

نمذجة الأوبئة المشتركة للسل وفيروس نقص المناعة البشرية في الأحياء الفقيرة في جنوب أفريقيا

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement ، بوندي ، فرنسا
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius ، Rachid Ouifki

SACEMA ، مركز DST / NRF للتميز في النمذجة والتحليل الوبائي
جامعة ستيلينبوش ، جنوب أفريقيا

Robin Wood

مركز ديزموند توتو لفيروس نقص المناعة البشرية ، معهد الأمراض المعدية والطب الجزيئي ،
جامعة كيب تاون ، جنوب أفريقيا

Brian Williams

قسم مكافحة السل التابع لمنظمة الصحة العالمية ، جنيف ، سويسرا

ملخص

يتم تقديم نموذج رياضي بسيط يحتوي على ستة أقسام للتفاعل بين وباء فيروس نقص المناعة البشرية والسل. مع بيانات من حي فقير بالقرب من كيب تاون في جنوب أفريقيا ، حيث يتجاوز انتشار فيروس نقص المناعة البشرية 20٪ وحيث يبلغ معدل الإبلاغ السنوي عن السل 2000 لكل 100000 ، يتم تقدير معالم النموذج. نحن ندرس كيف يمكن للتدابير الوقائية المختلفة أن تغير مسار هذه الأوبئة. من الواضح أن تعزيز الواقي الذكري ، وزيادة الكشف عن السل والوقاية من السل له تأثير إيجابي. إن تأثير مضادات الفيروسات القهقرية على الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية غير واضح ويعتمد على قدرتها على الحد من الانتقال الجنسي. هذه الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية تقلل إلى حد كبير من معدل الإبلاغ عن السل.

1 المقدمة

في جنوب إفريقيا ، 5.5 مليون شخص مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية ، أو 12٪ من مجموع السكان (UNAIDS، 2006، p. 455). يتم الإبلاغ عن حوالي 270.000 حالة سل نشطة كل عام (منظمة الصحة العالمية ، 2007 ، ص 137). حوالي 60٪ من البالغين المصابين بالسل النشط مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية ؛ في الواقع ، يزيد تزامن الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية والسل المتفشي (اختصارًا باسم *M. السل*) بشكل كبير من احتمالية التقدم من السل الكامن إلى السل النشط.

(Wood et al.، 2007؛ Lawn et al.، 2006a) درسوا هذه الأوبئة بالتفصيل في حي فقير بالقرب من كيب تاون. يوضح الجدول 1 تقديرات معدل الإبلاغ عن مرض السل ، محسوبًا من العدد السنوي للإخطارات وتعدادين للسكان تم إجراؤهما في عامي 1996 و 2004 ، بافتراض تطور خطي للسكان بين هذين العامين. يوضح الجدول أيضًا انتشار فيروس نقص المناعة البشرية ، المقدرة ببيانات من عيادة ما قبل الولادة.

الجدول 1. إشعارات السل لكل 100,000 شخص في السنة ؛ انتشار فيروس نقص المناعة البشرية (%). بيانات من (Lawn et al.، 2006a، Table 1).

عام	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
مرض السل	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
فيروس العوز المناعي البشري	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

في عام 2005 ، تم الإبلاغ عن 259 حالة إصابة بالسل بين البالغين (≤ 15 سنة) (Wood et al.، 2007) ؛ 66٪ من الذين تم اختبارهم لفيروس نقص المناعة البشرية كانوا مصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. قُدِّر عدد السكان البالغين بـ 10400 ، وبلغ مجموع السكان 13000. وبالتالي ، كان معدل الإبلاغ عن السل بين السكان 1992 \approx 259/13 000 لكل 100,000 نسمة في السنة. بالإضافة إلى ذلك ، في عينة من السكان تتكون من 762 بالغًا ، كان 12 شخصًا مصابًا بالسل النشط غير المشخص (3 سلبى سلبى و 9 مصلبي إيجابي). حوالي 23٪ (174/762) من أفراد العينة مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية. تم شفاء أكثر من 80٪ من حالات السل الإيجابية للطاخة التي تلقت العلاج.

كانت هناك العديد من الدراسات في الأدبيات الطبية التي تركز على جوانب معينة من الأوبئة المشتركة لفيروس نقص المناعة البشرية والسل في هذا الحي الفقير أو غيرها بالقرب من كيب تاون (Badri et al.، 2002) ، (Lawn et al.، 2005) ، (Lawn et al.، 2006 أ و 2006 ب) ؛ (Lawn and Wood، 2006a، 2006b and 2007) ؛ (Wood et al.، 2007). نحن هنا نبني نموذجًا رياضيًا يدمج البيانات الخاصة بالسل وفيروس نقص المناعة البشرية لفهم هذه الأوبئة بشكل أفضل. نحافظ على أبسط نموذج متوافق مع البيانات المتاحة ؛ النموذج غير منظم حسب العمر. الهدف الرئيسي هو دراسة تأثير تدابير الوقاية المختلفة. بالنظر إلى المستويات العالية للغاية من فيروس نقص المناعة البشرية والسل في هذا السياق ، من الضروري معرفة التدابير الأكثر فعالية. يتم إعداد مشروع مهم للسيطرة على فيروس نقص المناعة البشرية والسل في هذا الحي الفقير. يمكن أن يساعد النموذج في تخطيط التدخلات. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن يكون النموذج وتوقعاته بمثابة إطار لتقييم نجاح أو فشل التدخلات.

يستعرض القسم 2 النماذج الرياضية التي تجمع بين فيروس نقص المناعة البشرية والسل. يقدم القسم 3 نموذجنا ، الذي حاولنا إبقائه بسيطاً قدر الإمكان. يحل القسم 4 بعض الخصائص الرياضية لهذا النموذج. القسم 5 يستعرض قيم المعلمات الموجودة في الأدبيات الطبية. القسم 6 يقدر العديد من المعلمات باستخدام البيانات من الأحياء الفقيرة في جنوب أفريقيا. يقترح القسم 7 مخططاً منشعياً يوضح كيفاً ونوعاً كيف تعتمد حالات توازن النموذج على قيم معينة للمعلمات. هذا النهج ضروري لأن بعض المعلمات معروفة فقط تقريباً. يفحص القسم 8 كيف يمكن للتدخلات المختلفة أن تؤثر على وباء فيروس نقص المناعة البشرية والسل. نحن ندرس على وجه الخصوص الديناميكيات العابرة حيث أن التقارب نحو حالة التوازن يستغرق عدة عقود. القضية الرئيسية هي تأثير مضادات الفيروسات القهقرية على معدل التبليغ عن السل ؛ الجواب ليس واضحاً. في الواقع ، الأشخاص المصابون بمضادات الفيروسات القهقرية لديهم خطر أقل بنسبة 80 ٪ من الإصابة بالسل النشط ، ولكن متوسط العمر المتوقع لديهم أطول أيضاً. بما أن خطر الإصابة بالسل النشط لا يزال أعلى عدة مرات من الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، فإن هذا يمكن أن يزيد من انتقال السل. تشير نتائجنا العددية إلى العكس: يمكن أن تقلل مضادات الفيروسات القهقرية إلى حد كبير من معدل الإبلاغ عن مرض السل حتى إذا تم زيادة انتشار فيروس نقص المناعة البشرية.

2. مراجعة النماذج الوبائية لفيروس نقص المناعة البشرية والسل

يستعرض الجدول 2 النماذج الوبائية بفيروس نقص المناعة البشرية والسل. تتكون الدراسات أساساً من نوعين: إما المحاكاة الحاسوبية للسلوك العابر للنماذج الواقعية ولكنها معقدة ، أو الدراسات الرياضية لحالات التوازن واستقرارها في نماذج أبسط وأقل واقعية. ركزت هذه النماذج على الوضع في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى والولايات المتحدة وروسيا والهند والسجون البرازيلية. حاولت بعض النماذج تقديم نظرة عامة من خلال النظر في جميع أقاليم منظمة الصحة العالمية الخمسة. نماذج أخرى لا تتعلق بمنطقة معينة. تجمع النماذج بين صفوف i لفئات فيروس نقص المناعة البشرية و j للسل. لذا من المتوقع أن يكون النموذج مقصورات $i \times j$. جمعت بعض النماذج العديد من الأجزاء بينما أضاف البعض الآخر المزيد من الأجزاء لمراعاة التدخلات المحددة. هذا هو السبب في أن الجدول 2 يشير إلى عدد المقصورات في النموذج $i \times j \pm k$. تأخذ بعض النماذج شكل نظام المعادلات التفاضلية. يستخدم معظم الآخرين معادلات الاختلاف في وقت منفصل. أخيراً ، نذكر العمل الجاري من قبل (Lungu (2007). وقد درس العديد من النماذج الأخرى بشكل عام مرضين يصيبان نفس السكان ؛ ولكن إما لم يكن لديهم مقصورة منفصلة للأشخاص المصابين (موغاداس وغوميل ، 2003) ، أو أنهم لم يشملوا فترة تأخر (Blyuss et al. ، 2005) ، وهي سمة مهمة من سمات مرض السل.

الجدول 2. الاستعراض الزمني للنماذج مع فيروس نقص المناعة البشرية والسل.

