(t))$  и  $\kappa(t)$  непрерывны на  $[0, T]$ , то на всем  $[0, T]$  существует решение неавтономного линейного дифференциального уравнения (2.25) с начальными условиями (2.26) [76]:

$$\frac{dN_{\max}(t)}{dt} = F(t) + \kappa N_{\max}(t), \quad (2.25)$$

$$N_{\max}(0) = N_0. \quad (2.26)$$

Для тех точек отрезка  $[0, T]$ , в которых существует решение  $x(t)$  (а значит, и  $N(t)$ ), согласно простейшей теореме о скалярных дифференциальных неравенствах [75], примененной к неравенству (2.24) с присоединенными начальными условиями  $N(0) = N_0$ , имеем

$$N(t) \leq N_{\max}(t). \quad (2.27)$$

Так как решение (2.25)-(2.26)  $N_{\max}(t)$  по определению является непрерывной функцией  $t$ , то оно ограничено на замкнутом ограниченном одномерном множестве  $[0, T]$ . Таким образом, функция  $N_{\max}(t)$  ограничивает сверху решение  $x(t)$  на  $[0, T]$ .

Для исследования ограниченности  $N(t)$  снизу оценим правую часть (2.23) снизу (для тех  $t$ , где существует решение  $x(t)$ ). В силу неотрицательности  $x(t)$  и  $g_j(t, x)$  (условие У2) получаем дифференциальное неравенство:

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &\geq F(t) + \sum_{j=1}^m g_j(t, x(t)) \min\left(0, \left[\min_{k=\overline{1,m}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k\right]\right) N(t) = \\ &= F(t) + \left[\sum_{j=1}^m g_j(t, x(t))\right] M_\beta N(t), \end{aligned} \quad (2.28)$$

где  $M_\beta = \min\left(0, \left[\min_{k=\overline{1,m}, l=\overline{1,n}} \beta_l^k\right]\right) \leq 0$ . Согласно доказанному выше, при тех  $t \in [0, T]$ , для которых существует решение  $x(t)$ , точка  $(t, x(t))$  находится в ограниченной области  $K \subset \Gamma$  вида

$$K = \{(t, x) : t \in [0, T], 0 \leq x \leq N_{\max}(t), \|x\| \neq 0\}. \quad (2.29)$$

Множество  $K^* = K \setminus \{(t, x) : t \in [0, T], x \in U_+^0\}$  является замкнутым и ограниченным. Следовательно, непрерывные на  $\Gamma$  функции  $g_j(t, x)$  ограничены на  $K^*$ . Поскольку функции  $g_j(t, x)$  по условию У2 ограничены на  $\{(t, x) : t \in [0, T], x \in U_+^0\}$ , то они оказываются ограничены на всем  $K$  и существует такое число  $M_g > 0$ , что

$$g_j(t, x) \leq M_g \text{ при } (t, x) \in K, j = \overline{1, m}. \quad (2.30)$$

Это дает возможность оценить сумму по  $j$  в (2.28) (с учетом того, что  $M_\beta \leq 0$ ):

$$\frac{dN(t)}{dt} \geq F(t) + mM_g M_\beta N(t). \quad (2.31)$$

Таким образом, аналогично случаю с ограничением  $N(t)$  сверху, мы заключаем, что  $N(t)$  на интервале существования решения  $x(t)$  ограничена снизу

решением уравнения (2.32) с начальными условиями (2.33):

$$\frac{dN_{\min}(t)}{dt} = F(t) + mM_gM_\beta N_{\min}(t), \quad (2.32)$$

$$N_{\min}(0) = N_0. \quad (2.33)$$

В силу непрерывности  $F(t)$  на  $[0, T]$  решение линейной неавтономной задачи Коши (2.32)-(2.33) существует на всем  $[0, T]$  [76], причем в силу неотрицательности  $F(t)$  и положительности  $N_0$  (условие У4) его решение строго положительно  $N_{\min}(t) > 0$  (это следует из явной формулы для решения (2.32)-(2.33):  $N_{\min}(t) = N_0 \exp(\alpha t) + \int_0^t F(s) \exp(\alpha(t-s)) ds$ , где  $\alpha = mM_gM_\beta$ ). Поскольку решение  $N_{\min}(t)$  является непрерывной функцией, то на  $[0, T]$  оно достигает минимума, т.е. существует такое положительное число  $M_{\min}$ , что

$$0 < M_{\min} \leq N_{\min}(t), \quad t \in [0, T]. \quad (2.34)$$

Поскольку  $N_{\min}(0) = N_0$ , то  $M_{\min} \leq N_0$ .

Итак, доказано, что при тех  $t \in [0, T]$ , где решение  $x(t)$  существует, оно покомпонентно ограничено сверху непрерывной функцией  $N_{\max}(t)$ , неотрицательно (т.е. ограничено снизу нулем) и  $N(t) = \|x(t)\|$  ограничена снизу числом  $M_{\min}$ ,  $N_0 \geq M_{\min} > 0$ . Рассмотрим замкнутое ограниченное множество  $K_M \subset K \subset \Gamma$ :

$$K_M = \{(t, x) : t \in [0, T], 0 \leq x \leq N_{\max}(t), \|x\| \geq M_{\min}\}. \quad (2.35)$$

Начальные значения системы (2.8)-(2.9), очевидно, принадлежат  $K_M$ . Следовательно, согласно теореме 2, решение  $x(t)$  может быть продлено влево и вправо за  $K_M$ . Однако мы доказали, что при тех  $t \in [0, T]$ , при которых существует решение  $x(t)$ , точка  $(t, x(t))$  принадлежит  $K_M$ . Это означает, что единственным способом продления решения вправо от  $t = 0$  за границу  $K_M$  является продление за  $t = T$ , откуда следует существование и единственность решения  $x(t)$  на всем отрезке  $[0, T]$  и выполнение для него всех вышедоказанных свойств.

Этот результат можно окончательно сформулировать в виде следующей теоремы:

**Теорема 7.** Пусть для уравнения (2.8) с начальными условиями (2.9) выполнены условия У1-У5 для некоторого  $T > 0$ . Тогда:

- На  $t \in [0, T]$  существует единственное решение (2.8)  $x(t)$ , удовлетворяющее начальным условиям (2.9).
- Решение  $x(t)$  неотрицательно на  $[0, T]$ .
- Компоненты решения  $x(t)$  и величина  $N(t) = \sum_{i=1}^n x_i(t)$  ограничены сверху решением уравнения (2.25)  $N_{\max}(t)$ , удовлетворяющему начальному условию (2.26).
- $N(t)$  ограничена снизу решением уравнения (2.32)  $N_{\min}(t)$ , удовлетворяющему начальному условию (2.33), причем  $N_{\min}(t) > 0$ ,  $t \in [0, T]$ .

**Замечание 1.** Если условия теоремы 7 выполнены для любого  $T > 0$ , то результаты сохраняют силу при  $t \in [0, +\infty)$ .

**Следствие 1.** Если правые части (2.8) зависят от дополнительного параметра  $\mu$ , непрерывны по совокупности  $t$ ,  $x$  и  $\mu$  в некоторой открытой области  $\tilde{\Gamma} = \Gamma \oplus M$  ( $(t, x) \in \Gamma$ ,  $\mu \in M$ ) и удовлетворяют условиям У1-У5 для любого  $\mu \in M$ , то для каждого  $\mu \in M$  справедливы результаты теоремы 7 и на отрезке  $t \in [0, T]$  имеет место непрерывная и равномерная по  $t$  зависимость решения (2.8)-(2.9)  $x(t, \mu)$  от параметра  $\mu$ .

Доказательство следствия 1 следует из теоремы 7, вышеприведенного доказательства выполнения условий Липшица для правой части (2.8) и теоремы 3 о непрерывной зависимости решения ОДУ от параметра.

**Следствие 2.** В условиях теоремы 7 на  $t \in [0, T]$  имеет место непрерывная зависимость решения (2.8)-(2.9) от начальных данных  $x_0$ .

Доказательство следствия 2 следует из теоремы 7, вышеприведенного доказательства выполнения условий Липшица для правой части (2.8) и теоремы 5 о непрерывной зависимости решения ОДУ от начальных условий.

**Следствие 3.** Если в дополнение к условиям следствия 1 потребовать непрерывную дифференцируемость правых частей (2.8) по параметру  $\mu$ , то имеет место непрерывная дифференцируемость решения (2.8)-(2.9)  $x(t, \mu)$  по параметру  $\mu$  при  $t \in [0, T]$ ,  $\mu \in M$ .

Доказательство следствия 3 следует из теоремы 7, непрерывной дифференцируемости правых частей (2.8) по компонентам  $x$  (в силу непрерывной дифференцируемости  $g_j(t, x)$  по компонентам  $x$  (условие У2)) и теоремы 4 о дифференцируемости по параметру.

**Следствие 4.** *В условиях теоремы 7 имеет место непрерывная дифференцируемость решения (2.8)-(2.9)  $x(t)$  по начальным данным  $x_0$ .*

Доказательство следствия 4 следует из теоремы 7, непрерывной дифференцируемости правых частей (2.8) по компонентам  $x$  (в силу непрерывной дифференцируемости  $g_j(t, x)$  по компонентам  $x$  (условие У2)) и теоремы 6 о дифференцируемости по начальным данным.

**Замечание 2.** Доказанная теорема и следствия из нее могут быть легко обобщены на случай моделей, задаваемых системами обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (с конечным количеством постоянных запаздываний). Для этого достаточно применить метод интервалов, позволяющий свести систему дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на  $[0, +\infty)$  к последовательности неавтономных систем обыкновенных дифференциальных уравнений на конечных отрезках, связанных условиями сшивки решений, и на каждом из отрезков использовать теорему 7 и следствия 1-4.

### 2.2.2. Свойства базовой модели

Покажем, что модель (2.1)-(2.6) удовлетворяет условиям теоремы 7 и следствий 1-4. В начале для простоты изложения предположим, что функции  $f_i(t, \dots)$ ,  $i = S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T$  не зависят от переменных модели. Тогда уравнения (2.1)-(2.6), обозначив вектор переменных как  $X = (S, L, T_n^U, T_i^U, T_n^T, T_i^T)^T$ , можно записать в матричной форме (2.36)-(2.38) (уравнения вынесены на стр. 82). Потребуем, чтобы функция  $F(t)$  из (2.36), задающая притоки в группы модели, удовлетворяла требованиям, сформулированным в условии У1 раздела 2.2.1 (неотрицательность и непрерывность). Для того, чтобы функции

$$\frac{dX}{dt} = F(t) + AX + \lambda(t, X)BX \quad (2.36)$$

$$A = \begin{pmatrix} -(\mu + e) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\delta + \mu + e) & \gamma_L & 0 & \gamma_{L0} & 0 \\ 0 & \delta & -(\varphi_n + \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU} + e_{nU}) & \gamma_n & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_i & -(\varphi_i + \gamma_n + \mu_{iU} + e_{iU}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \varphi_n & 0 & -(\gamma_{L0} + \delta_{i0} + \mu_{nT} + e_{nT}) & \gamma_{n0} \\ 0 & 0 & 0 & \varphi_i & \delta_{i0} & -(\gamma_{n0} + \mu_{iT} + e_{iT}) \end{pmatrix} \quad (2.37)$$

$$F(t) = \begin{pmatrix} f_S(t) \\ f_L(t) \\ f_{nU}(t) \\ f_{iU}(t) \\ f_{nT}(t) \\ f_{iT}(t) \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 - p & -p & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p & p & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (2.38)$$

$\lambda(t, X)$ , определяющие силу инфекции, удовлетворяли условию У2, необходимо подобрать подходящую область  $E$ . В данной работе рассматриваются функции  $\lambda(t, X)$ , являющиеся линейными комбинациями элементов  $X$  и членов вида  $X_i/N = X_i/(\sum_{j=1}^6 X_j)$ . Для них в качестве области  $E$  можно выбрать

$$E = \left\{ X : \left( \sum_{j=1}^6 X_j \right) > 0 \right\}.$$

Для таких функций  $\lambda(t, X)$  и областей  $E$  выполнение условия У2 очевидно. Матрицы  $A$  и  $B$  при неотрицательных значениях всех коэффициентов модели (2.1)-(2.6), очевидно, удовлетворяют условию У3. Слагаемое  $AX$  в (2.36) формально дополним до  $1 \cdot AX$ . Тогда для него выполнено условие У5.1, где в качестве  $g(t, x)$  рассматривается единичная константа<sup>3</sup>. Слагаемое  $\lambda(t, X)BX$  удовлетворяет условию У5.2, поскольку все столбцовые суммы матрицы  $B$  равны нулю. Таким образом, введя естественное требование неотрицательности и нетривиальности начальных данных для модели (2.1)-(2.6), мы можем заключить, что она полностью удовлетворяет всем необходимым требованиям и для нее справедливы теорема 7 и следствия 2 и 4 о существовании решения и его базовых свойствах (единственность, неотрицательность, ограниченность), а также о его дифференцируемости по начальным данным.

Назовем параметрами модели элементы матриц  $A$  и  $B$  и вектора  $F$ , если он не зависит от  $t$ , а также дополнительные параметры, от которых зависит функция  $\lambda(t, X)$ . Потребуем, чтобы функция  $\lambda$  непрерывно зависела от параметров модели (либо была непрерывно дифференцируема по ним). Тогда из рассмотрения уравнений (2.1)-(2.6) можно заключить, что их правые части непрерывно зависят от всех параметров модели (либо дифференцируемы по ним). Следовательно, для модели (2.1)-(2.6) применимо следствие 1 о непрерывной зависимости решения от параметров (либо следствие 3 о дифферен-

---

<sup>3</sup>В данном случае для  $1 \cdot AX$  в силу вида матрицы  $A$  выполняется и условие У5.2, но в более общем случае линейная часть математической модели удовлетворяет только условию У5.1.

цируемости по параметрам).

Теперь вернемся к сделанному выше упрощающему выкладки предположению о независимости функций  $f_i$  от переменных модели. В данной работе будут использоваться функции  $f_i$  вида  $f_i(t, x) = \tilde{f}_i(t) + (a_i, x)$ , где  $a_i$  – некоторые постоянные векторы с неотрицательными элементами. Нетрудно видеть, что в этом случае рассмотрение сводится к предыдущему случаю с добавлением к элементам матрицы  $A$  элементов векторов  $a_i$ . Поскольку элементы  $a_i$  неотрицательны, это не нарушит свойства положительности матрицы  $A$  (т.е. условия У3). Следовательно, все сделанные ранее утверждения остаются в силе.

## Выводы

В разделе 2.1 главы 2 на основе современных представлений о патогенезе туберкулеза и идей, предложенных С.Е. Борисовым и А.А. Романюхой, построены уравнения адаптированной базовой математической модели распространения и контроля туберкулеза, а также обсуждены наиболее распространенные модификации члена математической модели, определяющего скорость передачи инфекции.

В разделе 2.2.1 разработан математический аппарат для анализа базовых свойств класса систем нелинейных неавтономных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающего в себя большое количество математических моделей, используемых в математической эпидемиологии<sup>4</sup>. Полученные результаты могут быть легко обобщены на модели, формулируемые в обыкновенных дифференциальных уравнениях с запаздывающим аргументом (в случае конечного числа постоянных запаздываний), которые часто используются в приложениях математической иммунологии.

При достаточно общих предположениях, соответствующих естественным

---

<sup>4</sup>Наиболее многочисленный класс эпидемиологических моделей, к которым данный аппарат неприменим – это модели с непрерывным спектром параметров индивидов (например, возраста), формулируемые в уравнениях в частных производных.

требованиям к математическим моделям в эпидемиологии и иммунологии, а также общепринятым приемам построения математических моделей в этих дисциплинах, доказаны следующие свойства:

- а) существование и единственность решения модели,
- б) неотрицательность решения,
- в) ограниченность решения модели сверху решением некоторого явно заданного линейного неавтономного одномерного дифференциального уравнения,
- г) ограниченность нормы решения модели снизу решением некоторого явно заданного линейного неавтономного одномерного дифференциального уравнения,
- д) непрерывная зависимость решения от начальных данных и параметров модели (либо дифференцируемость по ним).

Утверждения а) и д) доказывают корректность постановки задачи о поиске решения и оценке параметров соответствующей математической модели, а утверждения б), в) и г) подтверждают соответствие решений модели ограничениям, следующим из их физического смысла.

В разделе 2.2.2 разработанный математический аппарат применен к адаптированной базовой модели (2.1)-(2.6). Помимо доказательства вышеприведенных свойств для модели (2.1)-(2.6) этот раздел может служить в качестве иллюстрации методов приведения реальных математических моделей к общему виду, исследуемому в разделе 2.2.1.

## Глава 3

# Анализ данных по России

Математическая модель, сформулированная в виде одних лишь уравнений и не снабженная методом настройки на реальные данные, не может эффективно применяться для прогнозирования развития ситуации по туберкулезу на какой-либо конкретной территории или в конкретной популяции. И, тем более, она не может использоваться для оценки тех характеристик процесса распространения туберкулеза, которые недоступны прямому измерению. Однако оценка этих характеристик является необходимым этапом при планировании (и оптимизации) противотуберкулезных мероприятий.

В этой главе будет проведен анализ имеющихся данных по регионам европейской части Российской Федерации, рассмотрены необходимые модификации математической модели и проведена оценка наиболее значимых параметров.

### 3.1. Характер реальных данных

Настоящая работа опирается на реальные данные, систематически собираемые в системе противотуберкулезных учреждений России<sup>1</sup>. Основной формой отчетности областных противотуберкулезных диспансеров перед головной организацией – НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова – является так называемая “Форма 33”, не менявшаяся на протяжении нескольких десятилетий. Она представляет собой отчет о результатах мероприятий по выявлению и лечению больных, а также дает информацию о численности учетных групп (в них включаются прежде всего больные туберкулезом). Существенная особенность этих данных состоит в том, что они описывают только деятельность самих противотуберкулезных учреждений и ситуацию в

---

<sup>1</sup>Данные любезно предоставлены НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова.

