

СИСТЕМНАЯ ДИНАМИКА КАК ИНСТРУМЕНТ АНАЛИЗА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА

¹Кафедра информатики и биостатистики НАО «Медицинский университет Караганды»

*Темирлан Алибиевич Укубаев – преподаватель кафедры информатики и биостатистики НАО «Медицинский университет Караганды»; e-mail: ukubaevt@qmu.kz, тел. +7 777 969 06 60

Актуальность. Туберкулез - одна из лидирующих причин заболеваемости и смерти в мире. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире остаётся напряженной, несмотря на тенденцию улучшения показателей заболеваемости и смертности. В связи со сложившейся ситуацией по ТБ на сегодняшний день, несомненно, актуальным остается непрекращающееся изучение механизмов эпидемического процесса ТБ.

Цель. Анализ доступных на сегодняшний день моделей процесса распространения ТБ, основанных на системной динамике, с характеристикой основных предположений, выдвигаемых при моделировании, по данным научной литературы.

Стратегия поиска. Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, e-Library. Глубина поиска - 10 лет. Критерии включения: публикации, опубликованные в период с 2010-2020гг., на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые публикации, эпидемиологические исследования, основанные на системной динамике. Критерии исключения: повторно встречающиеся публикации, систематические обзоры, публикации с платным доступом. Всего проанализировано 312 публикации, из них 52 включены в данный обзор.

Результаты. Анализ литературных данных установил, что на сегодняшний день большинство исследований по разработке системно-динамических моделей нацелены на прогнозирование эпидемиологической ситуации с использованием локальных данных. Кроме того, незначительное количество исследований проведено с включением сопутствующей патологии, такой как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет. Результаты также показали, что отсутствуют работы с комбинацией ряда факторов риска в рамках одной модели, что позволило бы создать более реалистичную проекцию течения эпидемического процесса ТБ.

Выводы. На основании проведенного анализа научной литературы можно сделать вывод, что метод моделирования - системная динамика - обладает высокой функциональностью, позволяя не только осуществлять прогноз эпидемиологической ситуации по ТБ и оценить эффективность стратегий вмешательства, но и произвести оценку влияния ряда факторов риска на течение эпидемического процесса ТБ.

Ключевые слова: математическое моделирование, системная динамика, туберкулез

Туберкулез (ТБ) - одна из десяти основных причин смерти в мире, а также ведущая причина смерти от одного инфекционного агента. Приблизительно четверть мирового населения поражена *Mycobacterium tuberculosis*. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире ежегодно заболевают ТБ 9-11 миллионов человек. Количество умерших от ТБ превышает 1 миллион человек в год. Однако, прослеживается тенденция постепенного снижения показателей заболеваемости и смертности от ТБ [10].

На сегодняшний день распространенность ТБ в разных странах и регионах мира неравномерна. Вариация распространенности ТБ обусловлена комплексным воздействием факторов риска различной природы, таких как социальные, экономические и медико-биологические характеристики населения, а также особенности демографической и эпидемиологической ситуации. Данная особенность эпидемического процесса ТБ оказывает воздействие не только на динамику распространения инфекции, но и результативность управленческих решений [31].

С увеличением вычислительной мощности компьютерной техники наблюдается значительный рост в применении методов математического

моделирования в эпидемиологии инфекционных заболеваний. Существует большое количество различных подходов моделирования процессов распространения инфекций [17]. Наиболее активно используемым является метод системной динамики. Системная динамика позволяет не только прогнозировать эпидемиологическую ситуацию и исследовать механизмы, лежащие в основе эпидемического процесса, но и разрабатывать и анализировать программы контроля инфекционной патологии [53].

В связи со сложившейся ситуацией по ТБ на сегодняшний день, несомненно, актуальным остается непрекращающееся изучение механизмов эпидемического процесса ТБ, и прогнозирование эпидемиологических показателей ТБ, в том числе с анализом различных сценариев по типу «что-если». Системно-динамические модели как нельзя лучше подходят для этих целей. Главной задачей любой модели является представление действительности с максимальной точностью, учитывая при этом базовые принципы моделируемой системы [17]. Несмотря на тот факт, что первая системно-динамическая модель распространения ТБ была разработана более полувека назад, современные модели продолжают различаться в своих основных предположениях

в силу несовершенного понимания сложной эпидемиологии ТБ, а также отсутствия доступных данных о клиническом прогрессировании заболевания на разных стадиях [53].

Систематический анализ предыдущих исследований, по моделированию процесса распространения ТБ, позволяет идентифицировать основные направления в развитии системно-динамического моделирования процесса распространения ТБ на сегодняшний день, а также предоставит возможность оценить функциональность системной динамики (System Dynamics) как нового подхода к анализу эпидемического процесса ТБ.

Так, целью данной статьи стал анализ доступных на сегодняшний день моделей распространения ТБ, основанных на системной динамике, с характеристикой основных предположений, выдвигаемых при моделировании, по данным научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного обзора были рассмотрены все опубликованные исследования по математическому моделированию ТБ, в которых применялся метод системной динамики. Анализ проводился по следующим ключевым аспектам: цель исследования, структура модели, факторы, используемые для стратификации структурных единиц модели.