نموذج ثابت لأفريقيا جنوب الصحراء مع $2 \times 2 = 2$ مقصورتين. علاقة أفينية بين الإصابة بالسل وانتشار فيروس نقص المناعة البشرية.	Bermejo et al. (1992)
محاكاة لأكثر من 20 عامًا لأفريقيا جنوب الصحراء. التفاصيل في (Schulzer et al. ، 1994). أثر الزيادة المفترضة في انتشار فيروس نقص المناعة البشرية على الإصابة بالسل.	(شولزر وآخرون ، 1992)
محاكاة على مدى 10 سنوات لأوغندا مع $2 \times 4 = 8$ حجيرات. الوقاية من السل أكثر فعالية من العلاج.	(هيمان ، 1993)
التحليل الرياضي لـ 16 معادلة تفاضلية. دراسة عددية لاستقرار التوازن.	(مسعد وآخرون ، 1993)
محاكاة لأكثر من 20 عامًا لأفريقيا جنوب الصحراء وكندا. التركيب العمري والوقت منذ الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أو مرض السل. أثر الزيادة المفترضة في انتشار فيروس نقص المناعة البشرية على الإصابة بالسل.	(شولزر وآخرون ، 1994)
محاكاة لأكثر من 10 سنوات للولايات المتحدة مع $3 \times 5 - 2 = 13$ مقصورة ، 3 فئات عمرية ومقاومة السل. الجمع بين الوقاية من السل والعلاج اللازم لتحقيق الأهداف الحالية.	(بروير وآخرون ، 1996)
محاكاة لأكثر من 25 عامًا للولايات المتحدة مع 30 معادلة تفاضلية بما في ذلك المثليين ومستخدمي المخدرات والهجرة. هناك حاجة إلى مزيد من البيانات حول الإيجابية المصلية لحالات السل.	(ويست وطومسون ، 1997)
محاكاة لأكثر من 22 عامًا للعالم كله مع بنية عمرية. مزيد من التفاصيل متوفرة على موقع المجلة. أثر استراتيجية منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل على الوفيات.	Dye et al. (1998)
محاكاة لأكثر من 32 عامًا للعالم كله مع $2 \times 19 = 38$ معادلة تفاضلية. الحجم التقديري لمشكلة السل.	(موراي وسالمون ، 1998)
محاكاة لأكثر من 30 عامًا للولايات المتحدة. هيكل حسب العمر والجنس والعرق والمنطقة. 14 حبيرة لمرض السل.	(ديبان وآخرون ، 2000)
محاكاة عشوائية لمدة عامين للولايات المتحدة مع $5 \times 6 = 30$ حبيرة. حجم أوبئة السل حساس جدا لمعدل العلاج.	(بوركو وآخرون ، 2001)
التحليل الرياضي للبرازيل $3 \times 3 - 1 = 8$ معادلات تفاضلية. مخطط الشعب للتوازن. يحدث انتقال السل في السجن.	Raimundo (2002) وآخرون ،
محاكاة لأكثر من 20 عامًا لكينيا وأوغندا وجنوب إفريقيا مع $3 \times 6 = 18$ مقصورة. زيادة الكشف عن السل وعلاجه بشكل أكثر فعالية من التدخلات الأخرى.	(كوري وآخرون ، 2003)
التحليل الرياضي للبرازيل $3 \times 3 - 2 = 7$ معادلات تفاضلية. استقرار حالات التوازن.	(ريموندو وآخرون ، 2003)
تحليل رياضي لثلاث معادلات تفاضلية ونموذج عشوائي مكاني لجنوب شرق آسيا. فيروس نقص المناعة البشرية لا يمكن أن تغزو الأشخاص الذين يعانون من الكثير من السل.	(سكينازي ، 2003)
محاكاة لأكثر من 20 عامًا لأوغندا مع $2 \times 5 + 1 = 11$ معادلة تفاضلية. الانتشار المستمر لفيروس نقص المناعة البشرية ، لقاح BCG. الوقاية من السل للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية لن يكون لها تأثير يذكر.	Guwatudde (2004) وآخرون ،
محاكاة لأكثر من 20 عامًا لروسيا مع $3 \times 18 = 54$ مقصورة. تأثير معدل الشفاء من السل المقاوم على عدد الوفيات.	Atun et al. (2005)
محاكاة لأكثر من 40 عامًا للهند. التفاصيل غير متوفرة. وستكون هناك حاجة إلى الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية لتحقيق الأهداف الإنمائية للألفية الخاصة بمرض السل.	(وليامز وآخرون ، 2005)

محاكاة لأكثر من 20 عامًا لكينيا مع $6 \times 2 = 12$ مقصورة. تحسين الكشف عن السل وعلاجه أكثر فعالية من مضادات الفيروسات القهقرية. (كوري وآخرون ، 2005)
التحليل الرياضي لأربع معادلات تفاضلية. استقرار حالات التوازن. (ناريس و تريباتي ، 2005)
محاكاة لأكثر من 30 عامًا لأفريقيا جنوب الصحراء الكبرى $2 \times 22 + 1 = 45$ معادلة تفاضلية. العلاج الوقائي يسرع من ظهور مرض السل المقاوم. (كوهين وآخرون ، 2006)
محاكاة حتى التوازن لجنوب أفريقيا مع $3 \times 8 = 24$ حجيرة. تأثير تقنيات التشخيص الأفضل مقارنة بتدخلات السل الأخرى. (Dowdy وآخرون ، 2006)
محاكاة عشوائية لمدة 70 عامًا لزيبابوي مع $3 \times 6 = 18$ حجيرة. 10000 شخص في المنازل. جاري العمل. (هيوز وآخرون ، 2006)
محاكاة على مدى 10 سنوات لروسيا مع $3 \times 18 = 54$ مقصورة كما في (Atun et al. ، 2005). مستوى عالٍ من مضادات الفيروسات القهقرية اللازمة للسل المقاوم. (Atun وآخرون ، 2007)
التحليل الرياضي $4 \times 1 - 4 = 15$ معادلة تفاضلية مع عودة العدوى. استقرار حالات التوازن. التشعب دون الحرج لمرض السل. (شارومي وآخرون ، 2008)

تحتوي جميع هذه النماذج على العديد من المعلمات غير المعروفة ولكنها تستند إلى بيانات قليلة. على سبيل المثال ، يبدو أن (Currie et al. ، 2003؛ Currie et al. ، 2005؛ Hughes et al. ، 2006؛ Raimundo et al. ، 2003؛ West and Thompson ، 1997) هم الوحيدون الذين يضبطون معلماتهم حسب انتشار فيروس نقص المناعة البشرية أو الإيدز والإبلاغ عن مرض السل. بالنسبة إلى الأحياء الفقيرة في جنوب إفريقيا في دراستنا ، لدينا معلومتان إضافيتان: النسبة المئوية للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية بين حالات السل المبلغ عنها وانتشار السل في التاريخ. يجب أن يجعل هذان العائقان الإضافيان تقدير اتنا للمعلمات أكثر قوة. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الأحياء الفقيرة هي بالتأكيد أكثر تجانساً من دول بأكملها (الولايات المتحدة في (West and Thompson ، 1997) ، وكينيا في (Currie et al. ، 2003؛ Currie وآخرون ، 2005) ، زمبابوي في (Hughes et al. ، 2006)) وأقل استثنائية من سجن النساء (Raimundo وآخرون ، 2003). بالإضافة إلى ذلك ، ركزنا على واحد من أبسط النماذج ، مع الحد الأدنى من المقصورات والمعلمات. ومع ذلك ، يحتوي نموذجنا على 22 معلمة.

3. النموذج

تجمع حجرات نموذجنا بين حالتين لفيروس نقص المناعة البشرية (سليبي وسليبي مصلي) مع ثلاث حالات للسل (السل الكامن والسل النشط) ، كما هو الحال في (Moghadas and Gumel ، 2002؛ Moghadas ، 2004؛ Singer and Kirschner 2004). يوضح الجدول 3 المقصورات الست. المؤشر 1 مخصص للمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والمؤشر 2 للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. الناس في المقصورات E_1 ، E_2 ، I_1 و I_2 هم المصابون بمرض السل.

الجدول 3. الأقسام الستة للنموذج وبعض الرموز.

S_1	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية غير المصابين بالسل
S_2	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية غير المصابين بالسل
E_1	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية المصابين بالسل الكامن
E_2	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية مع السل الكامن
I_1	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية المصابين بالسل النشط
I_2	الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية مع السل النشط
P	مجموع السكان: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	انتشار فيروس نقص المناعة البشرية: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

يوضح الجدول 4 معلمات النموذج. المعلمات الفسيولوجية هي نفسها تقريباً في جميع أنحاء العالم أو على الأقل بالنسبة للأشخاص الذين يعيشون في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى: هذه هي الوفيات μ_1 و μ_2 ، معلمات السل p_1 ، p_2 ، q_1 ، q_2 ، a_1 ، a_2 ، m_1 و m_2 . بل على العكس ، تعتمد المعلمات "الاجتماعية" على منطقة الدراسة بشكل خاص

- الكثافة السكانية والظروف المعيشية (معدل الانتقال) k_1 و k_2 ،
- الوصول إلى المستشفيات (معدل الكشف) γ_1 و γ_2 ،
- جودة العلاج (ϵ_1 و ϵ_2) ،
- العادات الجنسية المحلية والعوامل المساعدة لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية مثل الأمراض الأخرى المنقولة جنسياً والختان (d) ،
- السرعة التي تنتشر بها المعلومات حول فيروس نقص المناعة البشرية (λ)
- تاريخ الوفاء (t_0).

يمكن العثور على تقديرات لمعظم المعلمات الفسيولوجية في الأدبيات الطبية. يجب تقدير جميع المعلمات الاجتماعية من البيانات المحلية.

الجدول 4. المعلمات 22 للنموذج وبعض الرموز (مؤشر 1 لفيروس نقص المناعة البشرية السلبية ، 2 لفيروس نقص المناعة البشرية إيجابية).