их “зоне видимости”<sup>2</sup>, но не ситуацию в популяции в целом. Полному описанию мешают два основных фактора:

- Выявленная заболеваемость заведомо существенно меньше полной. Если бы мероприятия по выявлению больных имели абсолютную эффективность и малую задержку, то все больные выявлялись бы вскоре после развития заболевания, выявленная заболеваемость была бы равна полной, и все процессы прогрессирования заболевания или излечения происходили бы в “зоне видимости” противотуберкулезных учреждений. Однако, согласно статистическим данным, в России производится заметное количество посмертных диагностирований туберкулеза и обнаруживается заметное количество индивидов с остаточными изменениями в легких после спонтанного самоизлечения от туберкулеза. Это означает, что определенное количество больных туберкулезом не выявляется противотуберкулезными учреждениями.
- Невозможно корректное измерение распространенности и силы инфекции (т.е. количества носителей латентной инфекции в популяции и темпа появления новых носителей латентной инфекции). Единственным распространенным и доступным тестом на инфицированность МБТ является кожная туберкулиновая проба (проба Манту). Однако вакцина БЦЖ, являющаяся живой культурой *M. bovis* ослабленного штамма, как правило вызывает такую же реакцию на туберкулин, что и инфекция МБТ природных штаммов. Поэтому проба Манту в подавляющем большинстве случаев не позволяет различить носителя латентной инфекции природного штамма и вакцинированного индивида. Поскольку большая часть населения России вакцинирована БЦЖ в младенческом возрасте, мероприятия по оценке распространенности и силы

---

<sup>2</sup>Отслеживаются преимущественно больные всех возрастов и инфицированные дети и подростки.

туберкулезной инфекции среди взрослых в России не проводятся.

Кроме данных по Форме 33 НИИ Фтизиопульмонологии была предоставлена индивидуализированная (“полицевая”) база данных по выявлению больных. Она дает подробные данные о состоянии здоровья, социальном статусе, методах выявления и прочих характеристиках больных в момент выявления. Однако она всего лишь углубляет информацию, предоставляемую Формой 33, но не имеет большей “зоны видимости”.

Отметим, что имеющиеся у нас данные по ситуации по туберкулезу в России кардинально отличаются по своему характеру от использованных в известных исследованиях таких авторов как Г. Ваалер, Э. Винники и П. Файн. Ваалер использовал данные масштабного и дорогостоящего продольно-поперечного исследования, полностью описывающего ситуацию по туберкулезу в индийском городе Мандапалле и его окрестностях на протяжении пяти лет [24] (с стратификацией по возрастам). В работах Винники и Файна использовались данные по заболеваемости туберкулезом (с стратификацией по возрастам) за 1953-1988 годы и силе инфекции за 1880-1988 годы в Англии и Уэльсе. При этом считалось, что зарегистрированная заболеваемость равна полной, а информация о силе инфекции на столь длительном интервале позволяла вычислить текущую распространенность инфекции по возрастным когортам.

Нетрудно видеть, что из-за отсутствия данных по силе инфекции в России невозможно прямое применение ранее предложенных методик оценки параметров процесса распространения туберкулеза к российским данным. Более того, данные Формы 33 имеют лишь грубую возрастную стратификацию (дети и взрослые), а индивидуализированная база данных, предоставляющая информацию в том числе и о возрасте больного, создана лишь для нескольких регионов России и охватывает период с 1997 по 2005 годы.

## 3.2. Подмодель инфицирования

Прежде чем приступить к описанию первичного анализа данных следует сказать о модификациях вида зависимости силы инфекции  $\lambda(t, S, \dots, T_i^T)$  от переменных модели. Как было сказано в конце раздела 2.1, классическими подходами к моделированию передачи инфекции являются “модель полного перемешивания” ( $\lambda = \beta_g T_i^{eff}$ , каждый инфекционный больной имеет равную вероятность контакта с любым индивидом в популяции) и “модель прямого взаимодействия” ( $\lambda = \beta_l T_i^{eff} / N$ , каждый инфекционный больной инфицирует ровно  $\beta_l$  индивидов за единицу времени). В этих выражениях  $T_i^{eff}$  означает эффективное количество инфекционных больных в популяции, а  $N$  – численность моделируемой популяции.

Одной из главных особенностей базовой модели, сформулированных еще до проведения анализа данных, была следующая зависимость эффективного количества бактериовыделителей  $T_i^{eff}$  от переменных модели:

$$T_i^{eff} = T_i^U + kT_i^T, \quad (3.1)$$

где  $k = 0,1$  – понижающий коэффициент, отражающий тот факт, что больные, выявленные как инфекционные, при эффективном лечении прекращают бактериовыделение в течение нескольких недель или месяцев, но при этом продолжают числиться как бактериовыделители в среднем порядка года. При первой попытке анализа данных по областям России использовалось представление (3.1) и “модель полного перемешивания”. Однако такой подход приводил к нефизичным значениям оценок популяционного уровня инфицированности, определяемого в первую очередь подмоделью инфицирования. Проведенный анализ показал, что одной из причин этого были значительно различающиеся размеры моделируемых популяций (взрослого населения какой-либо из областей РФ), что приводило к нефизичным различиям в эпидемиологической опасности каждого отдельного бактериовыделителя. Поэтому было решено

модифицировать подмодель инфицирования.

“Модель прямого взаимодействия” лишена зависимости от размера модельной популяции, но при этом она не позволяет в явном виде учитывать различия в плотностях населения, влияющие на скорость распространения инфекции. Поэтому нами было предложено [1] использовать зависимость вида

$$\lambda(t, S, \dots, T_i^U) = \beta \rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T), \quad (3.2)$$

где  $\rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T)$  есть эффективная пространственная плотность бактериовыделителей. Как будет показано далее, такая зависимость есть линейная комбинация “модели полного перемешивания” и “модели прямого взаимодействия”.

Оценка  $\rho_{eff}(T_i^U + kT_i^T)$  производилась следующим образом. Предполагалось, что в каждой из рассматриваемых популяций население разделено на городское и сельское, и из статистических данных известна доля городского населения  $f_t$ . Кроме того предполагалось, что бактериовыделители распределены между селом и городом пропорционально численности населения<sup>3</sup>. Пространственная плотность бактериовыделителей, проживающих в городе, принималась пропорциональной средней плотности городского населения  $\rho^{гор}$ , оцененной по данным для города Смоленска на 1 января 2001 г. (1975 чел/км<sup>2</sup>):

$$\rho_{eff}^{гор}(T_i^U + kT_i^T) = \rho^{гор} \frac{T_i^U + kT_i^T}{N}. \quad (3.3)$$

Пространственная плотность бактериовыделителей, проживающих в сельской местности, считалась пропорциональной плотности сельского населения на данной территории, вычисляемой при помощи  $S^{обл}$  – площади области, на которой расселена рассматриваемая популяция (площадью, занимаемой городами, при этом пренебрегаем, поскольку она много меньше полной площади

---

<sup>3</sup>Вообще говоря, можно было бы строить более детализированные модели, по отдельности рассматривающие городское и сельское население и использующие какие-либо законы эпидемиологических контактов между ними. Но имеющиеся статистические данные в большинстве случаев не позволяют обоснованно строить столь подробные модели.

рассматриваемых далее областей РФ):

$$\rho_{eff}^{сел}(T_i^U + kT_i^T) = \frac{(1 - f_t)N}{S^{обл}} \cdot \frac{T_i^U + kT_i^T}{N} = \frac{(1 - f_t)(T_i^U + kT_i^T)}{S^{обл}}. \quad (3.4)$$

Усредняя эффективную плотность бактерийвыделителей с учетом долей городского и сельского населения, окончательно получаем:

$$\begin{aligned} \lambda(t, S, \dots, T_i^T) &= \beta \left( f_t \rho_{eff}^{гор} + (1 - f_t) \rho_{eff}^{сел} \right) = \\ &= \beta \left( \frac{f_t \rho^{гор}}{N} + \frac{(1 - f_t)^2}{S^{обл}} \right) (T_i^U + kT_i^T), \end{aligned} \quad (3.5)$$

где  $N$  означает полную численность населения. Из этого выражения видно, что при фиксированных  $f_t$  и  $S^{обл}$  предложенный вид зависимости силы инфекции  $\lambda$  от переменных модели действительно является линейной комбинацией двух классических подходов.

В результате применения представления (3.5) удалось привести первичные оценки уровня инфицированности в область физических значений. Поэтому именно такой подход будет использоваться при дальнейшем применении модели (2.1)-(2.6).

### 3.3. Первичный анализ данных

При первичной настройке адаптированной базовой модели (2.1)-(2.6) (описано также в [1, 2]) использовались данные отчетности по Форме 33 для 21 области европейской части РФ за 1999-2001 гг. (названия этих областей приведены на рис. 3.1). Выбранные области достаточно близки по социоэкономическим и эпидемиологическим показателям. Также использовались официальные статистические данные Росстата [79] и ряд экспертных оценок, опирающихся на выборочные исследования [73, 77, 78]. Население каждой из областей рассматривалось как отдельная популяция, связанная с другими популяциями миграционными потоками, оцениваемыми из статистических данных.

Выбор сходных областей позволил предположить равенство в них многих параметров модели, зависящих в основном от генетических и социальноэкономических факторов (прежде всего это параметры невыявленных больных, скорости развития заболевания и некоторые параметры передачи инфекции).

Метод первичной настройки модели состоял в оценке параметров некоторой квазистационарной ситуации, описываемой данными за один год (в качестве опорного был выбран 2000 год, поскольку он принадлежит к периоду относительной стабильности статистических данных). Однако в силу заметной зашумленности временных рядов данных было принято решение использовать данные, осредненные за 3 “смежных” года (1999-2001). Кроме того эпизодически использовались оценки динамики статистических величин в лице производной прямой наилучшего квадратичного приближения к данным за 1999-2001 годы.

В силу того, что подавляющая часть населения России была вакцинирована БЦЖ в младенческом возрасте, основные эпидемиологические процессы, связанные с развитием болезни и передачей инфекции, происходят в взрослых возрастных группах. Поэтому настройка модели производилась на данные по взрослой части населения соответствующей области.

### **3.3.1. Оценка параметров базовой модели**

Информация, содержащаяся в Форме 33, позволяет описать все процессы, связанные с группами выявленных больных  $T_n^T$  и  $T_i^T$  модели (2.1)-(2.6). Отметим, что в Форме 33 отражаются процессы среди “гражданского” населения, а поэтому часть населения, находящаяся в местах лишения свободы и в системе МО и МВД РФ, рассматривается как внешняя по отношению к моделируемой популяции. Демографическая информация из [79] использовалась для оценки таких величин как общая численность модельной популяции, скорость притока молодежи, среднепопуляционная смертность, миграционные притоки, доля

городского населения и т.п. Поскольку детальное описание предложенного метода усвоения эпидемиологических данных Формы 33 весьма громоздко, оно вынесено в Приложение А.

Свойства невыявленных больных, по определению находящихся вне “зоны видимости” противотуберкулезных учреждений, были оценены при помощи экспертных оценок и литературных данных [73, 78]. Базовыми оценками были средние времена пребывания в группах  $T_n^U$  и  $T_i^U$ . Они были оценены как

$$\tau_{nU} = \tau_{iU} = 1 \text{ год.} \quad (3.6)$$

Далее, согласно распространенным историческим оценкам, нелеченные тяжелые формы туберкулеза органов дыхания (грубо ассоциируемые с группой  $T_i^U$ ) приводят к смертности около 50%. Из этого были оценены константа скорости спонтанного прекращения бактериовыделения  $\gamma_n$  и смертность  $\mu_{iU}$ :

$$\gamma_n = \mu_{iU} = \frac{0,5}{\tau_{iU}} = 0,5 \text{ 1/год.} \quad (3.7)$$

Смертность в группе  $T_n^U$ , обозначаемая через  $\mu_{nU}$ , принималась равной  $\mu_{nT}$  – смертности в группе лечимых больных  $T_n^T$ , так как туберкулезная болезнь на ранних или затихающих стадиях вызывает лишь незначительное повышение риска смерти, а повышение этого риска для групп  $T_n^U$  и  $T_n^T$  по сравнению со среднепопуляционным можно объяснить образом жизни и сопутствующими заболеваниями у тех слоев населения, которые наиболее подвержены туберкулезу.

Константы скорости прогрессирования заболевания к БК+ стадиям  $\delta_i$  и спонтанного самоизлечения  $\gamma_L$  оценивались на основе критерия соответствия среднего времени течения нелеченной болезни (от возникновения до смерти или спонтанного самоизлечения) при отсутствии миграционных явлений и процессов выявления больных. В этом случае уравнения (2.3)-(2.4) редуциру-

ются до простейшей линейной системы

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1/\tau_{nU} & \gamma_n \\ \delta_i & -1/\tau_{iU} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}. \quad (3.8)$$

Решая ее с начальным условием  $(T_n^U, T_i^U)|_{t=0} = (1, 0)$  нетрудно оценить среднюю длительность болезни. По результатам исследования полученной зависимости средней длительности болезни от  $\delta_i$  с учетом соотношения  $1/\tau_{nT} = \gamma_L + \delta_i + \mu_{nU}$  и предполагаемой длительности болезни 2-3 года было выбрано следующее правило для определения  $\delta_i$  и  $\gamma_L$ :

$$\delta_i = 0,85 \cdot \left( \frac{1}{\tau_{nU}} - \mu_{nU} \right), \quad (3.9)$$

$$\gamma_L = 0,15 \cdot \left( \frac{1}{\tau_{nU}} - \mu_{nU} \right). \quad (3.10)$$

Константы скорости миграционных оттоков  $e_{nU}$  и  $e_{iU}$ , в условиях России моделирующие преимущественно перемещение в места лишения свободы, и, следовательно, определяемые образом жизни больных, были выбраны равными константам  $e_{nT}$  и  $e_{iT}$ , оцененным в Приложении А.

Скорости миграционных притоков больных  $f_{nU}$  и  $f_{iU}$  оценивались с использованием следующих предположений:

- количество мигрантов из других стран и территорий РФ, больных туберкулезом, пренебрежимо мало (мы предположили, что больные слишком слабы, чтобы менять место жительства);
- среди больных, покидающих места лишения свободы, 25% избегают постановки на учет в “гражданских” противотуберкулезных учреждениях.

В результате этого притоки больных в группы  $T_n^U$  и  $T_i^U$  могут быть оценены через притоки в  $T_n^T$  и  $T_i^T$ , которые были оценены в Приложении А:

$$f_{nU} = \frac{0,25}{1 - 0,25} f_{nT} = \frac{1}{3} f_{nT}, \quad f_{iU} = \frac{1}{3} f_{iT}. \quad (3.11)$$

Оценка параметров неинфицированных индивидов и носителей латентной инфекции (групп  $S$  и  $L$ ), описывающих “туберкулезные” процессы в этих группах, намного менее надежна, поскольку не существует достаточно широкого опыта по непосредственному наблюдению за процессами такого рода. С другой стороны, в силу малочисленности групп больных<sup>4</sup> демографические данные для всей популяции в целом можно прямо переносить на группы  $S$  и  $L$ .

К параметрам, описывающим “туберкулезные” процессы в группах  $S$  и  $L$ , относятся прежде всего коэффициент контагиозности  $\beta$  (являющийся составной частью определения силы инфекции  $\lambda$  (см. (3.5))), вероятность быстрого прогрессирования болезни  $p$  и константа скорости эндогенной активации туберкулеза  $\delta$ . Две последних величины были грубо оценены из литературных данных. В работах К.Стибло [78] (опирающихся на данные по Голландии второй половины XX века) было установлено эмпирическое правило “5% риска развития заболевания в первый год после инфицирования и 5% за всю оставшуюся жизнь”. Поэтому для  $p$  была выбрана оценка

$$p = 0.05. \quad (3.12)$$

Отметим, что в более поздних работах других исследователей аналогичная величина имела более высокие значения (к примеру, 5-10% в работах Блоуэр с соавторами и до 14% для мужчин европейского этноса в Англии и Уэльсе в работах Винники и Файна).

Константа скорости эндогенной активации  $\delta$  была так же грубо оценена из средней ожидаемой продолжительности жизни человека после инфицирования. В условиях России за средний возраст инфицирования МБТ можно принять 30 лет, а за среднюю продолжительность жизни – 65 лет. Отсюда

$$\delta = \frac{0,05}{65 - 30} = 0,00143 \text{ 1/год}. \quad (3.13)$$

---

<sup>4</sup>В сумме они составляют порядка нескольких десятых долей процента от полной численности населения.

Приравнивание риска эндогенной активации и полного риска заболевания туберкулезом по голландским данным представляется оправданным, поскольку данные по Голландии характеризовались весьма низкой силой инфекции, что минимизировало вклад суперинфекции в развитие туберкулеза у носителей латентной инфекции.

Для оценки параметра контагиозности  $\beta$ , который, очевидно, зависит не только от свойств МБТ и свойств организма носителя, но и от структуры контактов населения, носят еще менее универсальный характер, чем оценки  $\rho$  и  $\delta$ . В различных исследованиях (включая работы Стибло [78]) для населения различных регионов Европы и Северной Америки были получены эмпирические правила “один инфекционный больной за время своей болезни инфицирует 10-20 человек”. Как в силу вышесказанного, так и в силу того, что эти исследования зачастую изучали только обнаруженных “контактов” инфекционного больного, эти оценки следует воспринимать лишь по порядку величины.

В рамках данного исследования была сделана попытка оценки  $\beta$  (одновременно с параметром  $\delta_i$ ) на основе дополнительных предположений о стационарности ситуации по туберкулезу (описано в следующем разделе). Однако такой подход приводил к нефизичным результатам и поэтому было решено ограничиться фиксированной оценкой

$$\beta = 0,016 \text{ км}^2/\text{год}, \quad (3.14)$$

вполне соответствующей вышеприведенной оценке из литературных источников. Заметим, что при наличии статистических данных о популяционном уровне инфицированности (т.е. численностях  $S$  и  $L$ ) была бы возможна прямая оценка  $\beta$ .