2.1. Стратегия поиска. Поиск источников был осуществлён в следующих электронных библиографических базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, e-Library, опубликованных за последние 10 лет, на казахском, русском и английском языках. Все поисковые запросы были углубленными, чтобы охватить все ресурсы, и состояли из следующих ключевых слов: «Туберкулез», «Системная динамика», «Математическое моделирование», «ТБ», «Tuberculosis», «Mycobacterium tuberculosis», «Dynamic model», «Transmission dynamics», «Simulation».

2.2. Критерии включения/исключения. Заголовки и аннотации были проанализированы для выявления потенциально актуальных публикаций по моделированию эпидемического процесса ТБ. Далее, произведен сбор и оценка полных текстов полученных статей на соответствие критериям отбора. Включенные в обзор публикации являлись эпидемиологическими исследованиями по моделированию эпидемического процесса ТБ, основанные на системной динамике. Публикации исключались из обзора, если они повторно встречались, являлись систематическими обзорами или публикациями с платным доступом, не применяли метод системной динамики, не моделировали процесс распространения ТБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результат поиска показал 987 источников, из которых 312 являлись полнотекстовыми публикациями, которые были оценены на соот-

ветствие критериям включения. Из них только 52 публикаций корреспондировали требованиям по применению метода системной динамики для симуляции эпидемического процесса ТБ. Включенные публикации охватывают множество различных географических регионов: 19 исследований были проведены в Азии или Азиатско-Тихоокеанский регионе, 16 в странах Африки, восемь исследований в Европе или Северной Америке. Девять публикаций создавали гипотетические условия, основанные на распространенности ТБ, экономическом развитии или распространенности ВИЧ. Пять из этих моделей были созданы в условиях с высокой распространенностью ТБ в регионах с низким или средним уровнями доходов, три модели были в условиях с низкой распространенности ТБ в развитых странах мира, одно исследование моделировало условия с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции.

3.1. Цель моделирования. Одним из основных аспектов, определяющих подход к разработке новой модели, является постановка цели моделирования. В основном системно-динамические модели распространения ТБ имели общую цель, которая заключалась в осуществление прогноза заболеваемости на основе различных сценариев и оценке влияния различных стратегий вмешательства. При этом подавляющая часть проанализированных нами исследований была нацелена на оценку влияния различных мероприятий доступных в настоящий момент времени [6,11,14,16,20,23,26,35,39,40,47,50,52]. Тогда как, другие работы проводили оценку воздействия новых, либо гипотетических вмешательств на динамику распространения ТБ [24,28,48].

Поскольку течение эпидемического процесса ТБ существенно различается в разных регионах мира, поэтому применение математических моделей для оценки эпидемиологической обстановки по ТБ в различных условиях и прогноза заболеваемости ТБ с использованием локальных данных было наиболее распространенным в анализируемых публикациях [4,13,18,25,27,42,55]. Одновременно с этим, примененное математическое моделирование позволило сделать общие выводы относительно дальнейших масштабов развития эпидемии, путем определения, так называемых, точек равновесия или базовых репродуктивных чисел, а в некоторых случаях путем проведения анализа стабильности или чувствительности к данным величинам [3,18,30,49]. Также, среди рассмотренных имелись исследования по оценке влияния социально-демографических и медико-биологических факторов риска на течение эпидемический процесс ТБ [1,2,5,23,36,43].

3.2. Структура модели. Обычно в математических моделях популяция определенного региона рассматривалась как совокупность групп, отражающих различный статус индивидов по отношению к заболеванию. На сегодняшний день наиболее популярной среди математи-

ческих моделей является SIR-модель, в которой популяция делится на три группы индивидов - восприимчивые к заболеванию (Susceptible), инфицированные (Infected) и переболевшие либо удаленные (Recovered/Removed) [17,34,50]. Проанализированные модели, представляющие естественное течение эпидемического процесса ТБ, в основном имели структуру SEIR (Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered) с целью учета латентного периода заболевания. Данная структура модели являлась наиболее распространенной, хотя также использовались другие структуры моделей, такие как SEI (Susceptible, Exposed, Infectious), SEIS (Susceptible, Exposed, Infectious, Susceptible) и SEIE (Susceptible, Exposed, Infectious, Exposed) [12,16,18,20,23,30,45,49,51].

С целью воспроизведения естественного процесса развития и распространения ТБ структура моделей подвергается стратификации в отношении ряда факторов. Большинство моделей были стратифицированы по степени заразности источника инфекции, путем деления компонента больных ТБ (Infectious), с целью фиксации разнообразия клинических форм ТБ [8,24,32,42,52]. Некоторые из рассмотренных моделей были стратифицированы по факторам, связанным с характеристиками индивида, такими как возраст, сопутствующие заболевания и другие [5,12,21,36]; по факторам связанным с организмом источника, то есть наличием у возбудителя устойчивости к лекарственным препаратам [9,22,23,29,48,49]; и факторам, связанным с системой здравоохранения [6,14,19,35,39].