B	المو اليد
μ_1 ، μ_2	الوفيات دون السل النشط
k_1 ، k_2	المعدل الأقصى لانتقال السل
p_1 ، p_2	نسبة الإصابات الجديدة مع التقدم السريع إلى السل النشط

نسبة إعادة العدوى مع التقدم السريع	q_2, q_1
معدل التقدم من السل الكامن إلى السل النشط	a_2, a_1
نسبة الشفاء من السل النشط بدون علاج	β_2, β_1
معدل الكشف عن حالات السل النشطة	γ_2, γ_1
احتمالية العلاج الناجح لحالات السل المكتشفة	$\varepsilon_2, \varepsilon_1$
معدل الوفيات بالسل النشط	m_2, m_1
المعدل الأقصى لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية	d
المعلمة التي تمثل التغييرات في السلوك	λ
تاريخ إدخال فيروس نقص المناعة البشرية	t_0
يتناسب مع التقدم البطيء لمرض السل: $p'_2 = 1 - p_2, p'_1 = 1 - p_1$	p'_2, p'_1
معدل علاج السل: $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2, b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$	b_2, b_1
انخفاض معدل انتقال فيروس نقص المناعة البشرية: $f(H) = d e^{-\lambda H}$	$f(H)$

معادلات نموذجنا هي

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

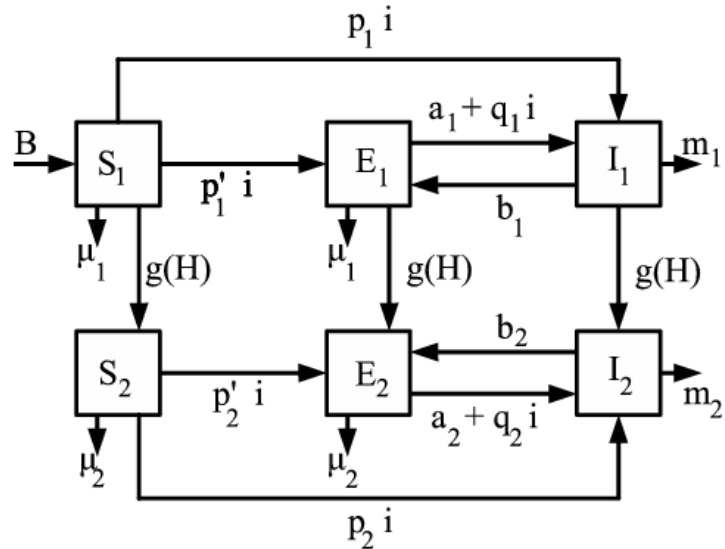
للأشخاص السلبيين لفيروس نقص المناعة البشرية و

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_2, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_2, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_2, \quad (6)$$

للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. يوضح الشكل 1 التدفقات بين الأقسام المختلفة.



الشكل 1. التدفق بين حجرات النموذج. هنا، $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$ و $g(H) = f(H) H$.

يوضح الجدول 5 المراسلات التي نستخدمها بين المفردات الطبية ونموذجنا. معدل إخطار السل هو المعدل الذي يتم فيه الكشف عن الأشخاص في مقصورات السل النشطة. جزء فقط E_1 أو E_2 يعود هؤلاء بالفعل إلى حجرات السل الكامنة. معدل الإصابة بالسل هو المعدل الذي يدخل فيه الأشخاص إلى حجرات السل النشطة مقسومة على إجمالي السكان، وعادة ما يتم إعطاؤها "لكل 100000 شخص في السنة". معدل الإصابة بمرض السل، وهو التناظر الزمني المستمر لخطر الإصابة السنوي، هو المعدل الذي يدخل فيه الأشخاص في الأجزاء التي لا تحتوي على مرض السل إلى أقسام السل الكامن أو النشط. انتشار مرض السل هي نسبة إجمالي السكان في الأجزاء المصابة بالسل الكامن أو النشط. انتشار السل هو نسبة مجموع السكان في الأجزاء المصابة بالسل النشط. وهذا يشمل السل النشط، سواء لم يتم تشخيصه أو تم اكتشافه ولكن تم علاجه دون نجاح.

يستخدم مصطلح "حاصل Styblo" للحاصل بين الإصابة بمرض السل ومعدل الإصابة بالسل. مضروبًا في 1000. في الأدبيات الطبية، يقتصر هذا الحاصل بشكل عام على الإشعارات الخاصة بمرض السل الإيجابي اللطاحة (ما يقرب من نصف جميع الإشعارات)، مع قيمة يفترض أنها ثابتة وتساوي 50 بالنسبة للسكان السلبيين

لفيروس نقص المناعة البشرية. وبعبارة أخرى ، فإن معدل الإصابة بنسبة 1 % سنويًا يتوافق مع معدل الإصابة بـ 50 حالة من حالات السل الإيجابية للطاخة لكل 100,000 في السنة ، أو ما يقرب من 100 حالة من حالات السل الإيجابية للطاخة أو السل السلبي لكل 100,000 في السنة. يسمى هذا الافتراض "قاعدة Styblo" (Borgdorff ، 2002). ومع ذلك ، كما هو موضح في الجدول 7 ، لم يعد من الممكن افتراض أن حاصل Styblo هو نفسه في المناطق التي ينتشر فيها فيروس نقص المناعة البشرية بشكل كبير. تشكك هذه الملاحظة في الطريقة التي استخدمها (Schulzer et al. ، 1992).

التنشيط الداخلي هو المساهمة في حدوث السل الذي يأتي من حجرات السل الكامنة بمعدلات ثابتة a_1 أو a_2 . إعادة العدوى الخارجية هي المساهمة التي تأتي من حجرات السل الكامنة بمعدل يعتمد على عدد حالات السل النشطة. السل الأولي هو المساهمة التي تأتي مباشرة من الحجيرات التي لا تحتوي على مرض السل.

الجدول 5. المراسلات بين المفردات الطبية والنموذج.

معدل الإخطار	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2)/P$
معدل العدوى	$(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$
الوقوع الكلي	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
معدل الإصابة	T/P
انتشار مرض السل	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2)/P$
انتشار مرض السل	$(I_1 + I_2)/P$
حاصل ستيلو	$1000 \times (\text{معدل الإصابة}) / (\text{معدل الإصابة})$
% تنشيط داخلي	$(a_1 E_1 + a_2 E_2)/T$
النسبة المئوية للعدوى الخارجية	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$
% من مرض السل الأولي	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$

هناك عدد من النقاط المهمة التي يجب ملاحظتها:

- من المفترض أن الشخص المصاب بفيروس نقص المناعة البشرية يتم إدخاله في البداية إلى السكان الخاليين من فيروس نقص المناعة البشرية حيث يتوطن السل. لقد اخترنا وضع هذا الشخص الأول المصاب بفيروس نقص المناعة البشرية في المقصورة S_2 . الصيغ لـ S_1 ، E_1 و I_1 في التوازن المتوطن للسل يمكن العثور عليها في القسم 4.1.
- لا يؤخذ العمر والجنس بعين الاعتبار. على وجه الخصوص ، لا يمكن للنموذج أن يميز بين الطرق المختلفة لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية ، مثل الانتقال الجنسي وانتقال من الأم إلى الطفل. لا يوجد فرق بين السل الرئوي وغير الرئوي ، مع وجود لطاخة إيجابية (معدية) ولطاخة سلبية (غير معدية) لتقليل عدد الأجزاء.
- السل المقاوم لا يزال محدودًا جدًا في الأحياء الفقيرة في جنوب إفريقيا من دراستنا. فعالية BCG غير واضحة. لم ندرج هذه الجوانب في نموذجنا.
- في المعادلة (1) ، من المفترض أن تكون الولادات ثابتة بغض النظر عن عدد الأشخاص الذين يموتون بسبب الإيدز أو السل. وبالتالي ، يعتبر نموذجنا تطور مجموعات الحجم الثابتة عند الولادة. إنه ليس غير معقول للغاية إذا كنت تستخدم البيانات فقط
 - انتشار فيروس نقص المناعة البشرية ، أي النسبة المئوية للسكان المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية (وليس العدد الإجمالي للأشخاص المصابين) ، على معدل إخطار السل لكل 100,000 شخص في السنة (وليس العدد الإجمالي للحالات التي تم الإبلاغ عنها في السنة).
- بافتراض أن الوفيات الجديدة تم استبدالها بمهاجرين جدد ، يجب تحديد حالتهم الخاصة بالسل وفيروس نقص المناعة البشرية. من الصعب الحصول على معلومات حول هذا الموضوع. من ناحية أخرى ، إذا افترضنا أن الولادات كانت متناسبة مع السكان ، فلن تتمكن من دراسة التوازن. إن التركيبة السكانية للأحياء الفقيرة معقدة للغاية. نما عدد السكان بشكل كبير خلال العقد الماضي. هرم العمر لديه تحيز مع عدد أكبر من الشباب وعدد أقل من الأطفال وكبار السن. هناك أيضًا تدفقات داخلية وخارجية في السكان.
- في المعادلتين (1) و (4) ، تم اختيار "النموذج القياسي" لعدوى السل وإعادة العدوى (Singer and Sharomi et al. ، 2008 ؛ Feng et al. ، 2000 ؛ Kirschner ، 2004). لم نختار "قانون العمل الجماعي" المستخدم على سبيل المثال في (Moghadas and Alexander ، 2004 ؛ Gomes et al. ، 2004 ؛ Moghadas and Alexander ، 2004). مع المواليد المستمرة ، ينخفض إجمالي عدد السكان مع تطور وباء فيروس نقص المناعة البشرية. إذا تم استخدام "قانون العمل الجماعي" لانتقال السل ، فإن معدل الانتقال سينخفض وهذا سيؤدي إلى وباء السل بشكل مصطنع.
- في المعادلات (1) - (3) ، اخترنا أيضًا "النموذج القياسي" لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية كما هو الحال في (شارومي وآخرون ، 2008). وهو الشكل الأكثر استخدامًا للأمراض المنقولة جنسيًا. كما هو الحال في (ويليامز وآخرون ، 2006) ولكن على عكس (شارومي وآخرون ، 2008) ، يُفترض أن معدل الانتقال هو وظيفة تتناقص بشكل كبير في انتشار فيروس نقص المناعة البشرية. وهذا يشمل التغيرات السلوكية حيث تنتشر المعرفة حول فيروس نقص المناعة البشرية بين السكان. (ويليامز وآخرون ، 2006 ، ملحق) أظهر أن هذه الوظيفة الخاصة توفر ملاءمة جيدة لبيانات الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية في مسح آخر في جنوب أفريقيا.
- جميع المصطلحات الأخرى خطية. في الواقع ، فإن معدل التقدم إلى السل النشط هو وظيفة من الوقت منذ الإصابة بالعدوى: المعدل مرتفع خلال العامين الأولين ومنخفض لبقية الحياة (Vynnycky and Fine ، 1997). بالطبع ، من الممكن وضع هذا في المعادلات (Feng et al. ، 2001). ولكن للحفاظ على عدد المعلمات النموذجية صغيرة قدر الإمكان ، يُفترض أن جزءًا معينًا من المصابين حديثًا يصابون بالسل النشط على الفور ، بينما تدخل البقية الحالة الكامنة بمعدل ثابت من التقدم إلى السل النشط ، كما في (Gomes et al. ، 2004 ؛ Moghadas and Alexander ، 2004 ؛ Moghadas and Alexander ، 2004 ؛ Porco and Blower ، 1998 ؛ Singer and Kirschner ، 2004). وبالمثل ، يُفترض ذلك يؤدي جزء معين من حالات إعادة العدوى على الفور إلى الإصابة بالسل النشط كما في (Feng et al. ، 2000 ؛ Gomes et al. ، 2004 ؛ Moghadas and Alexander ، 2004 ؛ Moghadas and Alexander ، 2004 ؛ Kirschner ، 2004). أما حالات إعادة العدوى الأخرى فهي "ضائعة" لأن الأشخاص يعانون بالفعل من مرض السل الكامن.
- لاحظ كيف تُشكل المعادلات نموذجًا للأشخاص الذين فشل علاجهم. يتم احتسابها في معدل الإخطار وتحفز معدلات علاج أقل بين حالات السل النشط. لكنهم لا يوضعون في حجرة منفصلة.