“Демографические” параметры, связанные с группами  $S$  и  $L$ , оценивались преимущественно на основании данных Росстата [79]. Суммарная числен-

ность этих групп ( $N_{SL}$ ) вычислялась как<sup>5</sup>

$$N = (1 - [\text{Доля детского населения}]) \cdot [\text{Население}], \quad (3.15)$$

$$N_{SL} = N - T_n^U - T_i^U - T_n^T - T_i^T. \quad (3.16)$$

Смертность в группах  $S$  и  $L$  была принята равной среднепопуляционной, поскольку вклад туберкулеза в общую смертность в России пренебрежимо мал (порядка 1%). Для вычисления модельного значения  $\mu$  была сделана поправка на кумулятивную детскую смертность  $MC = 2\%$ <sup>6</sup>, означающую, что только 2% из родившихся детей не доживают до 15 лет:

$$\mu_{\text{stat}} = 0,001 \cdot [\text{Умерло на 1000 населения}]/N, \quad (3.17)$$

$$\mu = \frac{\mu_{\text{stat}} - [\text{Доля детского населения}]MC/15}{1 - [\text{Доля детского населения}]}. \quad (3.18)$$

Полный приток молодежи в группы  $S$  и  $L$  оценивался по данным рождаемости за 1985 год с учетом кумулятивной детской смертности  $MC$ :

$$f_{\text{мол}} = [\text{Население в 1985 г., тыс}] \cdot [\text{Родилось на 1000 населения в 1985 г.}] (1 - MC). \quad (3.19)$$

Полный миграционный приток вычислялся как

$$f_{\text{мигр}} = [\text{Население}] \cdot 0,0001 [\text{Миграц-ый прирост на 10000}] (1 - A_m), \quad (3.20)$$

где  $A_m$  означает долю взрослых среди мигрантов, оцениваемую в 80%, а миграционный прирост положителен для всех рассматриваемых областей.

Оценка константы скорости миграционного оттока  $e$  базируется на интерпретации этого оттока как “миграции” в места лишения свободы. Полные статистические данные по количеству арестованных недоступны, однако в интервью РИА “Новости” 10 марта 2006 г. председатель Верховного суда РФ

<sup>5</sup>Здесь и далее выражения вида  $[Abv]$  означает поле справочника [79], озаглавленное “Абв”.

<sup>6</sup>Согласно [79], кумулятивная младенческая смертность (т.е. доля детей, родившихся живыми и умерших в возрасте до 1 года) в рассматриваемых областях составляет порядка 1-1.5%. По данным интернет-издания Демоскоп (электронная версия бюллетеня “Население и общество”, №135-136 от 17-30 ноября 2003 г.), кумулятивная смертность в возрастной группе 1-14 лет в Центральном федеральном округе в 2002 году составляла 0.58%.

В.М. Лебедев сообщил, что в 2005 году в России было арестовано около 260 тысяч человек, из них 16764 несовершеннолетних, а в 2001 году – 366,3 тыс. Численность населения России на начало 2001 года составляла 145,6 млн., а на начало 2005 года – 143,5 млн. человек [80]. Предполагая равенство доли несовершеннолетних среди арестованных в 2005 и 2001 годах и используя данные о доле населения младше трудоспособного возраста в 2001 году (18,7% [80]), годовое количество арестованных на каждого взрослого жителя РФ в 2001 году можно оценить как

$$e^* = \frac{366,3 \cdot (1 - 16,764/260)}{145600 \cdot (1 - 0,187)} = 0,0029 \text{ 1/год.}$$

В силу того, что столь существенное различие в количестве арестов в 2001 и 2005 годах приписывается передаче права выдачи санкции на арест от прокуратуры судам, можно предположить, что далеко не все арестованные в 2001 году проводили в СИЗО сроки, достаточные для инфицирования туберкулезом или развития туберкулезной болезни. Поэтому в данной работе использовалась более низкая оценка  $e$ , соответствующая годовому количеству арестованных на каждого взрослого жителя РФ в 2005 году:

$$e = 0,002 \text{ 1/год.} \quad (3.21)$$

Для оценки  $f_S$  и  $f_L$  – притоков молодежи и мигрантов в группы  $S$  и  $L$  – нам потребуется три дополнительных предположения:

- доля инфицированных среди молодежи, достигающей 15-летнего возраста, составляет  $I_c = 30\%$ ,
- доля инфицированных среди мигрантов, прибывающих преимущественно из стран бывшего СССР, составляет  $I_m = 80\%$ ,
- все лица, освободившиеся из мест лишения свободы, либо больны туберкулезом, либо являются носителями латентной инфекции (это объяс-

няется стрессорными факторами и весьма неблагоприятной ситуацией по туберкулезу в российских СИЗО и ИТУ).

Таким образом, мы можем разделить притоки молодежи и мигрантов  $f_{\text{мол}}$  и  $f_{\text{мигр}}$  между группами  $S$  и  $L$  и оценить приток носителей латентной инфекции из СИЗО/ИТУ в группу  $L$  как разницу между количеством осужденных (“мигрировавших” из модели) и притоками в группы больных. При этом неявно подразумевается баланс количеств осужденных и освободившихся.

$$f_S = (1 - I_c)f_{\text{мол}} + (1 - I_m)f_{\text{мигр}}, \quad (3.22)$$

$$f_L = I_c f_{\text{мол}} + I_m f_{\text{мигр}} + e(S + L) + e_{nU}T_n^U + e_{iU}T_i^U + e_{nT}T_n^T + e_{iT}T_i^T - f_{nU} - f_{iU} - f_{nT} - f_{iT}. \quad (3.23)$$

Используемые оценки параметров базовой модели распространения и контроля туберкулеза, полученные на основании экспертных оценок и литературных данных, суммированы в табл. 3.1.

### 3.3.2. Оценка численностей групп базовой модели

Оценка численностей групп модели (2.1)-(2.6) по статистическим данным необходима для получения начальных условий для анализа дальнейшего поведения математической модели и имеет самостоятельную прикладную ценность, поскольку численности групп  $S$ ,  $L$ ,  $T_n^U$  и  $T_i^U$  не являются наблюдаемыми величинами.

В разделе 3.3.1 и Приложении А были оценены все коэффициенты модели, а также численности групп выявленных больных  $T_n^T$  и  $T_i^T$ . Для первичной оценки численности группы  $T_i^U$  было предположено, что во всех рассматриваемых областях выявляется  $r_B = 80\%$  больных, у которых развилась бациллярная форма туберкулеза<sup>7</sup> и эта доля постоянна по времени. Следовательно,

<sup>7</sup>Впоследствии было установлено, что точно такое же предположение используется ВОЗ для оценки скрытой заболеваемости в России.

Таблица 3.1. Оценки параметров базовой модели, полученные на основании экспертных оценок и литературных данных [73, 78].

Символ	Размерность	Описание	Значение
$\tau_{nU}$	год	Средняя длительность БК- фазы болезни без лечения	1 год
$\tau_{iU}$	год	Средняя длительность БК+ фазы болезни без лечения	1 год
$\mu_{iU}$	1/год	Смертность в группе невыявленных БК+ больных ( $T_i^U$ )	0,5 1/год
$\gamma_n$	1/год	К.с. спонтанного прекращения бактериовыделения в группе невыявленных БК+ больных ( $T_i^U$ )	0,5 1/год
$p$	безразм.	Вероятность быстрого прогрессирования туберкулеза	5%
$\delta$	1/год	К.с. эндогенной активации туберкулеза	0,00143 1/год
$\beta$	км <sup>2</sup> /год	Параметр контагиозности	0,016 км <sup>2</sup> /год
$\rho^{\text{гор}}$	чел/км <sup>2</sup>	Плотность городского населения	1975 чел/км <sup>2</sup>
$h$	безразм.	Вероятность уклонения больного от постановки на учет при переводе из других ведомств	25%
$e$	1/год	К.с. миграционного оттока из групп $S$ и $L$	0,002 1/год
$I_c$	безразм.	Доля инфицированных среди молодежи, достигающей 15-летнего возраста	30%
$I_m$	безразм.	Доля инфицированных среди взрослых мигрантов	80%
$A_m$	безразм.	Доля взрослых среди мигрантов	80%

относительный темп нарастания потока выявления БК+ больных  $\alpha_{iU}$ , оцениваемый из статистических данных (и являющейся сравнительно малой величиной – единицы процентов в год), можно считать и темпом нарастания численности группы  $T_i^U$ . Тогда из уравнения (2.4) нетрудно получить выражение для квазистационарной численности группы  $T_i^U$ , приравнивая ее производную величине  $\alpha_{iU}T_i^U$ , и учитывая соотношение  $r_B(T_n^U \rightarrow T_i^U) = (T_i^U \rightarrow T_i^T)$ :

$$\begin{aligned} \alpha_{iU}T_i^U &= f_{iU} + (T_n^U \rightarrow T_i^U) - (1/\tau_{iU} + e_{iU})T_i^U - (T_i^U \rightarrow T_i^T), \\ T_i^U &= \frac{f_{iU} + (1/r_B - 1)(T_i^U \rightarrow T_i^T)}{1/\tau_{iU} + e_{iU} + \alpha_{iU}}, \end{aligned} \quad (3.24)$$

где  $(T_i^U \rightarrow T_i^T)$  есть годовой поток выявления БК+ больных.

Учитывая ранее оцененное значение константы скорости  $\delta_i$  и уравнения (2.3)-(2.4), получаем

$$T_n^U = \frac{(T_n^U \rightarrow T_i^U)}{\delta_i} = \frac{(T_i^U \rightarrow T_i^T)}{\delta_i \alpha_{iU}}. \quad (3.25)$$

Оценка численностей групп  $S$  и  $L$  может проводиться на основе различных предположений. При первой попытке сделать эти оценки было предположено, что в силу медленности динамики туберкулезной эпидемии численности этих групп можно считать стационарными. Это позволило в качестве свободных параметров выбрать наименее надежно оцененные величины  $\beta$  и  $\gamma_i$ . Однако при попытке настройки уравнений (2.1)-(2.3) на стационар по  $S$  и  $L$  при равенстве  $\beta$  и  $\gamma_i$  для всех рассматриваемых областей для в ряда популяций получались нефизичные результаты. Поэтому было решено выбрать фиксированные оценки  $\delta_i$  и  $\beta$  (описанные в предыдущем разделе) и отказаться от предположения о стационарности численностей  $S$  и  $L$ .

Из уравнения (2.3) легко получить формулу для полной заболеваемости  $I$  (т.е. суммарного притока индивидов из групп  $S$  и  $L$  в группу  $T_n^U$ )

$$I = (\alpha_{nU} + 1/\tau_{nU} + e_{nU}) T_n^U + (T_n^U \rightarrow T_n^T) - f_{nU} - \gamma_n T_i^U, \quad (3.26)$$

где  $(T_n^U \rightarrow T_n^T) = \varphi_n T_n^U$  означает годовой поток выявления БК- больных, а  $\alpha_{nU}$  – относительную скорость изменения численности  $T_n^U$ , оцениваемую по темпу изменения  $(T_n^U \rightarrow T_n^T)$  (аналогично  $\alpha_{iU}$ ). С другой стороны, из уравнений (2.1)-(2.2) следует представление

$$I = p\lambda S + (\delta + p\lambda)L = \delta L + p\lambda N_{SL}. \quad (3.27)$$

Приравнивая (3.26) и (3.27) окончательно получаем

$$L = (I - p\lambda N_{SL})/\delta, \quad (3.28)$$

$$S = N_{SL} - L, \quad (3.29)$$

где в качестве  $I$  следует понимать выражение (3.26).

Таким образом, оценены численности всех шести групп модели (2.1)-(2.6). Результаты оценки численностей групп  $S$ ,  $L$ ,  $T_n^U$  и  $T_i^U$  представлены на рис. 3.1. Оценки численностей групп выявленных больных не приводятся, поскольку они прямо определяются из статистических данных.

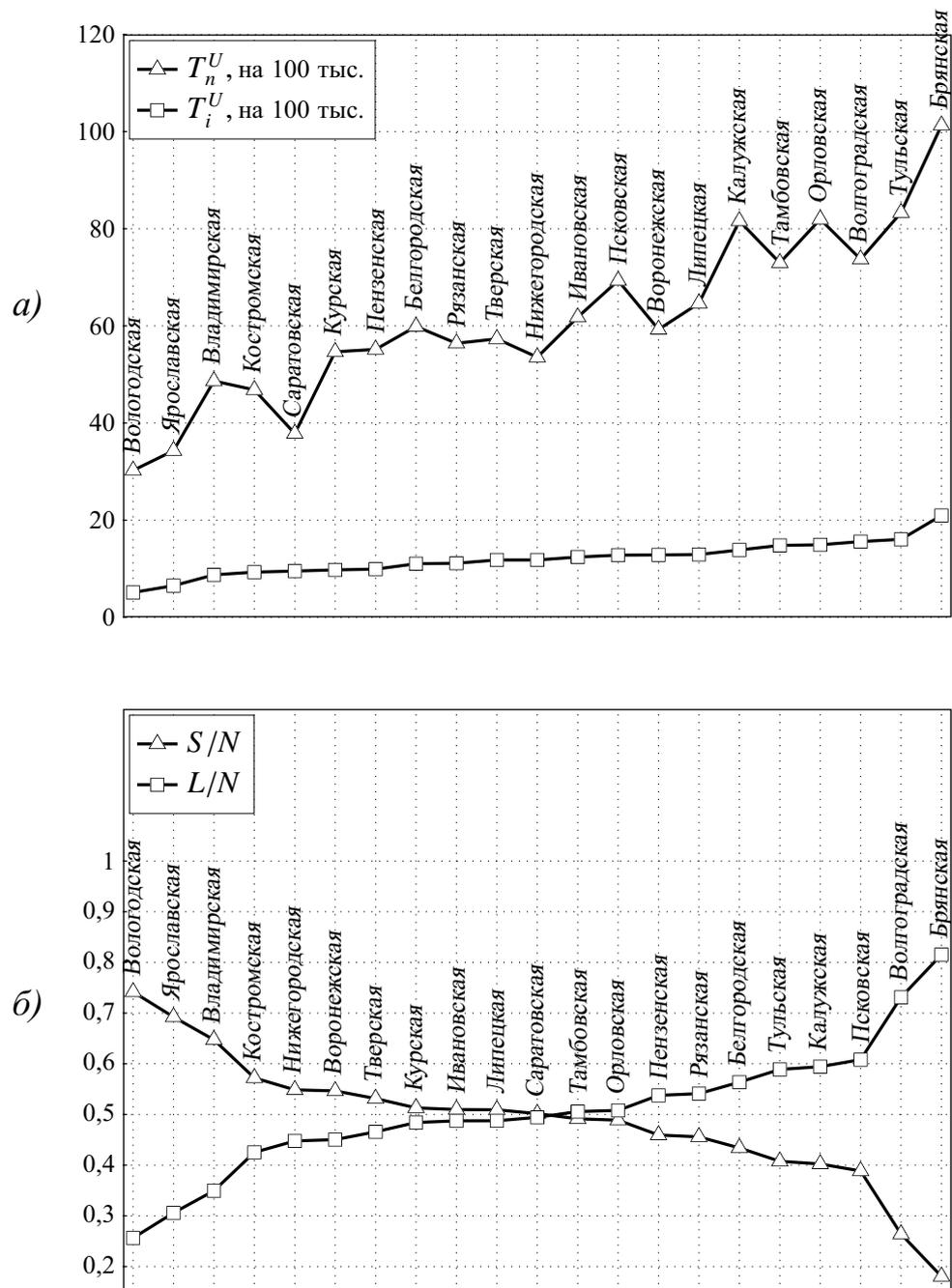


Рис. 3.1. Первичные оценки численностей групп  $T_n^U$ ,  $T_i^U$ ,  $S$  и  $L$  для 21 области РФ на основе предположения о равенстве параметров системы выявления больных. Использовались усредненные данные за 1999-2001 гг. *а* – группы невыявленных больных без и с бактериовыделением ( $T_n^U$  и  $T_i^U$ ), на 100 тыс. взрослого населения. *б* – группы неинфицированных и инфицированных индивидов ( $S$  и  $L$ ), в долях от полной численности взрослого населения.

### 3.3.3. Обсуждение и анализ результатов

Из рис. 3.1 нетрудно видеть, что оценки численностей групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$ , приведенные к 100 тысячам взрослого населения, различаются более чем в три раза, а доли групп  $S$  и  $L$  от полной численности населения (т.е. уровень инфицированности) варьируют от 26 до 81%. Существование такого разброса эпидемиологических показателей на рассматриваемых областях РФ представляется маловероятным, поскольку из экспертных оценок известна их относительная схожесть по ситуации по туберкулезу.

Описанная в предыдущем разделе схема оценки численностей групп  $S$ ,  $L$ ,  $T_n^U$  и  $T_i^U$  имеет поэтапный характер: сначала оценивается численность  $T_i^U$  и  $T_n^U$ , а из них – численность  $L$  и  $S$ . Однако, как следует из приведенных на рис. 3.1 результатов, уже оценке численности группы  $T_i^U$  свойственен маловероятный трехкратный разброс. Оценки же численностей остальных групп “наследуют” разброс от оценок численности  $T_i^U$ .

Изучение уравнения (3.24) и данных по выявлению БК+ больных (поток  $(T_i^U \rightarrow T_i^T)$ ) показывает, что главной причиной разброса оценок численности  $T_i^U$  является почти трехкратный разброс годовых потоков выявления БК+ больных и постоянство предполагаемой доли выявления  $r_B$  на рассматриваемых областях РФ. Действительно, знаменатель выражения (3.24) слабо варьирует от области к области (в силу равных значений  $\tau_{iU}$  и малых  $\alpha_{iU}$  и  $e_{iU}$ ), а в числителе доминирующим является член  $(1/r_B - 1)(T_i^U \rightarrow T_i^T)$  (т.к.  $f_{iU} \ll (1/r_B - 1)(T_i^U \rightarrow T_i^T)$  в силу значений  $f_{iU}$  и  $(T_i^U \rightarrow T_i^T)$ ).