3.3. Факторы стратификации. 3.3.1. Легочное поражение. Общеизвестно, что возбудитель ТБ может повредить все органы человека, но чаще всего очагом заболевания являются легкие. Предположение о различной локализации возбудителя ТБ послужило основой для разработки ряда моделей, в которых компонент больных ТБ классифицировался на случаи с поражением легких (легочный ТБ) и других органов, кроме легких (внелегочный ТБ) [14,47]. В данных моделях предполагалось, что только случаи легочного ТБ были заразными, без дальнейшей стратификации по результатам микроскопии мазка мокроты.

3.3.2. Бактериологические исследования мокроты. Результаты бактериологических и микроскопических исследований мокроты позволяют сделать заключение о наличии или отсутствии бактериовыделения у лиц больных ТБ. В многочисленных работах данный компонент структуры модели подвергался делению на группы с положительным и отрицательным результатами микроскопии мазка мокроты, в которых последние имели менее низкий уровень инфекционности [4,18,24,28,46,52]. Кроме того, отмечались работы, в которых производился учет перехода из группы с закрытой формой ТБ в открытую, предполагая, что в начале заболевания результаты микроскопии исследований мазка мокроты были отрицательными [24,32,42]. В

некоторых рассмотренных исследованиях разрабатывались математические модели ТБ, с трехуровневой стратификацией по локализации заболевания и результатам микроскопических исследований, посредством деления группы больных ТБ на лиц с положительным и отрицательным результатами микроскопии мазка мокроты, и лиц с внелегочным ТБ [4,7,8]. Таким образом, факторы, являющиеся основанием для стратификации различных компонентов модели, не являлись взаимоисключающими, а наоборот комбинировались в рамках структуры одной модели.

Следует отметить, что в подавляющей части моделей, в которых группа лиц больных ТБ стратифицировалась по результатам микроскопии мазка мокроты, были установлены разные уровни инфекционности для открытой и закрытой форм. Значения параметров, установленных для относительной заразности лиц с отрицательным результатом мазка мокроты, были неизменными в ряде исследований и колебались в пределах 15–25% [8,20,32,52].

3.3.3. Сопутствующая патология. Известно, что факторы, снижающие неспецифическую резистентность организма к влиянию негативных факторов риска, носят в основном эндогенный характер. На популяционном уровне интенсивность влияния данных факторов риска варьируется в зависимости от местной распространенности. Данные состояния, ускоряя процесс прогрессирования заболевания, снижают вероятность благоприятного исхода [5,12,36]. В ряде рассмотренных исследований структура моделей учитывала наличие коинфекции ТБ/ВИЧ с целью воздействия на уровень заразности лиц с активным ТБ. В основном, структура моделей включала стратификацию компонента больных ТБ на основе ВИЧ статуса, предполагая, что ВИЧ-инфицированные лица были менее заразны, чем лица с ВИЧ-отрицательным статусом [21]. Другие модели использовали аналогичную структуру, стратифицируя группу больных ТБ по статусу сахарного диабета, и предполагая, что лица, страдающие диабетом, были более заразными, чем их недиабетические аналоги [36].

Не секрет, что экспозиция к сигаретному дыму является эпидемиологическим фактором риска развития ТБ. Однако, статус курения использовался только в двух моделях, которые оценивали влияние курения на динамику распространения ТБ, при этом предполагалось, что уровень инфекционности курящих лиц был выше [5,12].

3.3.4. Возраст. Стратификация по возрастному признаку является одним из способов придания неоднородности когорте больных ТБ, что позволяет создать более точную проекцию развития эпидемического процесса ТБ. Большое количество моделей включали возрастную стратификацию для установления различных уровней заразности лиц больных ТБ. При этом, подавляющее большинство этих моделей предполагали, что дети являлись менее заразными,

чем взрослые, хотя присутствовали существенные различия между моделями в определении возрастных категорий и установке входных параметров [4, 18, 20, 24, 27, 32, 33, 41, 52]. Несмотря на то, что основная масса моделей включала в структуру другие дополнительные факторы, помимо возраста, также отмечались работы, в которых авторы рассматривали возраст единственным фактором, определяющим инфекционную неоднородность. Модели, считавшие возраст единственным фактором, определяющим гетерогенную инфекционность, стратифицировали группу лиц больных ТБ на взрослых и детей, при условии, что только взрослые были заразными [38]. Авторы другой работы, в которой создавалась модель распространения ТБ, включающая стратификацию по возрасту, использовали группу больных ТБ в возрасте 24 лет в качестве контрольной группы, предполагая, что лица младше данного возраста были на 81% менее заразны по сравнению с данной группой, в то время как старшие лица были в семь раз более заразными [54].