4. التحليل الرياضي

يتم إعطاء حالة التوازن بدون السل وبدون فيروس نقص المناعة البشرية من قبل $S_1^0 = B/\mu_1$ و $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 السل وحده

سياق الكلام. النموذج مع السل ولكن بدون فيروس نقص المناعة البشرية لديه ثلاث مقصورات فقط (S_1, E_1, I_1) . المعادلات هي (1) - (3) مع $I_2 = 0$ ، $H = 0$ و $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

هذه المعادلات، باستثناء الترميزات، هي نفسها المعادلات (Feng et al., 2000)؛ (Singer and Kirschner, 2004، §3) يدرس نموذجًا بأربع مقصورات (مقصورة أخرى للأشخاص المعالجين) وبإصابة مرة أخرى ولكن بدون تقدم أولي. انظر أيضاً مراجعة (Lipsitch)؛ (Castillo-Chavez and Song, 2004، §4.5). (and Murray, 2003) علقوا على نموذج (Singer and Kirschner, 2004)؛ (Feng et al., 2000) حاولوا أن يظهروا لنموذج يشمل المسارات الثلاثة المؤدية إلى السل (التقدم الأساسي وإعادة التنشيط وإعادة العدوى) أن التشعب دون الحاد يحدث إذا كانت معلمة إعادة العدوى كبيرة بما فيه الكفاية، مثل (Feng et al., 2000) لاحظ ذلك. لكن هذه المعلمة أكبر من أن تكون واقعية، كما لاحظ (Lipsitch and Murray, 2003).

في رأينا، هناك نقطتان ضعيفتان في تحليل (Singer and Kirschner, 2004، §3). النقطة الأولى هي أنه، بعد فكرة (Lipsitch and Murray, 2003)، يجب أن تتحقق المعلمات الواقعية من عدم المساواة $q_1 \leq p_1$ ، لأن السل الكامن يحمي من التقدم السريع إلى السل النشط في حالة الإصابة مرة أخرى (Vynnycky and Fine, 1997). لا يظهر هذا التفاوت في (Singer and Kirschner, 2004). نقطة الضعف الثانية هي أن العتبة المعطاة بواسطة (Singer and Kirschner, 2004)؛ (المعادلة (7)) يتم تقديرها باستخدام عينات المكعبات اللاتينية من المعلمات. باستخدام مثل هذه الطريقة، من المحتمل أن يكون الاستنتاج غير مؤكد، وقد يعتمد على اختيار المعلمات. سنوضح أدناه أن التشعب دون الحرج يحدث عندما q_1 فوق العتبة q_1^* وهو دائماً أكبر من p_1 . يوضح هذا أن التشعب دون الحرج لا يحدث للقيم الواقعية للمعلمات. وأخيراً، لم يقدم (Singer and Kirschner, 2004) تفاصيل تحليل حالات التوازن، مع تقديم الاستنتاجات فقط. بالنسبة لدراستنا، نحن بحاجة إلى صيغة التوازن المتوطن مع السل وحده، لأنه يعمل كشرط أولي للنموذج الكامل مع السل وفيروس نقص المناعة البشرية.

يجب أن نذكر هنا أيضاً الأعمال (Moghadas and Alexander, 2004؛ Moghadas and Gumel, 2002) على نموذج مشابه لـ (7) - (9) ولكن مع قانون العمل الجماعي بدلاً من النموذج القياسي. يفترض نموذجهم ضمناً أيضاً أن الأشخاص الذين تعافوا من مرض السل محميون لبقية حياتهم (إنهم لا يعودون إلى الكمون)، وهو افتراض غير واقعي إلى حد ما. رسمياً، هذا يتوافق مع القضية $b_1 = 0$ في نموذجنا. على الرغم من ملاحظات (Moghadas)؛ (Lipsitch and Murray, 2003)؛ (and Alexander, 2004)، يدعي أن التشعب دون النقدي يمكن أن يحدث لقيم واقعية للمعلمات. علماً، مع ذلك، أن قيم المعلمات المستخدمة في (Moghadas and Alexander, 2004)؛ $k_1 q_1$ لا تلبى عدم المساواة $q_1 \leq p_1$. لذلك تبدو هذه القيم غير واقعية.

في الأونة الأخيرة، في تحليل نموذج مصاب بفيروس نقص المناعة البشرية والسل، (شارومي وآخرون، 2008) درس امتداداً للنموذج المكون من أربعة أقسام للسل مع عودة العدوى الذي قدمه (فنج وآخرون، 2000). درس المؤلفون التشعب دون الحرج الذي يحدث عند الحاصل q_1/p_1 فوق عتبة معينة. لكن هذه العتبة يمكن أن تكون أعلى من 1 (من الصعب القول ما إذا كان هذا هو الحال دائماً لأن صيغ النماذج ذات الأقسام الأربع معقدة للغاية). وبالفعل، اختار المؤلفون الحاصل غير الواقعي $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ لتوضيح نتائجهم.

تحليل. خطي النظام (7) - (9) بالقرب من حالة التوازن دون مرض. نحصل

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

لذا فإن استنساخ السل، على النحو المحدد في (ديكمان وهيستريبك، 2000)، هو نصف قطر الطيف للمصفوفة

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

الذي يحسب بسهولة:

$$R_0^{TB} = \frac{k_1 (a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

نظراً لأن هذه الصيغة لا تعتمد على معلمة إعادة العدوى، فهي مطابقة لـ (Murphy et al., 2003)؛ (المعادلة (10)). إنها نفس الصيغة كما في (Feng et al., 2000)؛ if $b_1 = 0$ و $p_1 = 0$. طريقة أكثر سهولة إلى حد ما للحصول على (10) هي أن نكتب أن التكاثر هو توقع عدد الحالات الثانوية التي تنتجها حالة مصابة في مجتمع خالي من الأمراض. هذه الحالة الأولى ينقل M . السل لـ k_1 شخص لكل وحدة زمنية ويظل مصاباً في المتوسط $1/(b_1 + m_1)$ وحدات الوقت. بالإضافة إلى ذلك، سيكون كل شخص مصاب حديثاً معدياً على الفور باحتمال p_1 والمعدية فقط بعد إعادة التنشيط باحتمال $a_1/(a_1 + \mu_1)$. أخيراً، يمكن أن تصبح الحالة الأولى معدية مرة أخرى بعد الشفاء (ربما عدة مرات)، مع احتمال أن يكون نتاج $b_1/(b_1 + \mu_1)$ وبناءً على $a_1/(a_1 + \mu_1)$. تعطي الصيغة التالية بالفعل نفس النتيجة (10)

$$R_0^{TB} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

لأن احتمال تطوير السل النشط عن طريق إعادة التنشيط $a_1/(a_1 + \mu_1)$ صغير، نحصل على تقريب جيد للتكاثر عن طريق استبدال المجموع اللامتناهي في (11) في حده الأول، وهو يساوي 1.

دعونا نبحث عن حالة متوازنة من التوازن لمرض السل

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

في النظام (1) - (6) مع $S_1^* > 0$ ، $E_1^* > 0$ و $I_1^* > 0$ ، بمعنى توازن غير تافه (S_1^*, E_1^*, I_1^*) النظام (7) - (9). للراحة، نحدد

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^*/P^*, \quad e_1^* = E_1^*/P^*, \quad i_1^* = I_1^*/P^*. \quad (12)$$

بعد حسابات مرهقة ، يمكن أن يتبين من (7) - (9) أن جزءاً من حالات السل النشط i_1^* يجب أن يكون جذراً موجباً للمعادلة التربيعية

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{TB}) = 0. \quad (13)$$

بالإضافة إلى ذلك ، لدينا

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

التي يمكننا من خلالها الحساب

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

تم العثور على معادلات من الدرجة الثانية مماثلة للمعادلة (13) في (Feng et al., 2000، المعادلة (A.1)) و (Moghadas and Gumel, 2002، المعادلة (5.3)). نحدد

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

و

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{b_1 + (1 - p_1) m_1} \times \frac{a_1 + p_1 \mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

نظراً (10) ، لدينا $R_0^{TB} = k_1/k_1^*$ ، إذا لدينا $R_0^{TB} < 1$ إذا $k_1 < k_1^*$ و $R_0^{TB} > 1$ إذا $k_1 > k_1^*$. دعونا ندرس حالات التوازن من (7) - (9) في مساحة المعلمة (k_1, q_1) . نوضح في الملحق ما يلي:

- مع $q_1 < q_1^*$ ، النظام (7) - (9)
 - ليس لديه توازن مستوطن عندما $0 < k_1 < k_1^*$ ،
 - لديه توازن مستوطن عندما $k_1 > k_1^*$.
 - مع $q_1 > q_1^*$ ، هناك عتبة أخرى $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$ و
 - النظام (7) - (9) ليس لديه حالة توازن متوطن عندما $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$ ،
 - النظام له حالتان متوازنتان متوازنتان $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$ ،
 - النظام لديه حالة توازن متوطن واحد فقط عندما $k_1 > k_1^*$.
- هناك تشعب دون حرج.

لاحظ أن الكسر الأول في (17) أكبر من 1 وأن الكسر الثاني أكبر من p_1 . q_1^* لذلك دائماً أكبر من p_1 . لكن قيمة واقعية ل q_1 بالضرورة أقل من p_1 ، كما ذكر سلفاً. هذا يدل على أن منطقة المعلمة مع التشعب دون الحرج هو فضول رياضي لا يحدث في الممارسة. وهذا يؤكد ملاحظات (Lipsitch and Murray, 2003) والاستنتاج الذي اقترحه (Singer and Kirschner, 2004). لاحظ أن الصيغة (17) لـ q_1^* يمكن الحصول عليها في (Singer and Kirschner, 2004) إذا كان التعبير (16) لـ k_1^* تم إدخاله في المعادلة (7) من (Singer and Kirschner, 2004).