Из вышесказанного можно заключить, что предположение о равной доле выявления бактериовыделителей во всех рассматриваемых областях неверно. Более того, можно поставить под сомнение достоверность статистических данных по выявлению бактериовыделителей, поскольку из экспертных оценок известно, что качество работы диагностической лаборатории, произво-

дующей анализы на бактериовыделение у выявленных больных, значительно варьирует от области к области и в ряде областей характеризуется большим количеством ложноотрицательных результатов. Таким образом, для обоснованной оценки численностей модельных групп требуется метод оценивания эффективности выявления больных и качества работы диагностической лаборатории для каждой из рассматриваемых областей РФ.

### **3.4. Оценка параметров процесса выявления больных**

Главным результатом первичного анализа данных является утверждение о необходимости прямой оценки параметров процесса выявления больных – эффективности выявления и качества работы диагностической лаборатории, выполняющей тесты на бактериовыделение у выявленных больных. Для этого необходимо извлечь из статистических данных дополнительную информацию о группах невыявленных больных (поскольку ранее использованная информация лишь о двух потоках выявления БК+ и БК- больных не может однозначно описать увеличившееся количество неизвестных).

В статистических данных по Форме 33 содержится несколько дополнительных параметров, связанных с группами невыявленных больных и процессом их выявления:

- *количество посмертных диагностирований туберкулеза* – может служить косвенным показателем количества невыявленных больных (прежде всего тяжелых,  $T_i^U$ ), но этот показатель в существующей российской статистике малонадежен, поскольку вскрытие и точное установление причины смерти производится лишь для небольшой доли умерших;
- *количество выявленных больных с фазой распада* – эта стадия заболевания ассоциируется с тяжелыми и запущенными формами ТОД и используется в качестве основы для эмпирического правила оценки качества

диагностической лаборатории: “при отличном качестве проведения тестов на бактериовыделения количество БК+ среди впервые выявленных больных должно составлять не менее 150% от количества индивидов с фазой распада среди них”;

- *количество обнаруженных больных из числа осмотренных на туберкулез* – показатель вклада активного выявления больных.

Использование эмпирического правила оценки качества лаборатории не представляется оправданным, поскольку доля больных с фазой распада от общего количества выявляемых больных заметно варьирует от области к области, что подразумевает изменчивость структуры выявления. Учет самого количества выявленных больных с фазой распада в качестве косвенного показателя средней задержки выявления (интервала от момента развития заболевания до выявления) наталкивается на необходимость оценки динамических параметров развития фазы распада, что вызывает затруднения.

Тип выявления больного – активный (опирающийся на скрининг населения, профилактические осмотры, флюорографию) или пассивный (опирающийся на выявление при обращении с жалобами) – коррелирует с его состоянием здоровья: индивиды с более легкими формами туберкулеза (в нашей модели ассоциируемые с БК- больными) испытывают намного меньший дискомфорт и не склонны обращаться за медицинской помощью по поводу жалоб на органы дыхания. В результате, активные методы выявления значительно более эффективны при обнаружении БК- больных, чем пассивные, и среди тяжелых (БК+) больных значительно бóльшая (по сравнению с БК-) часть выявляется пассивно. Следовательно, можно вероятностным образом связать тип выявления больного и его реальную тяжесть заболевания, ассоциируемую с наличием бактериовыделения, и через это оценить качество работы диагностической лаборатории и эффективность выявления больных.

Однако, поскольку методика выявления больных различается от области к области (в силу смещения акцента в сторону активного или пассивного выявления), для оценки качества лаборатории недостаточно информации лишь об общей доле активного выявления, содержащейся в Форме 33. Дополнительную информацию удалось привлечь из индивидуализированной (“полицевой”) базы по выявляемым больным, создаваемой в НИИ Фтизиопульмонологии. Эта база позволила подсчитать вклады активного и пассивного выявления отдельно для выявленных как БК- и выявленных как БК+ больных.

### 3.4.1. Подмодель выявления больных

В соответствии с структурой данных индивидуализированной базы была построена подмодель для оценки эффективности выявления больных и качества работы диагностической лаборатории [1]. Эта подмодель описывает структуру потоков выявления больных из групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  в группы  $T_n^T$  и  $T_i^T$  (рис. 3.2). В ней рассматривается лишь динамика групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$ , а потоки заболеваемости из групп  $S$  и  $L$  объединены в полную заболеваемость  $I$ . Предполагается, что существуют два механизма выявления больных туберкулезом: активное и пассивное выявление. Пассивное выявление позволяет обнаружить преимущественно более тяжелых больных с явными симптомами, активное же выявление эффективно как в обнаружении тяжелых больных, так и индивидов с ранними стадиями болезни. Константы скорости выявления *бактериовыделителей* для активного и пассивного методов обозначаются как  $\varphi_a$  и  $\varphi_p$ . Полная константа скорости выявления бактериовыделителей  $\varphi_i$  выражается как  $\varphi_i = \varphi_a + \varphi_p$ . Соответствующие константы скорости выявления больных без бактериовыделения задаются как  $k_1\varphi_a$  и  $k_2\varphi_p$ , коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$  задают относительную эффективность выявления больных на ранних стадиях по сравнению с поздними стадиями. Полная константа скорости выявления больных без бактериовыделения  $\varphi_n$  выражается как  $\varphi_n = k_1\varphi_a + k_2\varphi_p$ . Выяв-

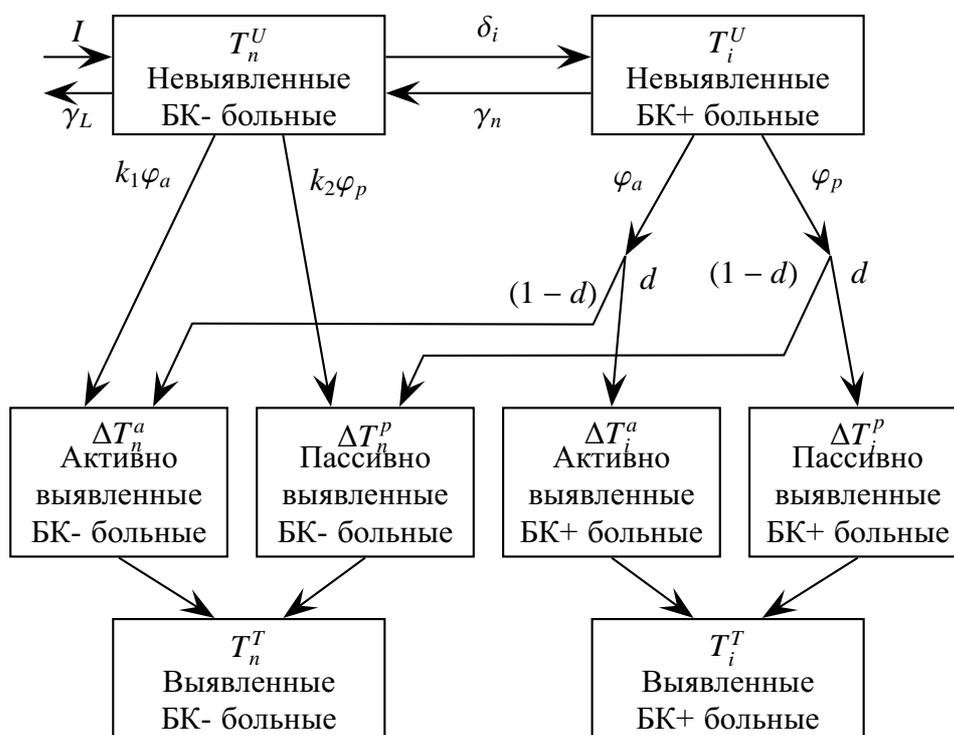


Рис. 3.2. Упрощенная схема подмодели выявления больных. Поток смертности и миграции не показаны.

ленные больные направляются на исследование бактериовыделения. Считается, что все выявленные больные без бактериовыделения ставятся на учет как BK- (т.е. количество ложноположительных результатов диагностической лаборатории пренебрежимо мало). Выявленные больные с бактериовыделением с вероятностью  $d$  определяются лабораторией как бактериовыделители и с вероятностью  $(1 - d)$  получают ложноотрицательное заключение<sup>8</sup>. Больные, получившие ложноотрицательное заключение диагностической лаборатории, ставятся на учет как BK-, формально пополняя потоки выявления BK- больных. Определение способа выявления больного (активное или пассивное) считается не подверженным ошибкам, что подтверждается мнением эксперта.

Таким образом, для каждой моделируемой популяции данная подмодель формирует четыре потока выявления больных:

<sup>8</sup>Следует заметить, что так определенное “качество диагностической лаборатории”  $d$  является не столько вероятностью правильного диагностирования бактериовыделения, сколько мерой связи между уровнем чувствительности лаборатории и границей между состояниями “BK+ болезни” и “BK- болезни”. Эта граница косвенно задается выбором параметров, определяющих динамику групп невыявленных больных:  $\gamma_L, \gamma_n, \delta_i, \mu_{nU}, \mu_{iU}$ .

- $\Delta T_n^a$  – больные, активно выявленные как БК-;
- $\Delta T_n^p$  – больные, пассивно выявленные как БК-;
- $\Delta T_i^a$  – больные, активно выявленные как БК+;
- $\Delta T_i^p$  – больные, пассивно выявленные как БК+.

Первое из уравнений подмодели выявления (3.30)-(3.31) является модификацией уравнений (2.3) и (2.4), а второе уравнение формализует описанную выше структуру процесса выявления больных.

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_{nU}(t) + I \\ f_{iU}(t) \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} -(k_1\varphi_a + k_2\varphi_p + \frac{1}{\tau_n} + e_{nU}) & \gamma_n \\ \delta_i & -(\varphi_a + \varphi_p + \frac{1}{\tau_i} + e_{iU}) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}, \quad (3.30)$$

$$\begin{pmatrix} \Delta T_n^a \\ \Delta T_n^p \\ \Delta T_i^a \\ \Delta T_i^p \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} k_1\varphi_a & \varphi_a(1-d) \\ k_2\varphi_p & \varphi_p(1-d) \\ 0 & \varphi_a d \\ 0 & \varphi_p d \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}. \quad (3.31)$$

### 3.4.2. Настройка подмодели выявления больных

Как было отмечено ранее, в рамках статистики по “Форме 33” невозможно оценить четыре потока выявления, фигурирующие в подмодели (3.30)-(3.31). Необходимые данные по выявлению больных (с разделением как по бактерио-выделению, так и по методу выявления) содержатся только в индивидуализированной базе данных по выявленным больным, создаваемой НИИ Фтизиопульмонологии. Однако в эту базу внесены данные о больных, выявленных лишь в 9 из 21 рассматриваемой области европейской части РФ (названия

областей приведены на рис. 3.3). Поэтому дальнейшие результаты будут приведены только для этих 9 областей.

При настройке подмодели выявления на реальные данные считалось, что параметры невыявленных больных одинаковы для всех областей и равны использованным в основной модели. Коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$  также предполагались равными для всех областей. Годовые миграционные притоки больных  $f_{nU}$  и  $f_{iU}$  и константы скорости миграционного оттока  $e_{nU}$  и  $e_{iU}$ , годовые потоки выявления  $\Delta T_n^a$ ,  $\Delta T_n^p$ ,  $\Delta T_i^a$ ,  $\Delta T_i^p$  и относительное изменение численностей групп невыявленных больных оценивались из статистических данных для каждой области и за каждый год. Области описывались четырьмя величинами:  $I$  – заболеваемостью,  $\varphi_a$  – константой скорости активного выявления из группы  $T_i^U$ ,  $\varphi_p$  – константой скорости пассивного выявления из группы  $T_i^U$  и  $d$  – “качеством лаборатории”.

Такой подход дал возможность вычислить оценки всех четырех величин, характеризующих область ( $I, \varphi_a, \varphi_p, d$ ), из уравнения (3.31), подставляя в него численности групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$ , полученные из уравнения (3.30) путем приравнивания производной по времени известному темпу изменения численностей этих групп (см. Приложение Б).

Расчеты проводились как для независимых данных за каждый из годов с 1997 по 2005 гг., так и со сглаженными данными, получаемыми усреднением данных за три “смежных” года с равным весом. Оценка области допустимых значений для коэффициентов  $k_1$  и  $k_2$  описана в Приложении В. Абсолютные значения итоговых оценок существенно зависят от выбора величин  $k_1$  и  $k_2$ , однако отношение оценок для разных областей, а значит, и их ранжирование от выбора  $k_1$  и  $k_2$  зависит слабо. Для наглядности результаты представлены для фиксированных значений этих величин ( $k_1 = 0,08$ ,  $k_2 = 0,004$ ), взятых из области, приводящей к наиболее правдоподобным по порядку величин оценкам остальных параметров.

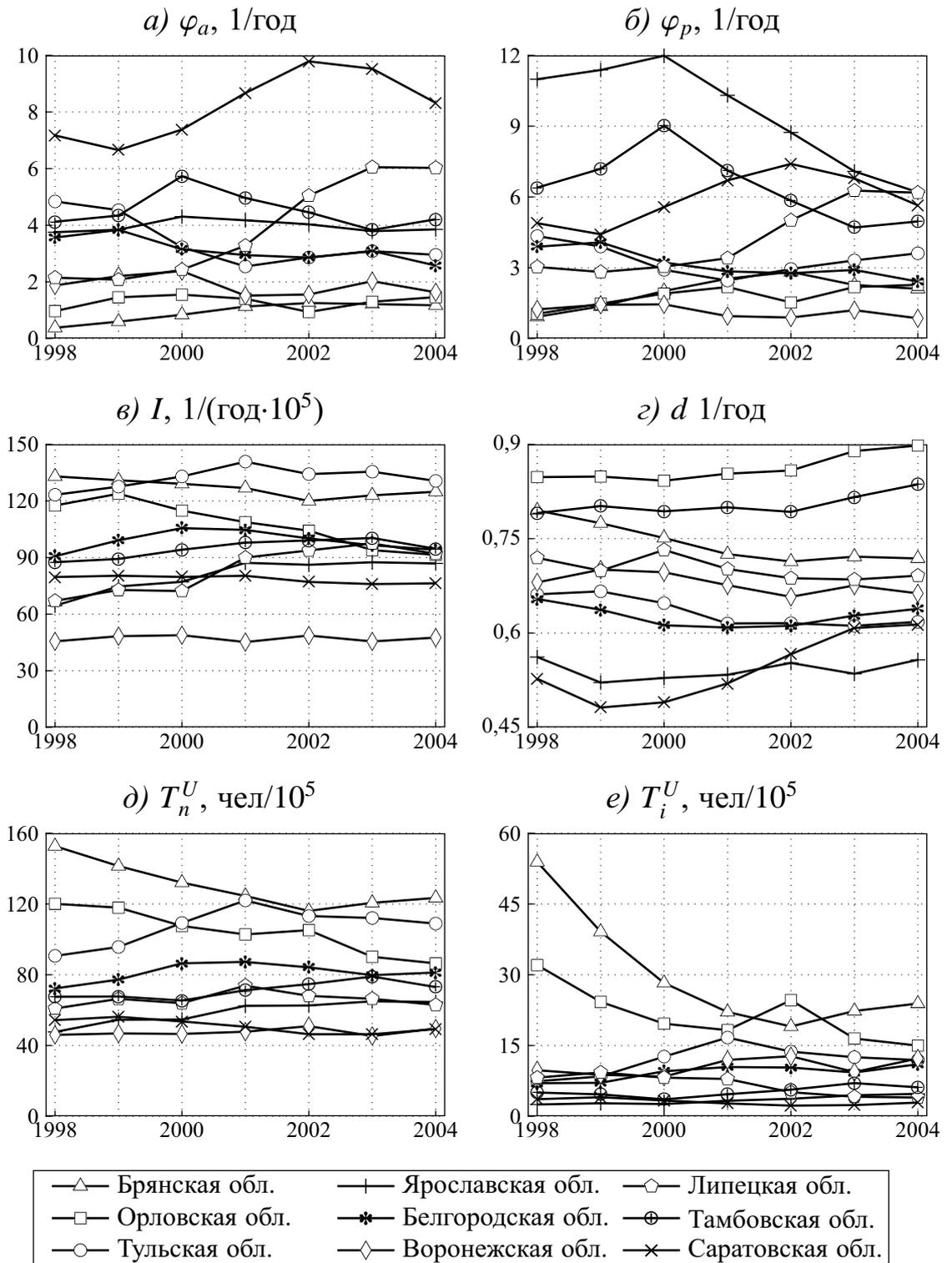


Рис. 3.3. Основные результаты настройки подмодели выявления для  $k_1 = 0,08$  и  $k_2 = 0,004$ . а – к.с. активного выявления бактериовыделителей  $\varphi_a$ , 1/год; б – к.с. пассивного выявления бактериовыделителей  $\varphi_p$ , 1/год; в – полная годовая заболеваемость  $I$  на 100 тыс. моделируемого населения; г – “качество лаборатории”  $d$ ; д – численность невыявленных больных без бактериовыделения  $T_n^U$  на 100 тыс. моделируемого населения; е – численность невыявленных больных с бактериовыделением  $T_i^U$  на 100 тыс. моделируемого населения.