3.3.5. Лекарственная устойчивость. Предположение о различиях в инфекционности, связанной с лекарственно-устойчивыми формами ТБ, явилось основанием для определения структуры ряда рассмотренных моделей. В многочисленных популяционных моделях использовалась стратификация группы лиц больных ТБ, как источника инфекции, с целью определения различных уровней инфекционности. В подавляющем большинстве модели основывались на предположении, что случаи с лекарственно-чувствительным ТБ более заразны, чем случаи с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [22,23,30,48-50]. Вместе с тем анализ доступных источников показал, что наиболее распространенным явлением явилось была классификация компонента больных ТБ на случаи с лекарственно-чувствительным ТБ и МЛУ-ТБ без дополнительной стратификации [1,2,9,26,43]. Однако, встретились исследования, в которых проводилась стратификация компонента больных ТБ на три группы в зависимости от лекарственной чувствительности: лекарственно-чувствительный ТБ, МЛУ-ТБ и ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Одна из таких работ основывалась на предположении о снижении уровня инфекционности источника инфекции при увеличении степени резистентности [1]. Другие авторы включали статус выявления, чтобы стратифицировать компонент больных ТБ на не выявленные случаи ТБ, выявленные случаи с лекарственно-чувствительным ТБ и выявленные случаи с МЛУ-ТБ. Так, статус выявления являлся ключевым аспектом для установки уровней инфекционности, который для не выявленных случаев ТБ был выше [29]. Кроме того, статус лечения был использован как дополнительный фактор стратификации в аналогичной по структуре модели, в которой компонент больных ТБ классифицировался на лиц, находящихся на неэффективном лечении

(курс лечения без потенциала выздоровления), недостаточном лечении (курс лечения с потенциалом выздоровления, но с недостаточной продолжительностью), и без какого-либо лечения. Авторы предполагали, что лица, получающие неэффективную или недостаточную терапию, обладали меньшим уровнем инфекционности, чем лица, не проходившие лечение [9].

Комбинирование степени резистентности возбудителя ТБ с другими факторами, такими как: стадия заболевания, статус выявления и лечения, позволило осуществить дополнительную стратификацию компонента больных ТБ с установлением разных уровней инфекционности [22,30,49,50]. Так, дополнительная классификация компонентов модели «лекарственно-чувствительный ТБ» и «МЛУ-ТБ», в зависимости от стадии заболевания, позволила оценить влияние диагностических и лечебных мероприятий на дальнейшее развитие эпидемического процесса [22]. Другая работа, помимо разделения группы больных ТБ по стадии ТБ и статусу диагностики, включала дополнительное расслоение по статусу лечения, предполагая изменение уровня инфекционности в зависимости от стадии заболевания [23]. Кроме того, разработанные модели включали стратификацию компонента больных ТБ не только по стадии заболевания, статусу выявления и лечения, но и по ВИЧ-статусу, наличию бактериовыделения [44,45,48].

3.3.6. Факторы системы здравоохранения. Многие исследователи уделяют внимание изучению влияния факторов системы здравоохранения на течение эпидемического процесса ТБ. Были выявлены популяционные модели, со стратификацией компонента больных ТБ по статусу диагностики [6,14,34,39]. Основным предположением данных моделей являлось то, что недиагностированные случаи имели уровень инфекционности выше, чем диагностированные. Подавляющее большинство моделей классифицировали компонент больных ТБ на две группы: выявленные и невыявленные. Однако, были работы, в которых модели включали трехуровневую стратификацию группы больных ТБ (диагностированные случаи; случаи, потерянные для последующего наблюдения; недиагностированным случаи) [35,37].

Особый интерес вызвали исследования, в рамках которых были разработаны модели оценки альтернативной стратегии лечения ТБ. Структура данных моделей интегрировала место лечения как фактор стратификации компонента больных ТБ, с допущением, что лица, проходящие лечение вне лечебных учреждений, обладали более высоким уровнем инфекционности, чем госпитализированные лица, лечившиеся в больницах [19,55].

Цель моделирования представляет собой ключевой аспект при разработке системно-динамической модели. Подавляющее большинство опубликованных системно-динамических моделей развития эпидемического процесса ТБ концентрировались на прогнозировании раз-

вития эпидемиологической ситуации. Следует отметить, что прогнозирование эпидемиологических показателей в основном осуществлялось с использованием локальных данных. Возможность настройки моделей на реальные данные является несомненным преимуществом данного метода моделирования. Кроме того, оценка эффективности и критический анализ существующих программ санитарно-эпидемиологического контроля ТБ являлись распространенной задачей среди рассмотренных моделей. Результаты моделирования свидетельствуют, что применение системно-динамических моделей в рамках противотуберкулезной службы является довольно практичным и результативным способом оптимизации профилактической и противоэпидемической деятельности.

Доминирующей структурой модели явилась структура Susceptible-Exposed-Infectious-Removed (SEIR), несмотря на тот факт, что цель моделирования определяет структуру системно-динамической модели. В большинстве случаев компонент лиц с активным ТБ подвергался стратификации на два или три уровня. Однако, стратификация структурных единиц модели прежде всего зависит от интересующих факторов, таких как возраст, статус вакцинации, сопутствующая патология и другие. Структура модели SEIR позволяет наиболее точно отразить естественный процесс развития и распространения ТБ. Наиболее важным достоинством, нашедшим отражение в данной структуре моделей процесса распространения ТБ, явилось учет специфики патогенеза (длительный латентный период, суперинфицирование) и профилактики ТБ (вакцинация, лечение носителей латентной инфекции).