4.2 فيروس نقص المناعة البشرية وحده

بدون السل ، يصبح النظام (1) - (6)

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

مع $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Wang, 2006؛ Hethcote and van den Driessche, 1991). من بين أمور أخرى ، درسوا نماذج وبائية مماثلة بمعدل اتصال يعتمد بشكل غير خطي على عدد الأشخاص المصابين. (ويليامز وآخرون ، 2006) يستخدم نموذجاً أكثر تعقيداً لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية بمعدل اتصال يعتمد بشكل غير خطي على معدل الانتشار. أولاً ، دعنا نخط المعادلة الثانية في (18) بالقرب من التوازن الخالي من الأمراض $S_1 = S_1^0$ و $S_2 = 0$ ،

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

لذلك يتم إعطاء استنتاج فيروس نقص المناعة البشرية من قبل

$$R_0^{VIH} = f(0)/\mu_2.$$

من السهل التحقق باستخدام (18) أن حالة التوازن المتوطن مع فيروس نقص المناعة البشرية ولكن دون السل تعطى من قبل

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ هو انتشار فيروس نقص المناعة البشرية في حالة مستقرة. هذا هو حل المعادلة

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

الجانب الأيسر من (19) هو دالة متناقصة تأخذ القيمة $d = f(0)$ إذا $\hat{H} = 0$ والقيمة 0 إذا $\hat{H} = 1$. لذا المعادلة (19) ليس لها حل $]0, 1[$ إذا $R_0^{\text{VIH}} < 1$ وحل بالضبط في $]0, 1[$ إذا $R_0^{\text{VIH}} > 1$.

4.3 فيروس نقص المناعة البشرية والسل

يمكن أن ينتقل فيروس نقص المناعة البشرية إلى حالة التوازن المتوازنة مع مرض السل. خط النظام (4) - (6) بالقرب من هذا التوازن واستخدم ترميزات (12). نحصل

$$\begin{aligned} \frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2). \end{aligned}$$

حتى التكاثر r_0^{VIH} لفيروس نقص المناعة البشرية الذي يتم إدخاله إلى السكان المصابين بالسل المتوطن هو نصف القطر الطيفي للمصفوفة

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

هذه المصفوفة هي من الدرجة 1 ، وبالتالي نصف قطرها الطيفي يساوي أثرها. لذا نحصل

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} ، τ_{E_2} و τ_{I_2} هي عبارات معقدة ذات تفسير بسيط. مثلاً، τ_{S_2} هو العمر المتوقع للشخص من لحظة دخوله إلى المقصورة S_2 (في النموذج الخطي). بالخصوص، τ_{S_2} ، τ_{E_2} و τ_{I_2} كلها أقل من $1/\mu_2$ إذا $m_2 > \mu_2$ (كما يجب). إذا لدينا

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

وليس من المستغرب أن توقع عدد الحالات الثانوية التي ينتجها شخص "متوسط" مصاب بفيروس نقص المناعة البشرية في السكان الذين يعانون من مرض السل المتوطن أقل مما هو عليه في السكان الذين لا يعانون من مرض السل ، لأن السل النشط يقصر حياة هذا الشخص.

وبالمثل ، يمكن أن ينتشر مرض السل المتوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية. المعادلات الخطية (2) - (3) - (5) - (6) قريبة $(\hat{S}_1, 0, 0, \hat{S}_2, 0, 0)$. نحدد

$$\hat{P} = \hat{S}_1 + \hat{S}_2, \quad \hat{s}_1 = \hat{S}_1 / \hat{P} = 1 - \hat{H}, \quad \hat{s}_2 = \hat{S}_2 / \hat{P} = \hat{H}.$$

نحصل

$$\begin{aligned} \frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\hat{H}) \hat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\hat{H}) \hat{H} I_1. \end{aligned}$$

حتى التكاثر r_0^{TB} بالنسبة للسل الذي يتم إدخاله إلى السكان المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية المتوطن هو نصف القطر الطيفي للمصفوفة $M N^{-1}$ مع

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \hat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \hat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

و

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & 0 \\ -f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\hat{H}) \hat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

يبدو أن r_0^{TB} قد يكون أكبر أو أقل من R_0^{TB} وفقاً للقيم العددية للمعاملات.

لنفترض ذلك بشكل واقعي $p_1 \leq q_1$ ، بحيث لا يوجد تشعب دون حرج للنموذج المصاب بالسل ولكن بدون فيروس نقص المناعة البشرية. يقترح تحليل الثبات الخطي هذا التخمين التالي:

- حالة التوازن دون أي مرض هي جاذبية عالمية للنظام (1) - (6) إذا $R_0^{VIH} < 1$ و $R_0^{TB} < 1$ ،
- حالة مستقرة مع فيروس نقص المناعة البشرية المتوطن هو جاذبية عالمية إذا $R_0^{VIH} > 1$ و $R_0^{TB} < 1$ ،
- حالة التوازن مع السل المتوطن هي جاذبية عالمية إذا $R_0^{TB} > 1$ و $r_0^{VIH} < 1$ ،
- في الحالات الأخرى، هناك حالة توازن متوطن مع كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل، والتي يجب حسابها عددياً، والتي تعد جاذبة عالمياً.

لان $R_0^{VIH} > r_0^{VIH}$ ، تقدم الحالة الرابعة في الواقع احتمالين فقط:

- $R_0^{VIH} > 1$ ، $r_0^{TB} > 1$ ، $R_0^{TB} > 1$ و $r_0^{VIH} > 1$. توجد حالات التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية وحده والسل فقط، ولكن كل حالة توازن هي نقطة سرج.
- $R_0^{TB} < 1$ و $r_0^{TB} > 1$ ، $R_0^{VIH} > 1$. حالة التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية موجودة فقط ولكنها نقطة سرج. لا توجد حالة توازن مع مرض السل وحده.

5. قيم المعلمات حسب الأدب الطبي

5.1 المعلمات الديموغرافية

أخذنا وفيات طبيعية $\mu_1 = 0,02$ في السنة كما هو الحال على سبيل المثال في (Cohen et al., 2006)، والذي يتوافق مع متوسط العمر المتوقع 50 عاماً. إنها متشائمة قليلاً حتى في منطقة يعيش فيها السكان في فقر شديد مثل الأحياء الفقيرة في جنوب أفريقيا في دراستنا. معدل الوفيات 0.0064 سنوياً في (Heymann, 1993) و 0.0081 سنوياً في (Guwatudde et al., 2004) و 0.0167 سنوياً في (Raimundo et al., 2002). لاحظ أن الوفيات في (Guwatudde et al., 2004) تتوافق مع متوسط العمر المرتفع للغاية.

اخترنا المواليد (ب) للحصول على إجمالي عدد السكان في حالة توازن دون مرض ($S_1 = B/\mu_1$) من 10000، الحجم التقريبي للأحياء الفقيرة (لاون وآخرون، 2006). إذن $B = 200$ في السنة.

5.2 معلمات فيروس نقص المناعة البشرية للأشخاص غير المصابين بمرض السل

أخذنا في وفاة الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية $\mu_2 = 0,1$ في السنة كما في (كوهين وآخرون، 2006) أن يكون متوسط بقائهم 10 سنوات. كانت هذه الوفيات 0.13 في السنة في (Heymann, 1993) وفي (Guwatudde et al., 2004)، وفقاً لدراسة أجريت في أوغندا (Nunn et al., 1997). شولزر وآخرون. (1992) يفترض بقاء عشرة أعوام ثابتة.

5.3 معلمات السل للأشخاص السليبين لفيروس نقص المناعة البشرية

معايير التقدم إلى السل النشط، a_1 و p_1 . لقد تم بالفعل الإشارة إلى أن معدل الإصابة بالسل النشط هو وظيفة متناقصة للوقت منذ الإصابة. باستخدام بيانات من هولندا للفترة 1970-1951 (Sutherland وآخرون، 1982) قدر أن الرجال لديهم خطر سنوي بنسبة 5% من الإصابة بالسل الأساسي خلال السنوات الخمس التالية للعدوى و 0.025% خطر إعادة التنشيط السنوي بعد خمس سنوات. بالنسبة للنساء، كانت الأرقام 6% و 0.002% (Vynnycky and Fine, 1997) أجروا دراسة مماثلة مع بيانات من إنجلترا وويلز للفترة 1988-1953. بالنسبة للأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 20 عاماً، كان تقدير الخطر التراكمي خلال السنوات الخمس الأولى 14%، مع خطر حوالي 8% في السنة الأولى، 3% في السنة الثانية، 1% في السنة الثالثة. كان خطر إعادة التنشيط بعد ذلك 0.03% في السنة. بالنسبة للأفراد الذين تقل أعمارهم عن 10 و 15 عاماً، كان الخطر التراكمي للسنوات الخمس الأولى 4% و 9% على التوالي، بينما كان خطر إعادة التنشيط قريباً من 0 و 0.015% سنوياً. لاحظ أن الخطر التراكمي خلال السنوات الخمس الأولى في (Sutherland et al., 1982) يبلغ حوالي 25%، وهو أعلى بكثير من 14% في (Vynnycky and Fine, 1997).

لا يتضمن نموذجنا الوقت منذ الإصابة بالعدوى ولكنه يفترض أن جزءاً معيئاً من الإصابات الجديدة يصاب بالسل فوراً بينما تدخل البقية مرحلة كامنة حيث يكون معدل التقدم إلى السل النشط ثابتاً. من المفترض، كما هو الحال في أحدث تقديرات (Vynnycky and Fine)، أن $p_1 = 11\%$ (تقدير الخطر التراكمي خلال أول سنتين) و $a_1 = 0,03\%$ سنوياً.

نظراً للوفيات الطبيعية μ_1 تم اختيار قيم المعلمات هذه سابقاً، وهي تتوافق مع احتمال التقدم من السل الكامن إلى السل النشط

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%$$

والاحتمال التام لتطوير السل النشط بعد الإصابة بمرض السل

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%$$

ومع ذلك، ليس من المؤكد أن تقديرات بارامترات تطور مرض السل في بريطانيا تنطبق على الأفارقة الذين يعيشون في ظروف مختلفة تماماً. نحتاج إلى المزيد من البيانات حول هذا الموضوع.