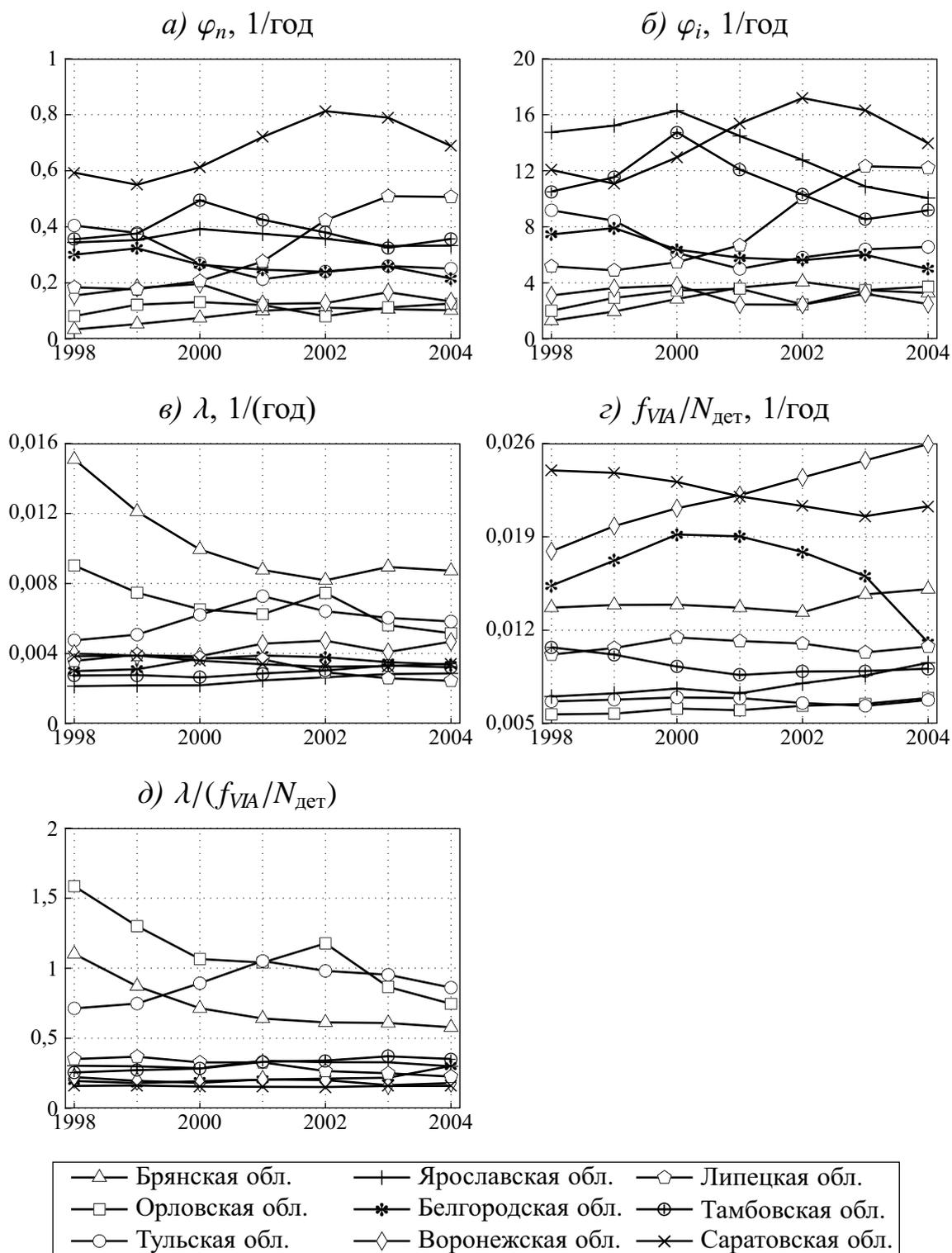


Рис. 3.4. Прочие результаты настройки подмодели выявления (при  $k_1 = 0,08$  и  $k_2 = 0,004$ ) и дополнительные данные из Формы 33. *а* – полная к.с. выявления БК- больных  $\varphi_n$ , 1/год; *б* – полная к.с. выявления БК+ больных  $\varphi_i$ , 1/год; *в* – сила инфекции  $\lambda$ , 1/год; *г* – отношение количества детей, зачисленных в VIA группу диспансерного учета за год,  $f_{VIA}$ , к  $N_{дет}$  – численности детского населения области; *д* – отношение  $\lambda/(f_{VIA}/N_{дет})$ , используемое для проверки результатов моделирования.

На рис. 3.3 представлены оценки основных параметров, полученные на сглаженных данных за 1998-2004 гг. (для сглаживания использовались данные за 1997-2005 гг.). На рис. 3.4а-в показаны характеристики, получаемые из оценок основных параметров<sup>9</sup>. Результаты, полученные при использовании несглаженных данных, не имеют существенных отличий от полученных на сглаженных данных.

### 3.4.3. Исследование чувствительности к возмущению статистических данных

Статистические данные, описывающие выявление больных, характеризуются значительными немонотонностью по времени и разбросом относительно среднего. Следовательно, полезно оценить чувствительность результатов настройки подмодели выявления больных к возмущениям данных и доверительные интервалы для оценок скрытой заболеваемости и параметров процесса выявления больных.

Для оценки величины случайных возмущений данных были построены четыре семейства кривых наилучшего квадратичного приближения к данным по количеству выявленных больных с стратификацией по диагностированному бактериовыделению и способу выявления ( $\Delta T_n^a$ ,  $\Delta T_n^p$ ,  $\Delta T_i^a$ ,  $\Delta T_i^p$ ) на интервале 1997-2005 годов. В качестве приближающих функций использовались полиномы 1-ой, 2-ой, 3-ей и 4-ой степеней соответственно. Относительная величина случайных возмущений оценивалась как отношение среднеквадратичного отклонения данных от приближающей кривой к среднему значению данных за 1997-2005 годы. Результаты показаны на табл. 3.2-3.4 (для краткости результаты для полиномов 1-й степени не приводятся). Переход от полиномов 3-ей к полиномам 4-ой степени в большинстве случаев не приводит к заметному улучшению качества приближения. Поэтому в качестве оценки величины

---

<sup>9</sup>На рис. 3.4г-д размещены дополнительные данные и результаты оценок, которые будут использованы в дальнейшем.

Таблица 3.2. Оценка относительной величины случайных возмущений годовых потоков выявления больных. Приближение при помощи полинома 2-ой степени.

Область	Годовые потоки выявления			
	$\Delta T_n^a$	$\Delta T_n^p$	$\Delta T_i^a$	$\Delta T_i^p$
Брянская обл.	0.112	0.100	0.114	0.078
Орловская обл.	0.293	0.131	0.222	0.087
Тульская обл.	0.109	0.128	0.074	0.060
Ярославская обл.	0.111	0.114	0.106	0.087
Белгородская обл.	0.076	0.095	0.067	0.036
Воронежская обл.	0.303	0.074	0.159	0.130
Липецкая обл.	0.244	0.212	0.158	0.061
Тамбовская обл.	0.164	0.092	0.129	0.055
Саратовская обл.	0.041	0.135	0.073	0.083

Таблица 3.3. Оценка относительной величины случайных возмущений годовых потоков выявления больных. Приближение при помощи полинома 3-ей степени.

Область	Годовые потоки выявления			
	$\Delta T_n^a$	$\Delta T_n^p$	$\Delta T_i^a$	$\Delta T_i^p$
Брянская обл.	0.105	0.100	0.114	0.050
Орловская обл.	0.217	0.121	0.130	0.081
Тульская обл.	0.108	0.125	0.074	0.060
Ярославская обл.	0.108	0.112	0.096	0.087
Белгородская обл.	0.075	0.094	0.065	0.025
Воронежская обл.	0.281	0.070	0.135	0.115
Липецкая обл.	0.174	0.202	0.155	0.060
Тамбовская обл.	0.163	0.091	0.104	0.055
Саратовская обл.	0.039	0.128	0.070	0.069

Таблица 3.4. Оценка относительной величины случайных возмущений годовых потоков выявления больных. Приближение при помощи полинома 4-ой степени.

Область	Годовые потоки выявления			
	$\Delta T_n^a$	$\Delta T_n^p$	$\Delta T_i^a$	$\Delta T_i^p$
Брянская обл.	0.092	0.055	0.105	0.046
Орловская обл.	0.196	0.016	0.077	0.075
Тульская обл.	0.042	0.081	0.073	0.045
Ярославская обл.	0.105	0.112	0.091	0.079
Белгородская обл.	0.042	0.094	0.065	0.024
Воронежская обл.	0.250	0.058	0.127	0.085
Липецкая обл.	0.171	0.200	0.130	0.058
Тамбовская обл.	0.128	0.085	0.091	0.045
Саратовская обл.	0.029	0.102	0.059	0.047

случайных возмущений данных были приняты относительные среднеквадратичные отклонения от полиномов наилучшего приближения 3-ей степени (табл. 3.3).

Поскольку наблюдаемые возмущения данных нельзя считать малыми (они достигают 30%), а уравнения, по которым вычисляются оценки скрытой заболеваемости и параметров процесса выявления больных, являются нелинейными, оценка чувствительности производилась численно. Для каждой области и для каждого календарного года исследовалась зависимость результатов настройки подмодели выявления больных от возмущения данных по годовым потокам выявления больных ( $\Delta T_n^a, \Delta T_n^p, \Delta T_i^a, \Delta T_i^p$ ). Величина относительного возмущения каждого из годовых потоков выявления принималась равной соответствующей величине из табл. 3.3, а в качестве центрального значения годовых потоков выявления использовались те же величины, что и при первоначальной настройке подмодели выявления (т.е. осредненные за исследуемый и два “смежных” с ним года). Таким образом, если какой-либо годовой поток выявления, осредненный за 3 года, обозначить как  $\Delta T$ , а величину его относительного возмущения из табл. 3.3 – как  $a$ , то допустимый интервал значений  $\Delta T$  определялся как  $[(1 - a)\Delta T, (1 + a)\Delta T]$ . На каждом таком интервале вводилась равномерная сетка. Объединение сеток для четырех годовых потоков выявления больных ( $\Delta T_n^a, \Delta T_n^p, \Delta T_i^a, \Delta T_i^p$ ) давало четырехмерную сетку, в каждом узле которой производилась настройка подмодели выявления больных. Наибольшие и наименьшие на данной сетке оценки параметров, которыми описывается область  $(I, \varphi_a, \varphi_p, d)$ , принимались за верхнюю и нижнюю границы доверительного интервала для соответствующего параметра для рассматриваемой области за рассматриваемый календарный год.

В результате были получены доверительные интервалы для основных оцениваемых параметров (скрытая заболеваемость  $I$ , скорости активного и пассивного выявления  $\varphi_a$  и  $\varphi_p$ , “качество” лаборатории  $d$ ), зависящие от кален-

Таблица 3.5. Относительная точность оценок  $I$ ,  $\varphi_a$ ,  $\varphi_p$  и  $d$  (отношение среднего отклонения границы доверительных интервалов за 1998-2004 годы к среднему значению оценки соответствующего параметра за тот же временной промежуток). Прочерки соответствуют случаям получения заведомо нефизичных результатов.

Область	$I$ , скрытая заболеваемость	$\varphi_a$ , скорость активного выявления	$\varphi_p$ , скорость активного выявления	$d$ , “качество” лаборатории
Брянская обл.	–	0.653	0.836	0.051
Орловская обл.	–	0.757	0.952	0.044
Тульская обл.	0.113	0.496	0.643	0.090
Ярославская обл.	0.109	0.419	0.608	0.132
Белгородская обл.	0.079	0.377	0.469	0.059
Воронежская обл.	–	1.451	1.778	0.082
Липецкая обл.	0.232	0.692	0.961	0.117
Тамбовская обл.	0.114	0.403	0.556	0.058
Саратовская обл.	0.090	0.342	0.488	0.119

дарного года. По соображениям краткости рисунки полученных доверительных интервалов в данной работе не приводятся. Подавляющее большинство этих доверительных интервалов можно охарактеризовать как достаточно компактные и имеющие приблизительно постоянную ширину. Исключениями являются доверительные интервалы для оценок скрытой заболеваемости  $I$  в Брянской, Орловской и Воронежской областях. При некоторых комбинациях возмущенных данных настройка подмодели выявления больных приводит к нефизичным результатам, что приводит к нереалистичным результатам оценки доверительного интервала (это имеет место для данных по Брянской и Орловской областей за 1998-1999 годы и для данных по Воронежской области за 1998-2004 годы).

В качестве итоговой характеристики доверительных интервалов оценок скрытой заболеваемости и параметров выявления больных в табл. 3.5 приведены средние относительные отклонения границ доверительных интервалов от полученных в разделе 3.4.2 оценок. Эти относительные отклонения можно считать оценками относительной точности результатов. Все оценки точ-

ности для Брянской, Орловской и, в особенности, для Воронежской области следует воспринимать как искаженные, т.к. они основываются в том числе на нефизичных результатах оценки параметров. Оценки размеров доверительных интервалов для остальных областей могут быть завышенными, так как при их получении неявно предполагалось, что возмущения значений четырех потоков выявления больных независимы, хотя скорости выявления больных разных типов являются результатом проведения одних и тех же мероприятий, а поэтому в определенной степени связаны между собой.

#### **3.4.4. Обсуждение и анализ результатов настройки подмодели выявления**

Нетрудно видеть, что результаты настройки подмодели выявления (3.30)-(3.31), представленные на рис. 3.3, характеризуются достаточно гладкой зависимостью полученных оценок от времени (причем это справедливо и для результатов, получаемых на несглаженных данных). Это косвенно подтверждает предположение о существовании зависимости между типом выявления больного и состоянием его здоровья. Более того, полученные оценки подтверждают выводы, сделанные на основе первичного анализа данных:

- структура выявления (баланс между активным и пассивным выявлением) и абсолютные константы скорости выявления (обратно пропорциональные средней задержке выявления) значительно различаются даже на рассматриваемых 9 областях РФ;
- степень достоверности тестов на бактериовыделение (описываемая “качеством лаборатории”  $d$ ) также значительно различается на рассматриваемых 9 областях.

Обсуждение результатов настройки подмодели выявления больных с экспертами и сравнение с имеющейся отрывочной качественной информацией о

качестве и организации выявления больных в некоторых областях не выявили никаких противоречий:

- Орловская область, обладающая одной из лучших диагностических лабораторий, получила наилучшую оценку по параметру  $d$ .
- Саратовская область, чья программа активного выявления характеризуется как одна из лучших, получила наилучшую оценку по  $\varphi_a$ .
- Ярославская область, отличающаяся весьма низким качеством проведения лабораторных тестов на бактериовыделение<sup>10</sup>, имеет одну из самых низких оценок  $d$ .
- Брянская область, мероприятия по выявлению больных в которой сравнительно малоэффективны, получила самую низкую оценку  $\varphi_a$  и одну из самых низких оценок  $\varphi_p$ .

Однако полученные оценки содержат в себе и весьма неожиданный результат: оценки скрытой заболеваемости  $I$  могут различаться от области к области в 3 раза, а оценки квазистационарных численностей групп невыявленных больных  $T_n^U$  и  $T_i^U$  – в 10-20 раз. Увеличение разброса численностей групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  по сравнению с оценками, сделанными при первичном анализе данных, можно объяснить введенными различиями в скорости выявления больных. Оценки скоростей выявления  $\varphi_n$  и  $\varphi_i$  более чем на порядок превосходят константы скоростей остальных процессов, связанных с группами  $T_n^U$  и  $T_i^U$ , и поэтому квазистационарные численности  $T_n^U$  и  $T_i^U$  сильно зависят от  $\varphi_n$  и  $\varphi_i$ . Разброс же оценок заболеваемости  $I$  в целом мало отличается от разброса, полученного при первичной оценке параметров на основе предположения об известных и равных во всех областях скоростях выявления бактериовыде-

---

<sup>10</sup>Отношение количества выявленных бактериовыделителей к количеству выявленных больных с фазой распада достигает 0,9.

лителей: на 21 области он составлял 3 раза, на тех 9 областях, для которых проводилась настройка подмодели выявления, он составлял около 2 раз<sup>11</sup>.

Объяснение этому факту с точки зрения вычислительного процесса получения оценок найти несложно: суммарный годовой поток выявления больных (без учета их бациллярности)  $(T_n^U \rightarrow T_n^T) + (T_i^U \rightarrow T_i^T)$  для 21 области варьирует от 40 до 104, а для 9 областей, рассматриваемых в подмодели выявления – от 48 до 91 человека на 100 тыс. модельного населения в год; при обоих подходах к оценке полной заболеваемости  $I$  процессы выявления оказываются достаточно эффективными и большинство больных выявляется до наступления спонтанного самоизлечения или смерти, в результате чего заболеваемость  $I$  оказывается зависимой прежде всего от полного годового потока выявления. Однако вопрос о том, можно ли на основании полученных оценок утверждать, что трехкратный разброс заболеваемости существует в действительности, намного сложнее и требует дополнительного анализа. Частичный ответ на него будет дан в выводах настоящей главы.

### 3.5. Проверка полученных оценок

В силу неполноты описания ситуации по туберкулезу регулярно собираемыми статистическими данными существует очень мало возможностей для проверки корректности полученных оценок (поскольку подавляющее большинство имеющихся “измерений” либо уже использовано в процессе оценивания проверяемых параметров, либо признано ненадежными). В Форме 33 можно обнаружить лишь один не использованный и не признанный ненадежным показатель, имеющий отношение к популяции за пределами “зоны видимости” противотуберкулезных учреждений – количество детей, поставленных на учет в группу VIA. В эту группу включаются дети с виражом туберкулино-

---

<sup>11</sup>При тех значениях  $k_1$  и  $k_2$ , для которых построен рис. 3.3 ( $k_1 = 0,08$ ,  $k_2 = 0,004$ ), оценки  $I$  в обоих случаях близки и по абсолютной величине: от 45 до 141 чел. на 100 тыс. модельного населения в год в подмодели выявления и от 57 до 151 при первичной оценке для тех же 9 областей.

вой пробы<sup>12</sup>, что можно грубо интерпретировать как недавнее инфицирование МБТ. Тем не менее, прямая оценка силы инфекции *во взрослой популяции* ( $\lambda$ ) через этот показатель не представляется возможной в силу ряда причин:

- основными источниками туберкулезной инфекции являются взрослые больные<sup>13</sup>, но частота эпидемиологических контактов между взрослыми и между взрослыми и детьми неодинакова;
- чувствительность детей к инфекции может отличаться от чувствительности к ней взрослых (как в силу естественных причин, так и в результате вакцинирования БЦЖ);
- не исключено, что вакцина БЦЖ может вызывать вираж туберкулиновой пробы, не связанный с инфицированием естественными штаммами МБТ;
- из экспертной оценки известно, что отслеживание виража туберкулиновых проб производится в России не у всех детей (покрытие составляет порядка 50%).