Неравномерная распространенность ТБ в разных регионах мира обусловлено интенсивным влиянием комплекса факторов риска, что отразилось прежде всего на структуре системно-динамических моделей. Следует отметить, что основным компонентом структуры модели, который подвергался стратификации в отношении ряда интересующих факторов риска, являлся компонент лиц с активным ТБ. В большинстве проведенных исследований данная неравномерность распространенности ТБ определялась рядом превалирующих факторов риска, таких как возраст, присутствие бактериовыделения, наличие резистентных форм ТБ и факторы системы здравоохранения. Однако, малое количество исследований проведено с включением сопутствующей патологии, как фактора риска для повышения темпов роста заболеваемости ТБ, что является наиболее актуальным для регионов с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и сахарного диабета. Кроме того, не наблюдалось комбинирования ряда факторов риска в рамках одной модели, что позволило бы более реалистично смоделировать течение эпидемического процесса ТБ. Но, учет большого количества факторов в одной системно-динамической модели возможно сделает потенциальную модель сложной для понимания и управления, а также

отразится на производстве конечных результатов процесса моделирования. Поэтому дальнейшие научные исследования в данном направлении будут обладать высокой актуальностью и практической значимостью для оптимизации деятельности противотуберкулезной службы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный обзор научной литературы установил, что системная динамика, как инструмент анализа эпидемического процесса ТБ, обладает высокой функциональностью. Системно-динамические модели позволяют не только осуществлять прогноз эпидемиологической ситуации по ТБ в будущем, но и оценить эффективность настоящих или планируемых стратегий вмешательства, что способствует принятию обоснованных управленческих решений по контролю ТБ. Кроме того, учитывая значительную инфекционную неоднородность людей с активным ТБ, включение в системно-динамические модели предположения о разных уровнях инфекционности индивидуумов является целесообразным условием для создания более полной и точной проекции. Однако, при разработке системно-динамической модели развития эпидемического процесса ТБ следует уделить внимание основной цели моделирования, так как она служит основанием для последующей трансформации структуры модели и учета ряда интересующих факторов риска. Следовательно, использование метода системной динамики (System Dynamics) является целесообразным для более глубокого анализа эпидемического процесса ТБ.

Конфликт интересов Конфликт интересов не заявляется.

Финансирование. Отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Augusto F.B., Cook J., Shelton P.D., Wickers M.G. Mathematical Model of MDR-TB and XDR-TB with Isolation and Lost to Follow-Up // *Abstract and Applied Analysis*.-2015.-Vol.1.-P.1-21.
- 2 Ahmadin, Fatmawati F. Mathematical modeling of drug resistance in tuberculosis transmission and optimal control treatment // *Applied Mathematical Sciences*.-2014.-8.-№92.-P.4547-4559.
- 3 Apriliani V., JaharuddinSianturi P. Mathematical model of tuberculosis spread within two groups of infected population // *Applied Mathematical Sciences*.-2016.-Vol.10.-№41-44.-P.2131-2140.
- 4 Arregui S., Iglesias M.J., Samper S., Marinova D., Martin C., Sanz J., Moreno Y. Data-driven model for the assessment of Mycobacterium tuberculosis transmission in evolving demographic structures // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.-2018.-Vol.115.-№14.-P.3238-3245.
- 5 Bhunu C., Mushayabasa S., Tchuente J. A theoretical assessment of the effects of smoking on the transmission dynamics of tuberculosis //

Bulletin of mathematical biology.-2011.-Vol.73.-№6.-P.1333–1357.

6 Bowong S., Alaoui A.A. Optimal intervention strategies for tuberculosis // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation.-2013.-Vol.18.№6.-P.1441–1453.

7 Dowdy D.W., Andrews J.R., Dodd P.J., Gilman R.H. A user-friendly, open-source tool to project impact and cost of diagnostic tests for tuberculosis // eLife.-2014.-Vol.3.-№1.-P.25–49.

8 Dowdy D.W., Lotia I., Azman A.S., Creswell J., Sahu S., Khan A.J. Population-level impact of active tuberculosis case finding in an Asian megacity // PLoS one.-2013.-Vol.8.-№10.-P.77–87.

9 Fofana M.O., Shrestha S., Knight G.M., Cohen T., White R.G., Cobelens F., Dowdy D.W. A multistrain mathematical model to investigate the role of pyrazinamide in the emergence of extensively drug-resistant tuberculosis // Antimicrobial agents and chemotherapy.-2017.-Vol.61.-№3.-P.498–510.

10 Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс]. - режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (дата обращения: 25.01.2021)

11 Guzzetta, G., Ajelli M., Yang Z., Merler S., Furlanello C., Kirschner D. Modeling socio-demography to capture tuberculosis transmission dynamics in a low burden setting // Journal of Theoretical Biology.-2011.-Vol.289.-P.197–205.

12 Hassmiller L.K., Osgood N.D., Mahamoud A. Using System Dynamics tools to gain insight into intervention options related to the interaction between tobacco and tuberculosis // Global Health Promotion.-2010.-Vol.17.-№1.-P.7–20.

13 Herrera M., Bosch P., Nájera M., Aguilera X. Modeling the spread of tuberculosis in semiclosed communities // Computational and Mathematical Methods in Medicine.-2013.-Vol.1.-№3.-P.110–129.