وبالمقارنة، كانت النسبة المئوية للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين يتقدمون بسرعة إلى السل النشط

- 5% في (Schulzer et al., 1992) (السنة الأولى؛ بدون مرجع)،
- 5% في (West and Thompson, 1997) (بعد فترة قصيرة من التأخير لمدة عام تقريباً؛ بدون مرجع)،
- 5% في (Guwatudde et al., 2004) (التقدم الفوري؛ بدون مرجع)،
- 5% سنوياً في (Raimundo et al., 2002) (خطر ثابت؛ بدون مرجع)،
- 7% في (Dowdy et al., 2006) (التقدم الفوري؛ من (Veening, 1968))،
- 14% في (كوهين وآخرون، 2006) (بعد فترة قصيرة من التأخير لمدة عام تقريباً؛ وفقاً لـ (Sutherland et al., 1982) ومرجع أخرى)،
- 14% في (Hughes et al., 2006) (في السنوات الخمس الأولى؛ بعد (Sutherland et al., 1982؛ Vynnycky and Fine, 1997) ومرجع أخرى).

- 0.01٪ سنويًا في (كوهين وآخرون ، 2006) (من (Vynnycky and Fine، 1997) ومراجع أخرى) ،
- 0.074٪ سنويًا في (Guwatudde et al.، 2004) ،
- 0.1٪ سنويًا في (Dowdy et al.، 2006) ،
- 0.1٪ سنويًا في (Hughes et al.، 2006) (بعد خمس سنوات من الإصابة ، وفقًا لـ (Vynnycky and Fine، 1997)).

(Schulzer et al.، 1992) و (West and Thompson، 1997) يستخدمون نماذج أكثر تعقيدًا تأخذ في الاعتبار الوقت منذ الإصابة. لاحظ الخلاف بين قيم المعلمات.

العدوى وإعادة العدوى: q_1/p_1 (ساذرلاند وآخرون ، 1982) يعتقد أن العدوى الكامنة بمرض السل يقلل من خطر المرض بعد الإصابة مرة أخرى بنسبة 63٪ للرجال المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية و 81٪ للنساء غير المصابات بفيروس نقص المناعة البشرية. (Vynnycky and Fine، 1997) يجد انخفاضًا بنسبة 16٪ في المخاطر بين المراهقين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية و 41٪ بين البالغين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. نموذج (كوهين وآخرون ، 2006) يفترض الحد من المخاطر بنسبة 65٪ للأشخاص السلبيين لفيروس نقص المناعة البشرية ، وفقًا لـ (Sutherland et al. ، 1982) ، و Vynnycky and Fine ، 2006 (1997). يفترض انخفاضًا بنسبة 72٪ للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية مؤخرًا ، وفقًا لـ (Sutherland et al.، 1982). تتبع هاتان الدراستان نتائج (ساذرلاند وآخرون ، 1982) بدلاً من النتائج الأحدث لـ (Vynnycky and Fine، 1997). نحن نفضل هنا استخدام متوسط قيم (Vynnycky and Fine، 1997). نحن نفترض ذلك $q_1/p_1 = 0,7$. وهذا يتوافق مع انخفاض خطر الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية بنسبة 30٪.

معدل الوفيات m_1 ومعدل العلاج الطبيعي β_1 . تعود البيانات المتعلقة بوفيات السل غير المعالجة إلى الوقت الذي لم يكن فيه علاج فعال ، في أوائل القرن العشرين. احتمالية الموت $[m_1/(m_1 + \beta_1)]$ كان آنذاك حوالي 50٪. هذا هو التقدير المذكور في (Corbett et al.، 2003b، Table 1). (Murray et al.، 1990) يقدر أن المرض بالنسبة للمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين لم يعالجوا من مرض السل $[1/(m_1 + \beta_1)]$ يستمر لمدة عامين تقريبًا. هذين التقديرين ل $1/(m_1 + \beta_1)$ و $m_1/(m_1 + \beta_1)$ يعطى $m_1 = 0,25$ في السنة و $\beta_1 = 0,25$ سنويًا. هذه هي القيم التي نأخذها لنموذجنا. افترض نموذج آخر 35٪ من الوفيات بعد عام واحد (Heymann، 1993، p. 407). من بين النماذج التي أخذت وفيات مختلفة لحالات السل غير المعالجة المعدية أو غير المعدية ، كانت الوفيات 0.2 و 0.3 في السنة على التوالي (كوهين وآخرون ، 2006) ، أو 10٪ و 35٪ بعد عام واحد (Dowdy et al.، 2006). (كوهين وآخرون ، 2006) افترض أن المعدل الذي تعود به الحالات السلبية لفيروس نقص المناعة البشرية من السل غير المعالج إلى المرحلة الكامنة $[\beta_1]$ كان 0.2 في السنة. كل هذه القيم ليست بعيدة عن القيم التي اخترناها.

5.4 المعلمات التي تنطوي على كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل

حاصل العدوى k_2/k_1 . تكون حالات السل المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية في المتوسط أقل عدوى من أولئك المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، لأن السل خارج الرئة يحدث في كثير من الأحيان في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. غالبًا ما تقسم النماذج مقصورات حالات السل النشطة إلى حالتين (سواء كانت سلبية لفيروس نقص المناعة البشرية أو إيجابية لفيروس نقص المناعة البشرية) ، مع مقصورة فرعية للسل المعدية و حجرية فرعية للسل غير المعدية. كانت النسب المئوية لحالات السل السلبية والإيجابية لفيروس العوز المناعي البشري المعدية 50٪ و 40٪ في (شولزر وآخرون ، 1992) ، 57٪ و 50٪ في (Guwatudde وآخرون ، 2004) ، 45٪ و 30٪ في (كوهين وآخرون ، 2006). في نموذجنا ، لا نميز حالات السل المعدية عن تلك التي ليست كذلك. نستخدم متوسط العدوى k_1 لجميع حالات السل المصلي و عدوى معتدلة k_2 لجميع حالات السل المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. بالنظر إلى هيكل نموذجنا ، يمكن أن يؤخذ الفرق في العدوى بعين الاعتبار عن طريق اختيار قيمة مناسبة لحاصل القسمة k_2/k_1 . مع القيم العددية (كوهين وآخرون ، 2006) ، يفترض ذلك $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

معدل التقدم a_2 إلى السل النشط للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. كما هو الحال مع الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، يعتمد معدل التقدم إلى السل النشط على الوقت منذ الإصابة بالعدوى ولكن أيضًا على مرحلة الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. ومع ذلك ، لا يميز نموذجنا بين مراحل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. لذلك سنكون راضين عن التقديرات التي تعد متوسطات في جميع المراحل. بالنسبة لمتعاطي المخدرات الإيجابية لفيروس نقص المناعة البشرية في الولايات المتحدة ، وجد (Selwyn وآخرون ، 1989 و 1992) متوسط معدل التقدم بين 0.079 و 0.097 سنويًا. في كيب تاون (Badri et al.، 2002) ، وجد أن معدل الإصابة بالسل (بما في ذلك التنشيط والتقدم السريع وإعادة العدوى) يبلغ 0.097 في السنة. لكن معدل الإصابة بالسل وصل إلى 0.24 سنويًا بين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية في المرحلتين 3 و 4 حسب منظمة الصحة العالمية (بدي وآخرون ، 2002). بعد (Selwyn et al.، 1989 and 1992) ، نفترض أن معدل إعادة تنشيط نموذجنا هو $a_2 = 0,08$ في السنة ، والتي تبدو أيضًا متسقة مع البيانات الواردة من (بدي وآخرون ، 2002). (Heymann، 1993) استخدم أيضًا تقدير (Selwyn et al.، 1989 and 1992) في نموذجنا. استخدمت دراسات أخرى 0.0074 سنويًا (Guwatudde وآخرون ، 2004) (بافتراض زيادة عشرة أضعاف مقارنة بالأشخاص السلبيين لفيروس نقص المناعة البشرية) ، 0.05 سنويًا (Raimundo et al. ، 2002) أو 0.17 في السنة (كوهين وآخرون ، 2006) (بدون مرجح). (Schulzer وآخرون ، 1992) استخدموا نموذجًا أكثر تعقيدًا يميز ما إذا كانت الإصابة بمرض السل تحدث قبل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أو بعدها. لاحظ مرة أخرى الخلاف بين قيم المعلمات.

العدوى وإعادة العدوى: q_2/p_2 . هناك القليل من البيانات حول إعادة العدوى للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. في وباء السل الذي تمت دراسته في (Di Perri et al.، 1989) ، لم يصاب أي من الأفراد الأربعة الذين سبق لهم اختبار السل الإيجابي بالسل. (كوهين وآخرون ، 2006 ، ملحق ، الجدول 2) يفترض الحد من خطر الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية بنسبة 25٪ (بدون مرجح). (Dowdy وآخرون ، 2006) يفترض انخفاضًا بنسبة 25٪ للأشخاص المصابين بالإيدز (بعد (Currie et al. ، 2003)). يفترض هنا كما في (كوهين وآخرون ، 2006) ذلك $q_2/p_2 = 0,75$. ولكن هناك حاجة إلى مزيد من البيانات للتأكيد. أذكر أننا افترضنا ذلك $q_1/p_1 = 0,7$ للمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

معدل الوفيات m_2 ومعدل العلاج الطبيعي β_2 . الوفيات لحالات السل المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية $[m_2]$ كان 0.325 سنويًا في (Guwatudde et al.، 2004) (بعد (Elliott et al.، 1995) و 1.0 سنويًا في (Cohen et al.، 2006) (بعد (Nunn et al.، 1997)) لكل من السل المعدية وغير المعدية. معدل عودة حالات السل غير المعالجة والمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية إلى المرحلة الكامنة $[\beta_2]$ كان 0.1 في السنة في (كوهين وآخرون ، 2006). بالنسبة لنموذجنا ، ما زلنا نستخدم البيانات من (Corbett et al. ، 2003) ب ، الجدول 1): متوسط مدة المرض للحالات الإيجابية لفيروس نقص المناعة البشرية من السل غير المعالج $[1/(m_2 + \beta_2)]$ 0.5 سنة. في نفس المرجح احتمالية الموت $[m_2/(m_2 + \beta_2)]$ 81٪ لمرض السل المعدية (35٪ من جميع الحالات) و 76٪ لمرض السل غير المعدية (65٪ من جميع الحالات): يتم استخدام المتوسط المرجح الذي يقترب من 80٪. هذين التقديرين ل $1/(m_2 + \beta_2)$ و $m_2/(m_2 + \beta_2)$ يعطى $m_2 = 1,6$ في السنة و $\beta_2 = 0,4$ سنويًا.