Вместе с тем эксперты характеризуют процесс отслеживания виража туберкулиновых проб у детей как одинаково организованный во всех рассматриваемых областях европейской части РФ. Это дает основание считать приток в VIA группу пропорциональным силе инфекции  $\lambda$ . Следовательно, мы получаем возможность проверить получаемые в рамках математических моделей оценки  $\lambda$  на основании реальных данных.

Обозначим годовой поток детей, зачисляемых в группу VIA, как  $f_{VIA}$ , а численность детского населения – как  $N_{дет}$ . В качестве оценки условной силы инфекции, действующей на детей, можно взять отношение  $f_{VIA}$  к  $N_{дет}$

---

<sup>12</sup>Т.е. выявлением положительной туберкулиновой пробы после предыдущей отрицательной.

<sup>13</sup>В силу практически поголовной вакцинации населения БЦЖ в младенческом возрасте.

(рис. 3.4г), легко оцениваемое из статистических данных. Сравнение силы инфекции  $\lambda$  во взрослой части моделируемой популяции и условной силы инфекции  $f_{VIA}/N_{дет}$  в ее детской части (рис. 3.4д) показывает, что рассматриваемые 9 областей можно разделить на две группы:

1.  $\lambda/(f_{VIA}/N_{дет}) \sim 1$ : Орловская, Брянская и Тульская области,
2.  $\lambda/(f_{VIA}/N_{дет}) \lesssim 0.3$ : Ярославская, Белгородская, Воронежская, Липецкая, Тамбовская и Саратовская области.

Достаточно близкое совпадение значений  $\lambda$  и  $f_{VIA}/N_{дет}$  в первой группе не следует трактовать как прямое подтверждение правильности полученной оценки, поскольку  $\lambda$  зависит от достаточно произвольно выбранной оценки параметра контагиозности  $\beta$ , а  $f_{VIA}/N_{дет}$ , вероятно, меньше реальной силы инфекции, воздействующей на детей (в силу приблизительно 50%-го покрытия программы отслеживания инфицированности детей). Тем не менее, выраженное расслоение значений отношения  $\lambda/(f_{VIA}/N_{дет})$  свидетельствует о заниженности оценки  $\lambda$  во второй группе областей.

Для объяснения этого факта изучим корреляцию между группировкой областей по признаку занижения оценки  $\lambda$  и остальными оценками. Из рис. 3.3-3.4 нетрудно видеть, что области из первой группы имеют самые высокие оценки заболеваемости  $I$ , численностей невыявленных больных  $T_n^U$  и  $T_i^U$  и, как следствие, силы инфекции  $\lambda$ , но области из группы 1 и группы 2 не имеют значительных отличий по оценкам констант скоростей выявления больных, хотя области из группы 1 тяготеют к более низким оценкам скоростей выявления.

В качестве объяснения всех этих наблюдений можно выдвинуть гипотезу о том, что в областях второй группы охват населения мероприятиями по выявлению больных туберкулезом по какой-либо причине заметно ниже, чем в областях первой группы. В результате, в части населения, не охваченной та-

кими мероприятиями, аккумулируется достаточно большое количество нелеченых БК+ больных, повышающих силу инфекции по сравнению с полученными выше оценками. При этом оценки заболеваемости  $I$  и численностей групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  производятся на основе лишь выявленных больных, что также приводит к их занижению по сравнению с реальными величинами. Что же касается оценок констант скорости выявления, то они производятся на основании информации о среднестатистическом состоянии здоровья больных на момент выявления (т.е. на основании долей потоков  $\Delta T_n^a$ ,  $\Delta T_n^p$ ,  $\Delta T_i^a$  и  $\Delta T_i^p$  от общего потока выявления), а не на основании абсолютных значений потоков выявления, масштабирующих только оценку заболеваемости  $I$  (и, как следствие, оценки численностей групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$ ). Поэтому в первом приближении оценки констант скорости выявления не зависят от охвата населения мероприятиями по выявлению больных. Однако при естественном предположении, что при увеличении охвата населения в “зону поиска” включаются все более и более социально неадаптированные слои населения, можно легко объяснить тяготение областей первой группы (предположительно имеющих больший охват населения) к более низким оценкам констант скоростей выявления больных. Поскольку социально неадаптированные больные, очевидно, реже и неохотнее обращаются в медицинские учреждения, они выявляются на более поздних стадиях заболевания и тем самым понижают оценки констант скоростей выявления.

Тем не менее, к сделанным в данном разделе выводам следует относиться с осторожностью. Наибольшие опасения вызывают оценки условной силы инфекции в детской части населения (рис. 3.4г). Они различаются до 5 раз на рассматриваемых 9 областях РФ и некоторые из них имеют выраженные тренды по времени. Без проведения дополнительного исследования нельзя с уверенностью утверждать, являются ли эти факты отражением реального поведения силы инфекции или следствием различий и изменений в системе

измерения силы инфекции, воздействующей на детей.

### **3.6. Метод оценки (ранжирования) скрытых заболеваемости, распространенности и параметров процесса выявления больных**

Проблемы оценки полной (скрытой) заболеваемости туберкулезом, количества невыявленных (скрытых) больных и реальной эффективности программ по выявлению больных туберкулезом являются крайне актуальными для планирования дальнейших противотуберкулезных мероприятий [3]. Все эти характеристики могут быть измерены и прямо, но для этого требуется проведение специальных дорогостоящих мероприятий. В данном параграфе суммирован описанный выше метод оценки параметров процесса выявления больных и полной заболеваемости, использующий только статистические данные.

Данные, необходимые для проведения оценки параметров процесса выявления больных, количества невыявленных больных и полной (скрытой) заболеваемости в какой-либо популяции (к примеру, для населения какой-либо области РФ), перечислены в таблицах 3.6 и 3.7. Параметры, перечисленные в табл. 3.6, оцениваются из статистических данных отдельно для каждой популяции (населения области) и для каждого оцениваемого периода (к примеру, года). Параметры, перечисленные в табл. 3.7, более универсальны, и одни и те же их значения могут использоваться для различных исследуемых популяций и временных периодов. Приведенные в табл. 3.7 типичные значения соответствуют экспертным оценкам для населения центрального региона европейской части РФ начала XXI-го века.

Прежде чем получить итоговые оценки полной заболеваемости, количества невыявленных больных и параметров процесса выявления больных, необходимо оценить ряд параметров:

- *Константа скорости развития бактериовыделения у нелечимых боль-*

Таблица 3.6. Входные данные метода оценки параметров выявления больных и скрытой заболеваемости, получаемые из статистических данных.

Символ	Размерность	Описание
$\Delta T_n^p$	чел/год	Годовое количество БК- больных, выявленных пассивно
$\Delta T_n^a$	чел/год	Годовое количество БК- больных, выявленных активно
$\Delta T_i^p$	чел/год	Годовое количество БК+ больных, выявленных пассивно
$\Delta T_i^a$	чел/год	Годовое количество БК+ больных, выявленных активно
$f_{nT}$	чел/год	Годовое количество БК- больных, переведенных из других ведомств
$f_{iT}$	чел/год	Годовое количество БК+ больных, переведенных из других ведомств
$E_{nT}$	чел/год	Годовое количество выявленных БК- больных, покинувших территорию обслуживания или переведенных в другие ведомства
$E_{iT}$	чел/год	Годовое количество выявленных БК+ больных, покинувших территорию обслуживания или переведенных в другие ведомства
$T_n^T$	чел	Численность выявленных БК- больных с активным ТБ
$T_i^T$	чел	Численность выявленных БК+ больных с активным ТБ
$\xi_{nU}$	1/год	Годовое относительное изменение численности невыявленных БК- больных <sup>†</sup>
$\xi_{iU}$	1/год	Годовое относительное изменение численности невыявленных БК+ больных <sup>†</sup>

<sup>†</sup> – данные параметры могут быть оценены за счет сравнения годовых потоков выявления больных за 2-3 смежных года или (при грубой оценке) приравнены нулю; подробнее см. в тексте.

Таблица 3.7. Входные данные метода оценки параметров выявления больных и скрытой заболеваемости, оцениваемые экспертами.

Символ	Размерность	Описание	Типичное значение
$k_1$	безразм.	Относительная эффективность активного выявления БК- больных по сравнению с БК+	0,08
$k_2$	безразм.	Относительная эффективность пассивного выявления БК- больных по сравнению с БК+	0,004
$\tau_{nU}$	год	Средняя длительность фазы болезни без бактериовыделения без лечения	1 год
$\tau_{iU}$	год	Средняя длительность фазы болезни с бактериовыделением без лечения	1 год
$\gamma_n$	1/год	К.с. спонтанного прекращения бактериовыделения у нелечимых больных	0,5 1/год
$\mu_{nT}$	1/год	Смертность в группе выявленных БК- больных	0,08 1/год

ных  $\delta_i$ :

для ее оценки используется формула (3.9), в которой в качестве оценки  $\mu_{nU}$  можно использовать либо значение  $\mu_{nT}$  (см. табл. 3.7), либо экспертную оценку:

$$\delta_i = 0,85 \cdot \left( \frac{1}{\tau_{nU}} - \mu_{nU} \right).$$

- *Годовые относительные изменения численностей групп невыявленных больных  $\xi_{nU}$  и  $\xi_{iU}$ :*

при достаточно малых значениях этих характеристик их влияние на итоговые оценки невелико, а поэтому при проведении первичной оценки для областей, характеризующихся относительной стабильностью ситуации по туберкулезу,  $\xi_{nU}$  и  $\xi_{iU}$  можно приравнять нулю.

Для более точного оценивания можно применить метод, использованный в данной диссертационной работе: в предположении, что констан-

ты скорости выявления больных слабо изменяются в зависимости от времени<sup>14</sup>, относительные скорости изменения численностей невыявленных больных могут быть оценены как отношение годового прироста потока выявления больных ( $\Delta(T_k^U \rightarrow T_k^T)$ ) к величине этого потока ( $(T_k^U \rightarrow T_k^T) = (\Delta T_k^a + \Delta T_k^p)$ ). Для грубой оценки  $\Delta(T_k^U \rightarrow T_k^T)$  можно использовать разность значений потока ( $T_k^U \rightarrow T_k^T$ ) за два смежных года (включающих тот год, для которого проводится оценка), но для компенсации случайных отклонений в статистических данных рекомендуется оценивать  $\Delta(T_k^U \rightarrow T_k^T)$  как производную линейной функции наилучшего приближения значений потока ( $T_k^U \rightarrow T_k^T$ ) за три или более смежных года (включающих тот год, для которого проводится оценка)<sup>15</sup>.

$$\xi_{kU} = \frac{\Delta(T_k^U \rightarrow T_k^T)}{(T_k^U \rightarrow T_k^T)} = \frac{\Delta(\Delta T_k^a + \Delta T_k^p)}{\Delta T_k^a + \Delta T_k^p}, \quad (3.32)$$

где индекс  $k$  принимает значения  $i$  и  $p$ , а через  $\Delta(\Delta T_k^a + \Delta T_k^p)$  обозначена оценка годового прироста выявления больных  $k$ -го типа.

- *Миграционные притоки невыявленных больных  $f_{nU}$  и  $f_{iU}$ :*

для их оценки используется формула (3.11):

$$f_{nU} = \frac{1}{3}f_{nT}, \quad f_{iU} = \frac{1}{3}f_{iT}.$$

- *Константы скорости миграционного оттока невыявленных больных  $e_{nU}$  и  $e_{iU}$ :*

$e_{nU}$  и  $e_{iU}$  принимаются равными аналогичным константам для групп выявленных больных ( $e_{nT}$  и  $e_{iT}$ ), которые оцениваются как отношение годового миграционного оттока к численности соответствующей группы:

$$e_{nU} = \frac{E_{nT}}{T_n^T}, \quad e_{iU} = \frac{E_{iT}}{T_i^T}. \quad (3.33)$$

<sup>14</sup>Справедливость данного предположения подтверждается лишь частично.

<sup>15</sup>В данной работе в качестве метода линейной регрессии использовалось наилучшее квадратичное приближение, использовались данные за 3 смежных года.

- Коэффициенты относительной эффективности активного и пассивного выявления БК- больных по сравнению с выявлением БК+ больных  $k_1$  и  $k_2$ :

на данном этапе исследований не представляется возможным оценить значения коэффициентов  $k_1$  и  $k_2$  из каких-либо реальных данных. Абсолютные значения итоговых оценок скрытой заболеваемости и параметров процесса выявления больных сильно зависят от выбора  $k_1$  и  $k_2$ , но отношение оценок этих величин для разных областей РФ (т.е. ранжировка областей по этим величинам) от выбора  $k_1$  и  $k_2$  зависит слабо. Это дает возможность проводить достоверную ранжировку (сравнение) областей с использованием даже весьма грубых оценок  $k_1$  и  $k_2$ . Приведенные в табл. 3.7 типичные значения  $k_1 = 0,08$  и  $k_2 = 0,004$  получены из эвристических соображений совпадения оценок скрытой заболеваемости  $I$  с ранее полученными оценками по порядку величины.

Для краткости в последующих формулах используются следующие параметры, вычисляемые по исходным данным и ранее оцененным величинам:

- отношение эффективности активного выявления БК+ больных к пассивному:  $r = \Delta T_i^a / \Delta T_i^p$ ,
- эффективная константа скорости оттока БК- больных:  $\varepsilon_{nU} = 1/\tau_n + e_{nU} + \xi_{nU}$ ,
- эффективная константа скорости оттока БК+ больных:  $\varepsilon_{iU} = 1/\tau_i + e_{iU} + \xi_{iU}$ ,
- годовое количество больных, выявленных активно:  $\Delta T^a = (\Delta T_n^a + \Delta T_i^a)$ ,
- годовое количество больных, выявленных пассивно:  $\Delta T^p = (\Delta T_n^p + \Delta T_i^p)$ .

Оценка константы скорости пассивного выявления БК+ больных  $\varphi_p$  вычисля-

ется по явной формуле (Б.8):

$$\varphi_p = \frac{r(\delta_i + k_1 \varepsilon_{iU}) \Delta T^p - (\delta_i + k_2 \varepsilon_{iU}) \Delta T^a}{r(k_1 - k_2) f_{iU} + (r + 1)(k_2 \Delta T^a - k_1 r \Delta T^p)}.$$

Оценка полной (скрытой) заболеваемости  $I$  вычисляется по формуле (Б.9) с применением ранее полученной оценки  $\varphi_p$ :

$$I = \frac{((k_1 r + k_2) \varphi_p + \varepsilon_{nU})(r \Delta T^p - \Delta T^a) + \gamma_n (k_1 r \Delta T^p - k_2 \Delta T^a)}{\varphi_p r (k_2 - k_1)} - f_{nD}.$$

Оценка константы скорости активного выявления БК+ больных  $\varphi_a$  вычисляется как

$$\varphi_a = r \varphi_p. \quad (3.34)$$

Оценки квазистационарных численностей невыявленных БК- и БК+ больных  $T_n^U$  и  $T_i^U$  вычисляются по следующим формулам (следствие из (Б.5)):

$$T_n^U = \frac{((r + 1) \varphi_p + \varepsilon_{iU})(f_{nU} + I) + \gamma_n f_{iU}}{((k_1 r + k_2) \varphi_p + \varepsilon_{nU})((r + 1) \varphi_p + \varepsilon_{iU}) - \delta_i \gamma_n}, \quad (3.35)$$

$$T_i^U = \frac{\delta_i (f_{nU} + I) + ((k_1 r + k_2) \varphi_p + \varepsilon_{nU}) f_{iU}}{((k_1 r + k_2) \varphi_p + \varepsilon_{nU})((r + 1) \varphi_p + \varepsilon_{iU}) - \delta_i \gamma_n}. \quad (3.36)$$

Оценка  $d$  вычисляется по (Б.10) как

$$d = \frac{\Delta T_i^p}{\varphi_p T_i^U}.$$

Еще раз отметим, что оценки, полученные по данному методу, предназначены прежде всего для сравнения и ранжирования популяций и действующих в них систем выявления больных, а не для получения точных оценок полной (скрытой) заболеваемости. Однако проведение дополнительных исследований, уточняющих связь между выявлением БК+ и БК- больных (в данном случае – уточняющих коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$ ), может позволить получать достоверные оценки скрытой заболеваемости  $I$ .

## Выводы

В данной главе проведен анализ данных по областям европейской части России и произведена оценка скрытой заболеваемости и характеристик процесса выявления больных.

Данные, систематически собираемые в рамках противотуберкулезных мероприятий, проводимых в России, отличаются от используемых в большинстве работ по математическому моделированию распространения и контроля туберкулеза. Российские данные описывают преимущественно события, связанные с выявленными больными туберкулезом. Наблюдения за количеством взрослых носителей латентной инфекции не производится. Кроме того, существуют основания считать, что выявляются далеко не все больные туберкулезом. Это не позволяет считать выявленную заболеваемость равной полной. В результате этого на первый план выходит задача по оценке полной (скрытой) заболеваемости и количеств невыявленных больных и носителей латентной инфекции в популяции.

Важным элементом для оценки количества носителей латентной инфекции является способ описания процесса передачи инфекции (т.е. задания зависимости силы инфекции  $\lambda$  от переменных модели). В данной работе предложен вид зависимости  $\lambda$  от переменных модели и дополнительных статистических параметров, позволяющий эффективно учитывать различия в средних плотностях населения между областями РФ.

Первичная настройка адаптированной базовой модели распространения и контроля туберкулеза на данные за 1999-2001 годы проводилась на основании предположения о постоянности констант скорости выявления больных (что позволило оценить темп изменения численностей групп невыявленных больных  $T_n^U$  и  $T_i^U$ ) и известной доле выявления бактериовыделителей  $r_B = 80\%$ . Полученные оценки численностей групп невыявленных больных и популяци-

онного уровня инфицированности (т.е. долей групп  $S$  и  $L$  от полной численности населения) характеризуются трехкратным разбросом. Существование такого разброса этих величин представляется маловероятным. Анализ используемых данных и метода настройки показал, что основным источником разброса оценок являются разброс годового количества выявляемых бактериовыделителей на душу населения и предположение о равенстве доли выявляемых бактериовыделителей  $r_B$  во всех рассматриваемых областях РФ.