14 Hickson R.I., Mercer G., Lokuge K. Sensitivity Analysis of a Model for Tuberculosis // 19th International Congress on Modelling and Simulation.-2011.-P.926–932.

15 Hickson R.I., Mercer G.N., Lokuge K.M. A metapopulation model of tuberculosis transmission with a case study from high to low burden areas // PLoS One.-2012.-Vol.7.-№4.-P.156–164.

16 Hill A., Becerra J., Castro K. Modelling tuberculosis trends in the USA // Epidemiology and Infection.-2012.-Vol.140.-№10.-P.1862–1872.

17 Homer J.B., Hirsch G.B. System dynamics modeling for public health: background and opportunities // American journal of public health.-2006.-Vol.96.-№3.-P.452–458.

18 Houben R., Lalli M., Sumner T., Hamilton M., Pedrazzoli D., Bonsu F., Hippner P., Pillay Y., Kimerling M., Ahmedov S., Pretorius C., White R.G. TIME Impact—a new user-friendly tuberculosis (TB) model to inform TB policy decisions // BMC Medicine.-2016.-Vol.14.-№1.-P.56–66.

19 Huo H.-F., Zou M.-X. Modelling effects of treatment at home on tuberculosis transmission dynamics // Applied Mathematical Modelling.-2016.-Vol.40.-№21–22.-P.9474–9484.

20 Huynh G.H., Klein D.J., Chin D.P., Wagner B.G., Eckhoff P.A., Liu R., Wang L. Tuberculosis control strategies to reach the 2035 global targets in China: the role of changing demographics and reactivation disease // BMC Med.-2015.-Vol.13.-№1.-P.88–105.

21 Kapitanov G. A double age-structured model of the co-infection of tuberculosis and HIV // Mathematical biosciences and engineering: MBE.-2015.-Vol.12.-№1.-P.23–40.

22 Kendall E.A., Azman A.S., Cobelens F.G., Dowdy D.W. MDR-TB treatment as prevention: the projected population-level impact of expanded treatment for multidrug-resistant tuberculosis // PLoS One.-2017.-Vol.12.-№3.-P.172–188.

23 Kendall E.A., Fofana M.O., Dowdy D.W. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis // Lancet Respir. Med.-2015.-Vol.3.-№12.-P.963–972.

24 Knight G.M., Griffiths U.K., Sumner T., Laurence Y.V., Gheorghe A., Vassall A., Glaziou P., White R.G. Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.-2014.-Vol.111.-№43.-P.15520–15525.

25 Liao C.M., Cheng Y.H., Lin Y.J., Hsieh N.H., Huang T.L., Chio C.P., Chen S.C., Ling M.P. A probabilistic transmission and population dynamic model to assess tuberculosis infection risk // Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis.-2012.-Vol.32.-№8.-P.1420–1432.

26 Liao C.-M., Lin Y.-J. Assessing the transmission risk of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis epidemics in regions of Taiwan // International Journal of Infectious Diseases.-2012.-Vol.16.-№10.-P.739–747.

27 Liao C.-M., Lin Y.-J., Cheng Y.-H. Modeling the impact of control measures on tuberculosis infection in senior care facilities // Building and Environment.-2013.-Vol.59.-№10.-P.66–75.

28 Lin H.H., Dowdy D., Dye C., Murray M., Cohen T. The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters // Bulletin of the World Health Organization.-2012.-Vol.90.-№10.-P.739–747.

29 Liu Y., Sun Z., Sun G., Zhong Q., Jiang L., Zhou L., Qiao Y., Jia Z. Modeling Transmission of Tuberculosis with MDR and Undetected Cases // Discrete Dynamics in Nature and Society.-2011.-Vol.1.-№1.-P.1–12.

30 McBryde E.S., Meehan M.T., Doan T.N., Ragonnet R., Marais B.J., Guernier V., Trauer J.M. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains // International Journal of Infectious Diseases.-2017.-Vol.56.-№1.-P.14–20.

31 Melsew Y.A., Doan T.N., Gambhir M., Cheng A. C., McBryde E., Trauer J.M. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Epidemiology and Infection.-2018.-Vol.146.-№3.-P.345–353.

32 Menzies N.A., Cohen T., Hill A.N., Yaesoubi R., Galer K., Wolf E., Marks S. M., Salomon J.A.

Prospects for Tuberculosis Elimination in the United States: Results of a Transmission Dynamic Model // *American journal of epidemiology*.-2018.-Vol.187.-№9.-P.2011–2020.

33 Menzies N.A., Cohen T., Lin H.H., Murray M., Salomon J.A. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation // *PLoS medicine*.-2012.-Vol.9.-№11.-P.100–117.

34 Moualeu D.P., Bowong S., Tsanou B., Temgoua A. A patchy model for the transmission dynamics of tuberculosis in sub-Saharan Africa // *International journal of dynamics and control*.-2018.-Vol.6.-№1.-P.122–139.

35 Moualeu D.P., Weiser M., Ehrig R., Deuflhard P. Optimal control for a tuberculosis model with undetected cases in Cameroon // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*.-2015.-Vol.20.-№3.-P.986–1003.