6. تقدير المعلمات الأخرى من بيانات جنوب أفريقيا

نسب نجاح العلاج ، ε_1 و ε_2 . تبلغ نسبة العلاجات الناجحة حوالي 80٪ (وود وآخرون ، 2007). نأخذ هذه القيمة ل ε_1 و ε_2 .

معدلات الكشف γ_1 و γ_2 . (Wood et al.، 2007) يشير إلى أنه تم الإبلاغ عن 259 حالة إصابة بالسل بين البالغين (سن 15 سنة) في عام 2005 ؛ 66٪ من الذين تم اختبارهم لفيروس نقص المناعة البشرية كانوا مصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. كان عدد السكان البالغين في ذلك العام حوالي 10،400. بالإضافة إلى ذلك ، في

عينة من 762 شخصاً بالغاً ، كان 12 منهم مصابين بالسل غير مشخصين (3 سلبى لفيروس نقص المناعة البشرية و 9 مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية). لذلك من المتوقع أن تكون العلاقات التالية صحيحة:

$$\gamma_1 I_1^{adulte} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{adulte} \simeq 10400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{adulte} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{adulte} \simeq 10400 \times 9/762. \quad (23)$$

هذا يعطي التقديرات 2,2 $\simeq \gamma_1$ في السنة و 1,4 $\simeq \gamma_2$ سنوياً. لكن لاحظ أنه بما أن حاصل القسمة 3/762 و 9/762 صغيران ، فإن عدم اليقين كبير: فواصل الثقة ذات الحدين عند 95٪ للحاصل 3/762 و 9/762 على التوالي [0.08٪ 1.15٪] و [0.54٪ 2.23٪]. مع (22) - (23) ، فاصل الثقة لـ γ_1 [0.74 10.6] في السنة ، وهذا بالنسبة لـ γ_2 [0.74 3.0] في السنة. (كوريبيت وآخرون ، 2004) يقترح $\gamma_2 > \gamma_1$. اخترنا لنموذجنا

- الحد الأدنى لفاصل الثقة γ_1 ، $\gamma_1 = 0,74$ سنوياً ،
- الحد الأعلى لفاصل الثقة لـ γ_2 ، $\gamma_2 = 3,0$ سنوياً.

يأتي أحد الدوافع من البيانات الأخيرة غير المنشورة والتي تظهر أن معدل الإصابة بمرض السل لم يزد إلا قليلاً في السنوات الأخيرة. في محاكاة لدينا ، وجدنا أن هذا ممكن فقط إذا γ_2 أكبر من عدة مرات γ_1 . في الواقع ، يجب تعويض الزيادة الكبيرة في عدد حالات السل التي يتم إخطارها بمدة معدية أقصر للحفاظ على معدل الإصابة بالسل عند مستوى منخفض نسبياً.

مع هذه الخيارات ، نحصل $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ في السنة و $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ سنوياً. في المقابل ، قيم b_1 و b_2 بالنسبة لكل أوغندا في (Guwatudde et al. ، 2004) كانا 0.3 في السنة. لكن من المحتمل أن اكتشاف الحالة ليس جيداً كما هو الحال في الأحياء الفقيرة في جنوب إفريقيا من دراستنا.

نلاحظ أيضاً أن احتمالات الكشف عن السل هي

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

على الرغم من الوفيات m_2 مرتفع ، واحتمال الكشف عن حالات السل الإيجابية لفيروس نقص المناعة البشرية هو نفسه الذي يعاني منه الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية بسبب ارتفاع قيمة γ_2 تستخدم هنا. نذكر أن الهدف الذي حددته منظمة الصحة العالمية لاحتمال الكشف هو 70٪. متوسط مدة المرض

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

سنوات. وبالمقارنة ، قدر (Corbett et al. ، 2004) مدة المرض (اللطاحة الإيجابية) قبل التشخيص للأشخاص الذين يعملون في مناخ جنوب أفريقيا: 1.15 سنة للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، 0.17 العام للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

معدل انتقال مرض السل k_1 . بلغ متوسط معدل الإبلاغ عن السل في العقد قبل عام 1995 في جنوب أفريقيا ، أي قبل ارتفاع معدل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية ، حوالي 200 لكل 100,000 شخص في السنة ؛ انظر (WHO ، 2007 ، p. 184) and (Williams and Maher ، 2007). كما أنه تقدير معقول لأحياء دراستنا ، بالنظر إلى البيانات الواردة في الجدول 1. في نموذجنا ، فإن معدل الإبلاغ عن السل عندما لا يكون هناك فيروس نقص المناعة البشرية هو $\gamma_1 \hat{\gamma}_1^*$ (معادلة (13) لـ $\hat{\gamma}_1^*$ ، يمكننا تقدير المعلمة غير المعروفة الوحيدة المتبقية: k_1 . نحصل $k_1 = 11,4$ في السنة ، وهو ما يتوافق مع معدل إعلام 203 لكل 100000 في السنة. وفقاً لـ (Murray et al. ، 1990) ، يصيب كل شخص مصاب بفيروس نقص المناعة البشرية مصاب بالسل إيجابي اللطاحة بين 10 و 14 شخصاً في السنة. إذا كانت الحالات الإيجابية اللطاحة تمثل نصف جميع الحالات ، فإن حالة واحدة من السل السلوي تنتسب في المتوسط من 5 إلى 7 عدوى سنوياً. هذا النطاق من القيم متوافق مع تقديرنا $k_1 = 11,4$ في السنة لأقصى معدل للعدوى بين السكان الأصحاء تماماً. إذا كان على سبيل المثال $s = 60\%$ من السكان مصابون بالفعل بمرض السل ، فإن حالة واحدة من حالات السل النشطة تصيب تقريباً $k_1 x$ الأشخاص الأصحاء في السنة.

الإعدادات d ، λ و t_0 لفيروس نقص المناعة البشرية. دعونا نضيف المعادلات الثلاثة (1) - (3) للأشخاص السلبيين لفيروس نقص المناعة البشرية والمعادلات الثلاث (4) - (6) للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. نحدد $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ و $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2 / (X_1 + X_2)$ هو انتشار فيروس نقص المناعة البشرية. نحصل على النظام

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

للحصول على التقدير الأول من d و λ و t_0 ، نتجاهل المصطلحات التي تحتوي عليها I_1 و I_2 لأن حالات السل النشطة لا تشكل سوى نسبة صغيرة من السكان. النظام الناتج ينطوي فقط X_1 و X_2 ، إنه مطابق رسمياً لنظام (18) لفيروس نقص المناعة البشرية دون السل. لنأخذ $X_1(t_0) = B/\mu_1$ و $X_2(t_0) = 1$. نحصل على تعديل جيد لانتشار فيروس نقص المناعة البشرية الواردة في الجدول 1 مع $d = 0,7$ عام/ $\lambda = 5,9$ و $t_0 = 1984$ لبداية وباء فيروس نقص المناعة البشرية. هناك ثلاث معلمات ضرورية وكافية غالباً لتناسب أي مجموعة من الأرقام المتزايدة التي تتبع تقريباً المنحنى اللوجستي ، كما هو الحال هنا. أذكر أن d ، λ و t_0 لا يمكن أن تأتي من الدراسات المتعلقة بالمناطق أو المناطق الأخرى.

المعلمة p_2 للتقدم السريع إلى مرض السل لدى الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. (Di Perri et al. ، 1989) درس وباء السل بين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية: بعد الحالة الأولى ، أصيب ثمانية أشخاص بالسل بسرعة ، وكان ستة منهم لديهم اختبار سل إيجابي جديد ، مما يشير إلى أن 57% $\simeq 8/14$ يصاب الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية حديثاً بالسل الأساسي. في عام 1992 (دالي وآخرون 1992) درس وباء مشابه ووجد نسبة مساوية له 73% $\simeq 11/15$. ولكن من الممكن أن تتم دراسة الأوبئة الرئيسية فقط وأن الأوبئة التي تحتوي على عدد أقل من حالات السل الأولية لم يتم ملاحظتها أو أنها ليست موضوعاً جيداً للنشر. كان من الممكن أن يحدث تحيز مماثل لو أن تقديرنا لاحتمال التقدم السريع بين الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية قد استند إلى تقارير عن الأوبئة مثل (Kline et al. ، 1995) ، مما يشير إلى 34% $\simeq 14/41$ السل الأساسي. لذلك ، فضل أن تختلف p_2 تعديل البيانات المتعلقة بمعدل الإشعار في الجدول 4. ولهذا الغرض ، تمت محاكاة النظام (1) - (6) بدءاً من الحالة الأولية

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

لاحظ في هذه المرحلة أنه تم تعيين جميع المعلمات في الجدول 1 ، باستثناء p_2 . التعديل يعطي 30% p_2 (خط متصل في الشكل 1) ، ما يقرب من 3 أضعاف القيمة p_2 للمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. لاحظ أن هذه القيمة لـ p_2 أقل من تلك التي تم الحصول عليها من خلال دراسة أوبئة السل بين المصابين بفيروس نقص المناعة

البشرية (دالي وآخرون ، 1992 ؛ دي بيرى ، 1989). نظرا للوفيات μ_2 من المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، تقديرات ل a_2 و p_2 تتوافق مع احتمالية التقدم ببطء من السل الكامن إلى السل النشط