Отказ от предположения о равенстве  $r_B$  во всех рассматриваемых областях РФ привел к необходимости оценки эффективности выявления больных на основании имеющихся данных. Была построена подмодель, описывающая процессы выявления больных с учетом разделения методов выявления больных на активные и пассивные, а также учитывающая возможность ложноотрицательных результатов теста на бактериовыделение у выявляемых больных. Эта модель позволила на основании данных о выявлении больных с стратификацией по методу выявления<sup>16</sup> оценить эффективные константы скорости активного и пассивного выявления, качество работы диагностической лаборатории и полную (скрытую) заболеваемость для каждой из рассматриваемых областей. На основании этих оценок легко получить оценки количества невыявленных больных.

Недостатком предложенного метода является то, что оценки, полученные путем настройки данной подмодели выявления на реальные данные, зависят от эвристически подобранных констант  $k_1$  и  $k_2$ , отражающих относительную эффективность активных и пассивных методов выявления БК- больных по сравнению с эффективностью выявления БК+ больных. Однако сильной зависимостью от выбора  $k_1$  и  $k_2$  характеризуются лишь абсолютные значения оценок, а их ранжировка (т.е. отношения оценок для разных областей) от этого выбора зависит слабо. Следовательно, на данный момент предложенный

---

<sup>16</sup>Такие данные доступны не для всех областей европейской части РФ.

метод оценки эффективности выявления больных и полной заболеваемости можно рекомендовать прежде всего для сравнения характеристик ситуации по туберкулезу и эффективности программ по выявлению больных и в разных регионах или в разные годы в одном и том же регионе.

Для того, чтобы предложенная вычислительная технология могла использоваться в качестве инструмента систематической оценки ситуации по туберкулезу и эффективности выявления больных, необходима модификация стандартной формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33). Описание предложений по такой модификации содержится в Приложении Г.

Неожиданным результатом настройки подмодели выявления оказалось то, что разброс оценок полной (скрытой) заболеваемости не уменьшился по сравнению с разбросом оценок, полученных путем настройки базовой модели. Непосредственная проверка возможности существования такого разброса не представляется возможной (при имеющихся статистических данных).

Однако по результатам проверки полученных оценок была выдвинута гипотеза, объясняющая такой разброс оценок заболеваемости. Проверка состояла в сравнении “условной” силы инфекции, воздействующей на детей<sup>17</sup>, с оценкой силы инфекции  $\lambda$  для взрослого населения, вычисленной на основе результатов настройки подмодели выявления больных и статистических данных. Исследуемые области европейской части РФ разделились на две группы: в первой отношение оценки силы инфекции  $\lambda$  к “условной” силе инфекции, воздействующей на детей, было порядка единицы, а во второй – порядка 0,3 и менее. Области из первой группы имеют наибольшие оценки скрытой заболеваемости  $I$  и скрытой распространенности (т.е. численности невыявленных больных). Оценки констант скоростей выявления больных не имеют столь выраженной корреляции с принадлежностью области к первой или второй

---

<sup>17</sup>“Условная” сила инфекции оценивалась на основе данных по выявлению детей с изменением пробы Манту с отрицательной на положительную.

группе.

На основании этого была выдвинута гипотеза о том, что в областях второй группы охват населения мероприятиями по выявлению больных туберкулезом ниже, чем в областях первой группы. В результате, оценки скрытых заболеваемости и распространенности туберкулеза, полученные с использованием данных по выявлению больных, в областях второй группы оказываются заниженными. При этом оценки эффективности процесса выявления больных в областях второй группы являются реалистичными, поскольку вычисляются на основании состояния больных при выявлении, а не на основании их абсолютного количества.

Эта гипотеза может служить объяснением трехкратного разброса оценок скрытой заболеваемости, поскольку из нее следует, что низкие оценки скрытой заболеваемости зачастую являются заниженными. Если эта гипотеза верна, то разброс оценок скрытой заболеваемости, полученных с учетом различий в покрытии населения программами выявления больных, будет меньше трехкратного. Однако методы оценки покрытия населения программами выявления на данный момент не разработаны.

## Заключение

Данная диссертационная работа посвящена анализу реальных данных и оценке ситуации по туберкулезу в России. В качестве основного инструмента анализа данных используются математические модели распространения и контроля туберкулеза. Их настройка на реальные данные позволяет оценивать важные “скрытые” (т.е. не измеряемые прямо) характеристики процесса распространения и контроля туберкулеза.

Основные научные результаты диссертации могут быть сформулированы следующим образом:

1. Адаптирована базовая математическая модель распространения и контроля туберкулеза. Адаптация состоит в:
  - учете миграционных притоков и оттоков,
  - использовании модифицированной зависимости силы инфекции  $\lambda$  от переменных модели и статистических данных, позволяющей эффективно учитывать различия областей РФ по плотности населения.
2. Исследованы аналитические свойства класса нелинейных нормальных систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Для их решений доказаны существование, единственность, неотрицательность, ограниченность и дифференцируемость по начальным данным и коэффициентам уравнений.
3. Проведен анализ данных по ряду областей европейской части РФ:
  - Проанализированы данные по Форме 33, разработан метод первичной настройки базовой модели распространения и контроля туберкулеза, показана существенная неоднородность рассматриваемых

областей европейской части РФ по эффективности выявления больных.

- Предложена подмодель, описывающая процессы выявления больных; она позволила оценить скрытую заболеваемость и эффективность выявления больных в ряде областей РФ.
- Произведена проверка полученных оценок путем сравнения расчетной силы инфекции с данными о силе инфекции в детских возрастных группах.

Таким образом, разработана вычислительная технология, позволяющая оценивать ключевые параметры, необходимые для мониторинга ситуации по туберкулезу и оптимизации противотуберкулезных мероприятий. В Приложении Г описаны практические предложения по модификации формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33), позволяющие применять предложенную вычислительную технологию в качестве инструмента систематической оценки ситуации по туберкулезу и эффективности выявления больных.

## Литература

- [1] *Авилов К.К., Романюха А.А.* Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных // Автоматика и телемеханика. 2007. Т. 9. С. 145-160.
- [2] *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. V. 19, №4. 305-314.
- [3] *Авилов К.К., Романюха А.А.* Математические модели распространения и контроля туберкулеза // Математическая биология и биоинформатика. 2007. Т. 2, №2. С. 188-318. ([http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007\(2\\_188\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007(2_188).pdf))
- [4] *Авилов К.К.* Моделирование эпидемиологии туберкулеза в России // Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. Сб. тез. Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посв. Всемирному дню борьбы с туберкулезом. М. 2006. С. 5-7.
- [5] *Авилов К.К.* Настройка модели распространения туберкулеза на реальные данные. Анализ источников ошибок // Доклады 1-й междунар. конф. “Математическая биология и биоинформатика”, г. Пущино, 9-15 октября 2006 г. / Под ред. В.Д. Лахно. М.: МАКС Пресс. 2006. С. 140-141.
- [6] *Авилов К.К.* Математическое моделирование процесса распространения туберкулеза. Настройка на реальные данные // Проблемы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза. Сб. научн. трудов Юбилейной науч.-практ. конф., посв. 45-летию кафедры туберкулеза СГМУ, г.

Саратов, 10 ноября 2006 г. / под ред. П.В. Глубочко, Т.И. Морозовой. С. 17-22.

- [7] *Авилов К.К.* Оценка параметров процесса выявления больных туберкулезом в России на основе реальных данных // Сб. докладов XV международной конференции “Новые информационные технологии в медицине, фармакологии, биологии и экологии”, г. Ялта-Гурзуф, 31 мая - 9 июня 2007 г.
- [8] *Cardona P.-J.* New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment // *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 2006. V. 6. P. 27-39.
- [9] *Чан Дж., Кауфманн С.Х.Е.* Механизмы иммунной защиты // В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина. 2002. 696 с.: с ил.
- [10] *Барнес П.Ф., Модлин Р.Л., Эльнер Дж.Дж.* Реакции Т-клеток и цитокины // В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина. 2002. 696 с.: с ил.
- [11] *Иваньи Дж., Толе Дж.* Специфичность и функции Т- и В-клеток, распознавание при туберкулезе // В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина. 2002. - 696 с.: с ил.
- [12] *Рук Г.А.В., Блум Б.Р.* Механизмы патогенеза туберкулеза // В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина. 2002. 696 с.: с ил.
- [13] *Bhatt K., Salgame P.* Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* // *Journal of Clinical Immunology*. 2007. N. 27, №4. P. 347-362.

- [14] *Hunter R.L., Jagannath Ch., Actor J.K.* Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: Contradiction of long-held beliefs // *Tuberculosis (Edin)*. 2007. V. 87, №4. P. 267-278.
- [15] *Санникова Т.Е., Марчук Г.И., Романюха А.А., Яшин А.И.* Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // *Успехи геронтологии*. 2003. №12. С. 91-98.
- [16] *Romanyukha A.A., Yashin A.I.* Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2003. V. 124. P. 433-443.
- [17] *Waalder, H.T., Geser, A., Andersen, S.* The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis // *Am. J. publ. Health*. 1962. V. 52. P. 1002–1013.
- [18] *Hedrich A.W.* Monthly Estimates of the Child Population "Susceptible" to Measles, 1900–1931, Baltimore // *Md. Am. J. Hyg.* 1933. V. 17. P. 613–636.
- [19] *Muench H.* Catalytic Models in Epidemiology. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1959.
- [20] *Frost W.H.* How Much Control of Tuberculosis? // *A.J.P.H.* 1937. V. 27, №8, P. 759-766.
- [21] *Feldman F.M.* How Much Control of Tuberculosis: 1937-1957-1977? // *Am. J. Public Health Nations Health*. 1957. V. 47, №10. P. 1235–1241.
- [22] *Palmer C.E., Shaw L.W., Comstock G.W.* Community trials of BCG vaccination // *Am. Rev. Tuberc.* 1958. V. 77, №6. P. 877-907.

- [23] *Sutherland I.* An Estimation of the Scope for BCG Vaccination in Preventing Tuberculosis Among Those Aged 15-19 Years in England and Wales at the present time // *Tubercle*. 1959. V. 40. P. 413.
- [24] *Frimodt-Møller J.A.* Community-Wide tuberculosis Study in a South Indian Rural Population, 1950-1955 // *Bull. World Health Organ.* 1960. V. 22. P. 61.
- [25] *Waalder H.T.* Cost-benefit analyses of BCG vaccination under various epidemiological situations // *Bull. int. Union Tuberc.* 1968. V. 41. P. 42–52.
- [26] *Waalder H.T.* A Dynamic Model for the Epidemiology of Tuberculosis // *American Review of Respiratory Disease*. 1968. V. 98. P. 591–600.
- [27] *Waalder, H.T., Piot M.A.* The use of an epidemiological model for estimating 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. V. 41. P. 75–93.
- [28] *Waalder 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. V. 43. P. 1–16.
- [29] *Waalder 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. V. 51. P. 263–271.
- [30] *Brogger S.* Systems analysis in tuberculosis control: A model // *American Review of Respiratory Disease*. 1967. V. 95 №3. P. 419–434.

- [31] *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. V. 96. P. 893–909.
- [32] *ReVelle C.S.* The Economic Allocation of Tuberculosis Control Activities in Developing Nations. Ph.D. thesis. New York.: Cornell University. 1967.
- [33] *Ferebee S.H.* An epidemiological model of tuberculosis in the United States // *Bulletin of the National Tuberculosis Association*. 1967. №1. P. 4-7.
- [34] *Azuma Y.* A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers // *Bulletin of the World Health Organization*. 1975. V. 52. P. 313-322.
- [35] *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.
- [36] *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. V. 1, №8. P. 815-821.
- [37] *Blower S.M., Small P.M., Hopewell P.C.* Control strategies for tuberculosis: new models for old problems // *Science*. 1996. V. 273. P. 497–500.
- [38] *Lietman T., Porco T., Blower S.* Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-immunity // *American Journal of Public Health*. 1997. V. 87, №12. P. 1923-1927.
- [39] *Porco T.C., Blower S.M.* Quantifying the Intrinsic Transmission Dynamics of Tuberculosis // *Theoretical Population Biology*. 1998. V. 54. P. 117–132.

- [40] *Blower S.M., Gerberding J.L.* Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework // *J. Mol. Med.* 1998. V. 76. P. 624–636.
- [41] *Blower S., Porco T., Lietman T.* Tuberculosis: The Evolution of Antibiotic Resistance and the Design of Epidemic Control Strategies // В сб.: *Mathematical Models in Medical and Health Sciences* / под ред. Horn, Simonett, Webb. USA: Vanderbilt Press, 1998.
- [42] *Ziv E., Daley C.L., Blower S.M.* Early Therapy for Latent Tuberculosis Infection // *American Journal of Epidemiology.* 2001. V. 153, №4. P. 381–385.
- [43] *Lietman T., Blower S.M.* Potential Impact of Tuberculosis Vaccines as Epidemic Control Agents // *Clinical Infectious Diseases.* 2000. V. 30 (Suppl. 3). P. S316–22.
- [44] *Ziv E., Daley C.L., Blower S.* Potential Public Health Impact of New Tuberculosis Vaccines // *Emerging Infectious Diseases.* 2004. V. 10, №9. P. 1529–1535.
- [45] *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. V. 28. P. 437–444.
- [46] *Blower S.M., Chou T.* Modeling the emergence of the ‘hot zones’: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance // *Nature Medicine.* 2004. V. 10, №10. P. 1111–1116.
- [47] *Андерсон Р., Мэй Р.* Инфекционные болезни человека. Динамика и Контроль. Пер. с англ. - М.: Мир, “Научный мир”, 2004. 784 с., с ил.
- [48] *The Stop TB Strategy.* / World Health Organization. 2006.

(WHO/HTM/STB/2006.37) ([http://www.stoptb.org/resource\\_center/assets/documents/The\\_Stop\\_TB\\_Strategy\\_Final.pdf](http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/The_Stop_TB_Strategy_Final.pdf))

- [49] Vynnycky E. An Investigation of the Transmission Dynamics of *M. tuberculosis*. Ph.D. thesis, London: University of London. 1996.
- [50] 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. V. 119. P. 183-201.
- [51] 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. V. 1, №6. P. 389-396.
- [52] Vynnycky E., Fine P.E.M. Lifetime Risks, Incubation Period, and Serial Interval of Tuberculosis // *American Journal of Epidemiology*. 2000. V. 152, №3. P. 247–263.
- [53] 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. V. 126, №1. P. 43-62.
- [54] 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. V. 9, №2. P. 176–183.
- [55] Sutherland I., Švandová E., Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli // *Tubercle*. 1982. V. 63. P. 255-268.

- [56] *Holm J.* Development of tuberculous infection to tuberculous disease. TSRU Progress Report; KNCV: The Hague, The Netherlands, 1969.
- [57] *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.
- [58] *National Tuberculosis Institute, Bangalore.* Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study // Bulletin of the World Health Organization. 1974. V. 51. P. 473-488.
- [59] *Dye C., Garnett G.P., Sleeman K., Williams B.G.* Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy // The Lancet. 1998. V. 352. P. 1886–1891.
- [60] *Baltussen R., Floyd K., Dye C.* Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries // BMJ. 2005. V. 331. P. 1364.
- [61] *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. V. 102, №27. P. 9619–9624.
- [62] *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.
- [63] *Dye C., Williams B.G.* Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97, №14. P. 8180–8185.
- [64] *Dye C., Espinal M.A.* Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2001. V. 268. P. 45–52.

- [65] Currie C.S., Williams B.G., Cheng R.C., Dye C. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? // AIDS. 2003. V. 17, №17. P. 2501-8.
- [66] 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. V. 5. P. 130.
- [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).
- [68] Murray C.J.L., Salomon J.A. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95, №23. P. 13881-13886.
- [69] Murray C.J.L., Salomon J.A. Using mathematical models to evaluate global tuberculosis control strategies. Cambridge, MA.: Harvard Center for Population and Development Studies. 1998.
- [70] Cohen T., Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogeneous fitness // Nature Medicine. 2004. V. 10. P. 1117–1121.
- [71] Resch S.C., Salomon J.A., Murray M., Weinstein M.C. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis // PLoS Medicine. 2006. V. 3, №7. P. 1048–1057.
- [72] 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. V. 3, №8. P. 1302–1309.

- [73] *Перельман М.И., Корякин В.А.* Фтизиатрия: учебник. М.: Медицина. 1996. 336 с.
- [74] *Карташев А.П., Рождественский Б.Л.* Обыкновенные дифференциальные уравнения и основы вариационного исчисления. М.: Наука, 1980. – 288 с.
- [75] *Красносельский М.А.* Оператор сдвига по траекториям дифференциальных уравнений. М.: Наука. 1966. – 332 с.
- [76] *Понтрягин Л.С.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. 4-е изд. М.: Наука. 1974. – 331 с.
- [77] Туберкулез. Патогенез, защита, контроль: Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина. 2002. 696 с.: с ил.
- [78] *Styblo K.* Epidemiology of Tuberculosis. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV). 1991.
- [79] Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. 2004. Стат. сб. М.: Росстат, 2004.
- [80] Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. 2005. Электронный стат. сб. М.: Росстат, 2005.

## Приложение А

### Метод усвоения эпидемиологических данных

Здесь описывается предлагаемый метод прямой оценки значений ряда параметров и начальных данных для модели (2.1)-(2.6) на основе статистических данных, содержащихся в отчетности по Форме 33.