36 Moualeu-Ngangue D., Bowong S., Jean J.T., Emvudu Y. Analysis of the impact of diabetes on the dynamical transmission of tuberculosis // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*.-2012.-Vol.7.-№3.-P.117–146.

37 Moualeu-Ngangue D., Yakam A., Bowong S., Temgoua A. Analysis of a tuberculosis model with undetected and lost-sight cases // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*.-2016.-Vol.41.-P.48–63.

38 Nyabadza F., Kgosimore M. Modeling the dynamics of tuberculosis transmission in children and adults // *Journal of Mathematics and Statistics*.-2012.-Vol.8.-2.-P.229–240.

39 Okuonghae D., Ikhimwin B.O. Dynamics of a Mathematical Model for Tuberculosis with Variability in Susceptibility and Disease Progressions Due to Difference in Awareness Level // *Frontiers in microbiology*.-2016.-Vol.6.-P.1530–1553.

40 Okuonghae D., Omosigho S.E. Analysis of a mathematical model for tuberculosis: What could be done to increase case detection // *Journal of theoretical biology*.-2011.-Vol.269.-№1.-P.31–45.

41 Osgood N.D., Mahmoud A., Lich K.H., Tian Y., Al-Azem A., Hoepfner V. Estimating the relative impact of early-life infection exposure on later-life tuberculosis outcomes in a Canadian sample // *Research in Human Development*.-2011.-Vol.8.-№1.-P.26–47.

42 Pandey S., Chadha V.K., Laxminarayan R., Arinaminpathy N. Estimating tuberculosis incidence from primary survey data: a mathematical modeling approach // *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*.-2017.-Vol.21.-№4.-P.366–374.

43 Raimundo S.M., Yang H.M., Venturino E. Theoretical assessment of the relative incidences of sensitive and resistant tuberculosis epidemic in presence of drug treatment // *Mathematical Biosciences and Engineering*.-2014.-Vol.11.-№4.-P.971–993.

44 Sachdeva K.S., Raizada N., Gupta R.S., Nair S.A., Denkinger C., Paramasivan C.N., Kulsange S., Thakur R., Dewan P., Boehme C., Arinaminpathy N. The Potential Impact of Up-

Front Drug Sensitivity Testing on India's Epidemic of Multi-Drug Resistant Tuberculosis // *PloS one*.-2015.-Vol.10.-№7.-P.131–146.

45 Salje H., Andrews J.R., Deo S., Satyanarayana S., Sun A.Y., Pai M., Dowdy, D.W. The importance of implementation strategy in scaling up Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in the Indian health-care system: a transmission model // *PLoS medicine*.-2014.-Vol.11.-№7.-P.100–114.

46 Sun A.Y., Pai M., Salje H., Satyanarayana S., Deo S., Dowdy D.W. Modeling the impact of alternative strategies for rapid molecular diagnosis of tuberculosis in Southeast Asia // *American journal of epidemiology*.-2013.-Vol.178.-№12.-P.1740–1749.

47 Thomas E.G., Barrington H., Lokuge K., Mercer G. Modelling the spread of tuberculosis, including drug resistance and HIV: a case study in Papua New Guinea's Western Province // *The ANZIAM Journal*.-2010.-Vol.52.-1.-P.26–45.

48 Trauer J.M., Achar J., Parpieva N., Khamraev A., Denholm J.T., Falzon D., Jaramillo E., Mesic A., du Cros P., McBryde E.S. Modelling the effect of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan // *BMC medicine*.-2016.-Vol.14.-№1.-P.187–198.

49 Trauer J.M., Denholm J.T., McBryde E.S. Construction of a mathematical model for tuberculosis transmission in highly endemic regions of the Asia-Pacific // *Journal of Theoretical Biology*.-2014.-Vol.358.-№1.-P.74–84.

50 Trauer J.M., Denholm J.T., Waseem S., Ragonnet R., McBryde E.S. Scenario Analysis for Programmatic Tuberculosis Control in Western Province, Papua New Guinea // *American Journal of Epidemiology*.-2016.-Vol.183.-№12.-P.1138–1148.

51 Trauer J.M., Dodd P.J., Gomes M., Gomez G.B., Houben R., McBryde E.S., Melsew Y.A., Menzies N.A., Arinaminpathy N., Shrestha S., Dowdy D.W. The Importance of Heterogeneity to the Epidemiology of Tuberculosis // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.-2019.-Vol.69.-№1.-P.159–166.

52 Vynnycky E., Sumner T., Fielding K.L., Lewis J.J., Cox A.P., Hayes R.J., Corbett E.L., Churchyard G.J., Grant A.D., White R.G. Tuberculosis control in South African gold mines: mathematical modeling of a trial of community-wide isoniazid preventive therapy // *American journal of epidemiology*.-2015.-Vol.181.-№8.-P.619–632.

53 Waaler H., Geser A., Andersen S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis // *American journal of public health and the nation's health*.-1962.-Vol.52.-№6.-P.1002–1013.

54 Wu P., Lau E.H., Cowling B.J., Leung C.C., Tam C.M., Leung G.M. The transmission dynamics of tuberculosis in a recently developed Chinese city // *PLoS One*.-2010.-Vol.5.-№5.-P.68–77.

55 Zhang J., Li Y., Zhang X. Mathematical modeling of tuberculosis data of China // *Journal of Theoretical Biology*.-2015.-Vol.365.-№1-10.-P.159–163.

Поступила 25.03.2022

М. А. Сорокина¹, Т. А. Укубаев¹

ЖҮЙЕЛІК ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ЭПИДЕМИЯЛЫҚ ПРОЦЕСІН ТАЛДАУ ҚҰРАЛЫ РЕТІНДЕ

¹КеАҚ «Қарағанды Медицина Университеті», информатика және биостатистика кафедрасы

Өзектілігі. Туберкулез - әлемдегі аурушандық пен өлімнің негізгі себептерінің бірі. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша әлемдегі туберкулезге қатысты эпидемиологиялық ахуал шиеленісті болып қала береді, дегенмен аурушандық пен өлім-жітімнің жоғарылау тенденциясы бар. Қазіргі кездегі туберкулез жағдайына байланысты туберкулездің эпидемиялық процесінің тетіктерін үнемі зерттеу қазіргі кезде өзекті болып отыр.

Мақсаты. Ғылыми әдебиеттерге сәйкес модельдеуде алға қойылған негізгі болжамдарды сипаттай отырып, жүйенің динамикаға негізделген туберкулездің таралу процесінің қазіргі кездегі қол жетімді модельдерін талдау.

Іздеу стратегиясы. Ғылыми жарияланымдарды іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, e-Library мәліметтер базасында жүргізілді. Іздеу тереңдігі – 10 жыл. Қосылу критерийлері: соңғы 10 жылда қазақ, орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған басылымдар; толық мәтінді басылымдар, жүйелік динамикаға негізделген эпидемиологиялық зерттеулер. Шеттету критерийлері: қайталанатын басылымдар, жүйелі шолулар, ақылы қолжетімді басылымдар. Барлығы 312 басылым талданып, оның 52-сі осы шолуға енгізілген.

Нәтижелер. Әдеби деректерді талдау, бүгінгі күнге дейін жүйелік-динамикалық модельдерді жасау бойынша зерттеулердің көпшілігі жергілікті деректерді қолдану арқылы эпидемиологиялық жағдайды болжауға бағытталғанын анықтады. Сонымен қатар, АИВ-инфекциясы, қант диабеті сияқты қатар жүретін ауруларды қоса отырып, аздаған зерттеулер жүргізілді. Нәтижелер сонымен қатар бір қатар модельдер шеңберінде туберкулез эпидемиясы процесінің шынайы проекциясын құра алатын бір қатар қауіп факторларын біріктіретін жұмыстың жоқ екенін көрсетті.

Қорытынды. Ғылыми әдебиеттерді талдау негізінде модельдеу әдісі – жүйелік динамика – туберкулездің эпидемиологиялық жағдайын болжауға және араласу стратегиясының тиімділігін бағалауға ғана емес, сонымен қатар әсерін бағалауға мүмкіндік беретін жоғары функционалдылыққа ие деген қорытынды жасауға сонымен қатар туберкулездің эпидемиялық процесінің барысына бірқатар қауіп факторларының әсерін де бағалауға болады.

Кілт сөздер: математикалық модельдеу, жүйелік динамика, туберкулез

М. А. Sorokina¹, Т. А. Ukubayev¹

SYSTEM DYNAMICS AS A TOOL FOR ANALYZING TUBERCULOSIS TRANSMISSION

¹Karaganda Medical University, Department of Informatics and Biostatistics

Introduction. Tuberculosis is one of the leading causes of morbidity and death worldwide. According to World Health Organization, the global epidemiological situation of tuberculosis continues to remain tense, despite a recent downward trend in morbidity and mortality. Considering current situation, the ongoing studies of transmission dynamics of tuberculosis remain relevant.

Aim. To identify and analyze all tuberculosis transmission models that utilized System Dynamics, and to understand their modeling assumptions.

Search strategy. We searched the following electronic bibliographic databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, e-Library for studies published in Kazakh, Russian, English from 1 January 2010 to present days. Search depth - 10 years. Inclusion criteria: the full texts of articles, studies that utilized System Dynamics. Exclusion criteria: duplicates, systematic reviews, paid publications. The full text of 312 records were assessed for eligibility, and 52 studies met the inclusion criteria.

Results. The analysis of literature has established that nowadays most studies on the development of system dynamic models are aimed at predicting the epidemiological situation using local data. In addition, a small number of studies have been conducted with the inclusion of comorbidities such as HIV infection, diabetes mellitus. The results also showed that there is no work with a combination of several risk factors within the same model, which would create a more realistic projection of the course of the TB epidemic process.

Conclusion. Based on the analysis of literature it can be concluded that System Dynamics has high functionality allowing not only to predict the epidemiological situation of TB and assess the effectiveness of intervention strategies, but also to assess the impact of a number of risk factors on the course of epidemic process of TB.

Key words: mathematical modeling, system dynamics, tuberculosis