Данные ежегодной отчетности по Форме 33 позволяют напрямую оценить численности групп выявленных больных  $T_n^T$  и  $T_i^T$  за каждый год, а также все модельные потоки, входящие или выходящие из этих групп. В дальнейшем изложении выражения вида  $\{Абв\}$  будут означать поле Формы 33, озаглавленное “Абв”, а выражения  $(A \rightarrow B)$  – годовые потоки из  $A$  в  $B$ , где в качестве аргументов могут быть как группы модели, так и символы  $E$  и  $\times$ , обозначающие внешнюю для рассматриваемой популяции среду (т.е. миграционные явления) и смерть соответственно.

Группы взрослых больных  $T_n^T$  и  $T_i^T$  ассоциированы с индивидами, находящимися на учете по I или II группам (подробности о группах учета в противотуберкулезных диспансерах см. [73]).

$$T_n^T + T_i^T = \{ТОД, \text{ на конец года, всего}\} - \\ - \{ТОД, \text{ на конец года, детей до 14 л.}\}, \quad (A.1)$$

$$T_i^T = \{Б-ых с ТОД, выделяющих МБТ, состоит на конец года\}, \quad (A.2)$$

$$T_i^T = (T_n^T + T_i^T) - T_i^T = \{ТОД, \text{ на конец года, всего}\} - \\ - \{ТОД, \text{ на конец года, детей до 14 л.}\} - \\ - \{Б-ых с ТОД, выделяющих МБТ, состоит на конец года\}. \quad (A.3)$$

Количества умерших, а через него – константы смертности  $\mu_{nT}$  и  $\mu_{iT}$ , оцени-

ваются следующим образом:

$$(T_i^T \rightarrow \times) = \{B\text{-ых ТОД, выделяющих МБТ, умерло от ТБ}\} + \\ + \{B\text{-ых ТОД, выделяющих МБТ, умерло от др. причин}\}, \quad (A.4)$$

$$\mu_{iT} = (T_i^T \rightarrow \times) / T_i^T, \quad (A.5)$$

$$(T_n^T \rightarrow \times) = \{Умерло больных от активных форм ТБ, всего\} - \\ - \{Умерло больных от активных форм ТБ, дети\} + \\ + \{Умерло больных от других заболеваний, всего\} - \\ - \{Умерло больных от других заболеваний, дети\} - (T_i^T \rightarrow \times), \quad (A.6)$$

$$\mu_{nT} = (T_n^T \rightarrow \times) / T_n^T. \quad (A.7)$$

Отток клинически излеченных индивидов из  $T_n^T$  в  $L$  (переход в III-ю группу учета) и его константа скорости:

$$(T_n^T \rightarrow L) = \{B \text{ связи с излеч-м переведено из акт. групп в III, всего}\} - \\ - \{B \text{ связи с излеч-м переведено из акт. групп в III, детей}\}, \quad (A.8)$$

$$\gamma_{L0} = (T_n^T \rightarrow L) / T_n^T. \quad (A.9)$$

Поток развивших бактериовыделение на фоне лечения (из  $T_n^T$  в  $T_i^T$ ) и его константа скорости:

$$(T_n^T \rightarrow T_i^T) = \{Бактриовыд-ей, обнаружено вновь из числа б-ых, \\ стоящих на учете с закр. формами акт.ТБ\}, \quad (A.10)$$

$$\delta_{i0} = (T_n^T \rightarrow T_i^T) / T_n^T. \quad (A.11)$$

Поток прекративших бактериовыделение на фоне лечения (из  $T_i^T$  в  $T_n^T$ ) и его

константа скорости:

$$(T_i^T \rightarrow T_n^T) = \{\text{Бактриовыд-ей, перестало выделять бактерии, всего}\}, \quad (\text{A.12})$$

$$\gamma_{n0} = (T_i^T \rightarrow T_n^T) / T_i^T. \quad (\text{A.13})$$

Потоки выявления больных ( $D_{\text{в/в}}$ ,  $D_{\text{рец}}$  и  $D_{\text{III}}$  являются вспомогательными величинами, обозначающими потоки выявления впервые выявленных больных, рецидивов туберкулеза и активации болезни у недавно клинически излеченных индивидов):

$$(T_i^U \rightarrow T_i^T) = \{\text{Бактеиовыд-ей, обнаружено вновь из числа б-ых, с впервые в жизни уст. диагнозом акт. туб., всего}\},$$

$$D_{\text{в/в}} = \{\text{ТОД, взято на уч. в отч. году впрев. выявл. б-ых, всего}\} - \\ - \{\text{ТОД, взято на уч. в отч. году впрев. выявл. б-ых, дети до 14 л.}\},$$

$$D_{\text{рец}} = \{\text{Взято на учет с рецидивами ТОД, всего}\} - \\ - \{\text{Взято на учет с рецидивами ТОД, дети до 14 л.}\} + \\ + \{\text{Взято на уч. с рецидивами ТОД, сост. на уч. по VIIA гр., всего}\} - \{\text{Взято на уч. с рецидивами ТОД, сост. на уч. по VIIA гр., дети до 14 л.}\},$$

$$D_{\text{III}} = \{\text{В св. с активиз-ей процесса перевод-о из III в I гр., всего}\} - \\ - \{\text{В св. с активиз-ей процесса перевод-о из III в I гр., дети до 14 л.}\},$$

$$(T_n^U \rightarrow T_n^T) = D_{\text{в/в}} + D_{\text{рец}} + D_{\text{III}} - (T_i^U \rightarrow T_i^T).$$

Миграционные оттоки выявленных больных и соответствующие константы

скорости:

$$(T_i^T \rightarrow E) = \{\text{Бактериовыд-ей, сост. на учете, выбыло из р-на обслуж-я}\},$$

$$e_{iT} = (T_i^T \rightarrow E)/T_i^T,$$

$$(T_n^T \rightarrow E) = \{\text{Б-ых акт.ТБ, переведено в др.учреждения, всего}\}-$$

$$- \{\text{Б-ых акт.ТБ, переведено в др.учреждения, дети до 14 л.}\}-$$

$$- (T_i^U \rightarrow E),$$

$$e_{nT} = (T_n^T \rightarrow E)/T_i^T.$$

Миграционные притоки выявленных больных:

$$(E \rightarrow T_i^T) = f_{iT} = \{\text{Бактериовыд-ей, переведено из др.учреждений}\},$$

$$(E \rightarrow T_n^T) = f_{nT} = \{\text{Переведено б-ых акт.ТБ из др.учрежд., всего}\}-$$

$$- \{\text{Переведено б-ых акт.ТБ из др.учрежд., дети до 14 л.}\}-$$

$$- (E \rightarrow T_i^T).$$

## Приложение Б

### Вывод формул, используемых для оценки параметров процесса выявления больных

Здесь описывается вывод формул для оценки величин  $I$ ,  $\varphi_a$ ,  $\varphi_p$  и  $d$  на основании уравнений (3.30)-(3.31) [1]. Значения потоков выявления  $\Delta T_n^a$ ,  $\Delta T_n^p$ ,  $\Delta T_i^a$ ,  $\Delta T_i^p$ , параметров  $k_1$  и  $k_2$ , миграционных притоков больных  $f_{nU}$  и  $f_{iU}$ , констант скоростей миграционного оттока больных  $e_{nU}$  и  $e_{iU}$ , относительных скоростей прироста численности групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$  —  $\xi_{nU}$  и  $\xi_{iU}$  соответственно, а также всех констант скоростей, связанных с естественной динамикой групп больных ( $1/\tau_n$ ,  $1/\tau_i$ ,  $\gamma_n$ ,  $\delta_i$ ) считаются известными.

Введем для удобства величину  $r$ , определяемую как  $r = \Delta T_i^a / \Delta T_i^p$ . Поскольку  $\Delta T_i^a$  и  $\Delta T_i^p$  считаются известными, значение величины  $r$  легко вычисляется. Из рассмотрения третьей и четвертой строк уравнения (3.31) нетрудно вывести соотношение

$$\varphi_a = r\varphi_p. \quad (\text{Б.1})$$

Путем суммирования первой и третьей, а также второй и четвертой строк уравнения (3.31) и применения соотношения (Б.1) можно получить линейное уравнение, содержащее лишь одну из оцениваемых величин  $\varphi_p$ :

$$\begin{pmatrix} \Delta T_n^a + \Delta T_i^a \\ \Delta T_n^p + \Delta T_i^p \end{pmatrix} = \varphi_p \begin{bmatrix} k_1 r & r \\ k_2 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}. \quad (\text{Б.2})$$

Выражение для численностей групп  $T_n^U$  и  $T_i^U$ , фигурирующих в правой части (Б.2), выводится из уравнения (3.30). Производные численностей групп по времени заменяются произведениями самих численностей на относительные скорости прироста  $\xi_{nU}$  и  $\xi_{iU}$ :

$$\begin{pmatrix} \xi_{nU} T_n^U \\ \xi_{iU} T_i^U \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_{nU} + I \\ f_{iU} \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} -(k_1 \varphi_a + k_2 \varphi_p + \frac{1}{\tau_n} + e_{nU}) & \gamma_n \\ \delta_i & -(\varphi_a + \varphi_p + \frac{1}{\tau_i} + e_{iU}) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}.$$

Очевидными преобразованиями с учетом соотношения (Б.1) это сводится к виду

$$\begin{pmatrix} f_{nU} + I \\ f_{iU} \end{pmatrix} = -A_{mod} \begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix}, \quad (\text{Б.3})$$

где матрица  $A_{mod}$  является матрицей из уравнения (3.30), модифицированной с учетом динамики групп невыявленных больных:

$$A_{mod} = \begin{bmatrix} -((k_1 r + k_2) \varphi_p + \frac{1}{\tau_n} + e_{nU} + \xi_{nU}) & \gamma_n \\ \delta_i & -((r + 1) \varphi_p + \frac{1}{\tau_i} + e_{iU} + \xi_{iU}) \end{bmatrix}. \quad (\text{Б.4})$$

Из уравнения (Б.3) получаем выражение для численностей групп невыявленных больных:

$$\begin{pmatrix} T_n^U \\ T_i^U \end{pmatrix} = -A_{mod}^{-1} \begin{pmatrix} f_{nU} + I \\ f_{iU} \end{pmatrix}. \quad (\text{Б.5})$$

Подстановка (Б.5) в (Б.2) с очевидными преобразованиями приводит к соотношению

$$A_{mod} \begin{bmatrix} k_1 r & r \\ k_2 & 1 \end{bmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \Delta T_n^a + \Delta T_i^a \\ \Delta T_n^p + \Delta T_i^p \end{pmatrix} = -\varphi_p \begin{pmatrix} f_{nU} + I \\ f_{iU} \end{pmatrix}. \quad (\text{Б.6})$$

Используя общеизвестную формулу для обратной матрицы размера  $2 \times 2$ , легко показать, что

$$A_{mod} \begin{bmatrix} 1 & -r \\ -k_2 & k_1 r \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta T_n^a + \Delta T_i^a \\ \Delta T_n^p + \Delta T_i^p \end{pmatrix} = -\varphi_p r (k_1 - k_2) \begin{pmatrix} f_{nU} + I \\ f_{iU} \end{pmatrix}. \quad (\text{Б.7})$$

Нетрудно видеть, что в уравнении (Б.7) фигурируют только две неизвестные величины –  $\varphi_p$  и  $I$ , причем вторая строка содержит лишь  $\varphi_p$ . Следовательно,

можно получить выражение для  $\varphi_p$  из второй строки (Б.7), а затем, подставляя результат в первую строку, получить выражение для  $I$ :

$$\varphi_p = \frac{r(\delta_i + k_1 \varepsilon_{iU}) \Delta T^p - (\delta_i + k_2 \varepsilon_{iU}) \Delta T^a}{r(k_1 - k_2) f_{iU} + (r + 1)(k_2 \Delta T^a - k_1 r \Delta T^p)}, \quad (\text{Б.8})$$

где введены обозначения  $\varepsilon_{iU} = \frac{1}{\tau_i} + e_{iU} + \xi_{iU}$ ,  $\Delta T^p = (\Delta T_n^p + \Delta T_i^p)$  и  $\Delta T^a = (\Delta T_n^a + \Delta T_i^a)$ ,

$$I = \frac{((k_1 r + k_2) \varphi_p + \varepsilon_{nU})(r \Delta T^p - \Delta T^a) + \gamma_n (k_1 r \Delta T^p - k_2 \Delta T^a)}{\varphi_p r (k_2 - k_1)} - f_{nD}, \quad (\text{Б.9})$$

где через  $\varepsilon_{nU}$  обозначена величина  $\varepsilon_{nU} = \frac{1}{\tau_n} + e_{nU} + \xi_{nU}$  и использовано выражение (Б.8) для  $\varphi_p$ .

Оценка величины  $\varphi_a$  следует из выражений (Б.1) и (Б.8). Попутно легко получить формулы для численностей групп невыявленных больных  $T_n^U$  и  $T_i^U$ : поскольку выражения для  $\varphi_p$  и  $I$  известны (уравнения (Б.8) и (Б.9)), уравнения (Б.5) и (Б.4) однозначно определяют эти численности. Для вывода выражения для параметра  $d$  необходимо воспользоваться четвертой строкой уравнения (3.31) и полученными формулами для  $\varphi_p$  и  $T_i^U$ :

$$d = \frac{\Delta T_i^p}{\varphi_p T_i^U}. \quad (\text{Б.10})$$

## Приложение В

### Оценки области допустимых значений относительных скоростей выявления больных $k_1$ и $k_2$

Здесь описана оценка области допустимых значений параметров  $k_1$  и  $k_2$  [1].

Параметры  $k_1$  и  $k_2$  отражают относительную эффективность выявления больных с ранними стадиями туберкулеза ( $T_n^U$ ) по сравнению с больными с поздними стадиями туберкулеза ( $T_i^U$ ). Получение их *прямых* оценок без подробных статистических данных о стратегии выявления больных не представляется возможным. Авторы статьи такими статистическими данными не располагают. Тем не менее имеющиеся данные и экспертные оценки позволяют оценить область допустимых значений  $k_1$  и  $k_2$ .

Из физического смысла рассматриваемых коэффициентов очевидно, что они могут принимать только неотрицательные значения, причем  $k_1 > k_2$ , так как активное выявление заведомо более эффективно в отношении больных с ранними стадиями ТОД, чем пассивное. В случае отсутствия ложноотрицательных результатов лабораторного тестирования на бактериовыделение ( $d = 1$ ) из уравнения (3.31) следовало бы

$$\frac{\widehat{\Delta T_n^a}}{\widehat{\Delta T_n^p}} = \frac{k_1 \varphi_a}{k_2 \varphi_p}. \quad (\text{В.1})$$

Однако наличие ложноотрицательных лабораторных результатов приводит к примешиванию к потоку больных, выявленных *как* БК-, некоторого количества бациллярных больных, доля активно выявленных среди которых ниже, чем среди бациллярных больных. Отсюда следует

$$\frac{\widehat{\Delta T_n^a}}{\widehat{\Delta T_n^p}} > \frac{\Delta T_n^a}{\Delta T_n^p}. \quad (\text{В.2})$$

Кроме того, из третьей и четвертой строк уравнения (3.31) легко получить,

что

$$\frac{\Delta T_i^a}{\Delta T_i^p} = \frac{\varphi_a}{\varphi_p}. \quad (\text{B.3})$$

Из (B.1)-(B.3) следует, что

$$\frac{k_1}{k_2} > \frac{\Delta T_n^a}{\Delta T_n^p} \cdot \frac{\Delta T_i^p}{\Delta T_i^a}. \quad (\text{B.4})$$

Правая часть (B.4) может быть определена из статистических данных для каждой из 9 областей европейской части РФ, на которые настраивается под-модель выявления больных. Наибольшее из наблюдаемых значений правой части (B.4) составляет 4,92. Поскольку коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$  считаются одинаковыми для всех областей, в качестве одной из границ области допустимых значений  $k_1$  и  $k_2$  было взято условие

$$\frac{k_1}{k_2} \geq 5. \quad (\text{B.5})$$

Предыдущие оценки параметров модели [2] также позволяют грубо оценить значения  $k_1$  и  $k_2$  по порядку величины. Эти результаты приводят к оценкам  $k_1, k_2 \sim 0,05$ . С учетом соотношения (B.5) в качестве итоговой области допустимых значений был выбран треугольник на плоскости  $(k_1, k_2)$ , задаваемый следующими выражениями:

$$0 \leq k_1 \leq 0,1, \quad 0 \leq k_2 \leq k_1/5. \quad (\text{B.6})$$

## Приложение Г

### **Практические предложения по модификации формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33)**

Здесь описываются предложения по модификации формы отчетности о ситуации по туберкулезу (Формы 33). Такая модификация необходима для того, чтобы предложенная в разделе 3.6 вычислительная технология могла использоваться в качестве инструмента систематической оценки ситуации по туберкулезу и эффективности выявления больных.

Форма 33 (“Сведения о больных туберкулезом”) является стандартизованной формой отчетности противотуберкулезных учреждений различных уровней перед вышестоящими организациями. В последней своей редакции она содержит более 650 показателей. К описанию эпидемиологической ситуации за пределами групп выявленных больных имеют отношение несколько десятков показателей (прежде всего, количества выявленных больных и их характеристики).

Для оценки скрытой заболеваемости, распространенности и эффективности процесса выявления больных необходимы данные по выявлению больных с разделением одновременно как по диагностированной бациллярности (БК+/БК-), так и по типу выявления (активное или пассивное). На данный момент в Форме 33 содержится информация лишь об общем количестве активно выявленных больных<sup>1</sup>. Поэтому предлагается добавить в таблицу (2230) Формы 33<sup>2</sup> строки “МБТ+, выявлен активно” и “МБТ-, выявлен активно”, отражающие количества активно выявленных больных среди бациллярных и небациллярных соответственно. Вместе с информацией об общем количестве

---

<sup>1</sup>“Выявлено больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза из числа осмотренных на туберкулез.”

<sup>2</sup>“Распределение впервые выявленных больных туберкулезом и с рецидивом взятых на учет в отчетном году.”

выявленных бациллярных и небациллярных больных (остальные строки таблицы (2230)) это даст необходимые данные для оценки скрытых заболеваемости и распространенности туберкулеза и эффективности выявления больных при помощи предложенной вычислительной технологии.