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 44\%$$

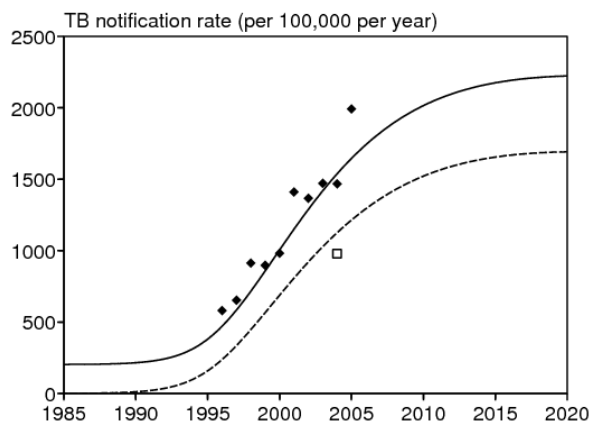
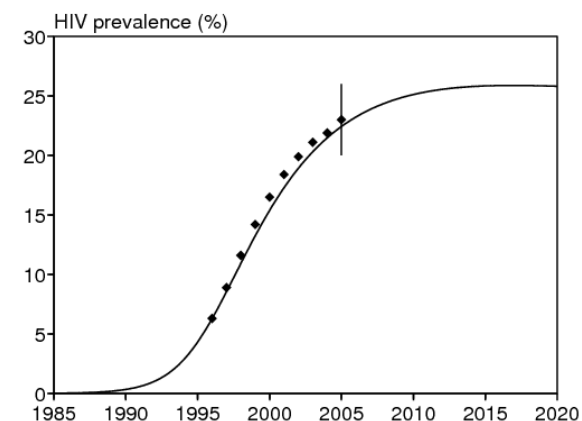
واحتمال الإصابة بمرض السل النشط بعد الإصابة بالسل

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 74\% .$$

وبالمقارنة ، كانت النسبة المئوية للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين يتقدمون بسرعة (إما مباشرة أو في غضون عام) إلى السل النشط 20% في (Guwatudde et al. ، 2004) (بدون مرجع) ، 42% في (Schulzer et al. ، 1992) (بدون مرجع) ، 67% في (Cohen et al. ، 2006) (بعد Daley et al. ، 1992) و 100% في (West and Thompson ، 1997). في النماذج ذات المقصورة المنفصلة لمرض الإيدز مثل (Dowdy et al. ، 2006) ، كانت النسبة 7% للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب (الإيدز) (مثل الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية) و 56% للإيدز ، وفقاً لـ (دالي وآخرون ، 1992 ؛ دي بيرى ، 1989).

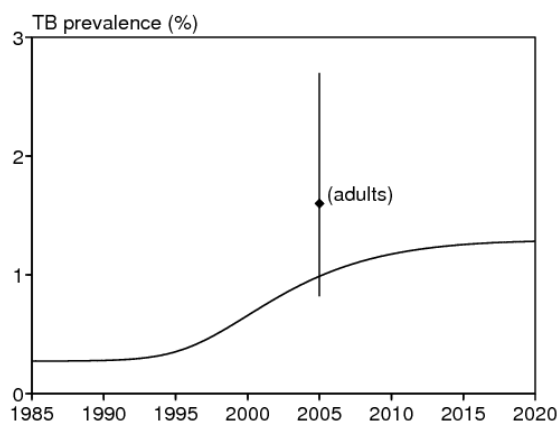
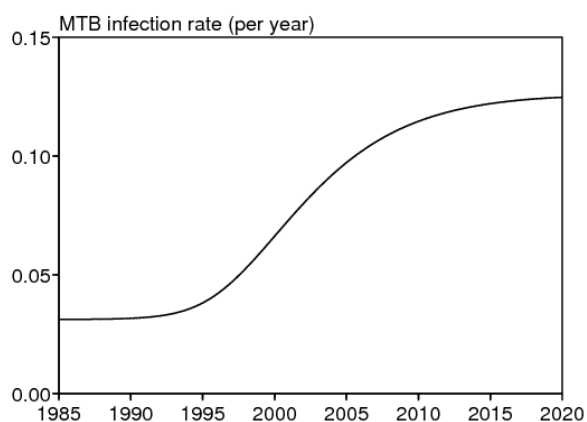
(b)

(a)



(d)

(c)



الشكل 2. (أ) البيانات والمحاكاة لمعدل التبليغ عن السل. يُظهر المنحنى المنقطع مساهمة الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية (نقطة بيانات واحدة فقط). (ب) البيانات والمحاكاة لانتشار فيروس نقص المناعة البشرية. (ج) محاكاة انتشار حالات السل النشطة. تتوافق البيانات ذات فاصل الثقة ذي الحدين 95% مع انتشار السل غير المشخص بين البالغين ، وهو أعلى مما هو عليه في عموم السكان. (د) معدل الإصابة بالسل.

تم إصلاح جميع قيم المعلمات وترد في الجدول 6.

الجدول 6. القيم العددية لمعلمات النموذج.

معدل الوفيات	μ_1	0,02/عام	(كوهين وآخرون ، 2006)
الوفيات الزائدة	m_1	0,25/عام	(كوريبيت وآخرون ، 2003 ب)
الالتهابات	k_1	11,4/عام	تعديل
ابتدائي	p_1	11%	(Vynnycky and Fine ، 1997)
إعادة التنشيط	a_1	0,0003/عام	(Vynnycky and Fine ، 1997)
إعادة العدوى	q_1	0,7 p_1	(Vynnycky and Fine ، 1997)
شفاء	β_1	0,25/عام	(كوريبيت وآخرون ، 2003 ب)
كتشف	γ_1	0,74/عام	Wood et al. ، Corbett et al. ، 2004
			(كوهين وآخرون ، 2006)
			(كوريبيت وآخرون ، 2003 ب)
			(كوهين وآخرون ، 2006)
			(كوريبيت وآخرون ، 2003 ب)
			(Wood et al. ، Corbett et al. ، 2004)

					(2007)
علاج او معاملة	ε_1	80%	(وود وآخرون ، 2007)	ε_2	80%
المواليذ	B	200 / سنة	(لاون وآخرون ، 2006 أ)		
جهات الاتصال	d	7,0 / عام	تعديل		
منع	λ	5,9	تعديل		
بداية	t_0	1984	تعديل		

النسبة المنوية لإخطارات السل الإيجابية لفيروس العوز المناعي البشري. يوضح الخط المنقط في الشكل 2 مساهمة الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية في معدل الإبلاغ عن مرض السل الناتج عن محاكاة النموذج الكامل (1) - (6) مع معلمات الجدول 6. ويمر المنحنى بالقرب من البيانات الوحيدة متاح (66)٪ من المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية من بين حالات السل المبلغ عنها في 2005 (Wood et al.، 2007). هذا يشير إلى أن تقديرات المعلمات لدينا ليست غير معقولة.

التحقق من الفرضية المستخدمة لتقدير المعلمات لفيروس نقص المناعة البشرية d ، λ و t_0 . يمكننا التحقق مما إذا كان من المنطقي تجاهل الشروط بما في ذلك I_1 و I_2 في (24) - (25). يوضح الشكل 2 ب بالفعل أن محاكاة النموذج الكامل (1) - (6) مع المعلمات في الجدول 6 لا تزال تتناسب بشكل جيد مع بيانات فيروس نقص المناعة البشرية. لاحظ أن البيانات ذات فاصل الثقة ذي الحدين 95٪ في الشكل 2 ب يتوافق مع معدل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية بنسبة 23٪ (174/762) في عينة السكان المأخوذة في 2005 (Wood et al.، 2007).

منحنيات أخرى. يوضح الشكل 2 ج مدى انتشار السل غير المشخص ، محسوبًا بمحاكاة النموذج الكامل (1) - (6) مع المعلمات في الجدول 6. البيانات ذات فترة الثقة ذات الحدين 95٪ تتوافق مع انتشار السل لم يتم تشخيصه بين البالغين (12/762) ، والذي يجب أن يكون أكبر من ذلك بين جميع السكان. وبالتالي يقترح الشكل 2 ج أيضًا أن تقديراتنا للمعلمات ليست غير معقولة. وأخيرًا ، نعرض أيضًا معدل الإصابة بمرض السل (الشكل 2 د) ، حيث تم جمع البيانات مؤخرًا ولكن لم يتم نشرها بعد. تذكر ، مع ذلك ، أن اختيارنا لمعدلات الكشف عن السل ، γ_1 و γ_2 ، تأثرت بمعرفة أن معدل الإصابة لم ينمو بنفس سرعة معدل الإخطار.

7. حساسية حالات التوازن فيما يتعلق بقيم المعلمات

بعد أن تم إصلاح جميع المعلمات أو تقديرها (الجدول 6) ، نلاحظ النتائج العددية التي قدمتها الصيغ الرياضية للقسم 4 لحالات التوازن. بادئ ذي بدء ، حالة التوازن دون فيروس نقص المناعة البشرية ودون السل $S_1^0 = 10\ 000$. نحصل أيضًا

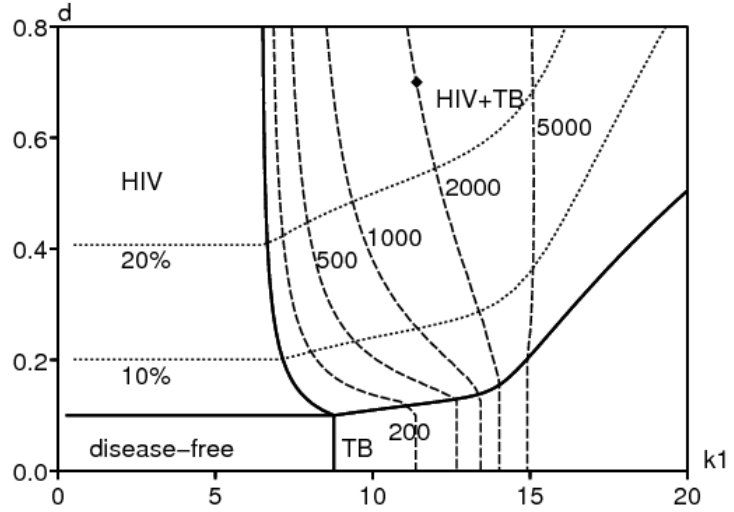
$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

التقدير $R_0^{TB} \simeq 1,3$ قريب من الفاصل الزمني [1.2 0.6] المذكور في (Murray et al.، 1990). مع وجود بيانات وطنية حول انتشار فيروس نقص المناعة البشرية في عيادات ما قبل الولادة ، (Williams and Gouws، 2001؛ Williams et al.، 2006) وجدت نتيجة مماثلة $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. لاحظ أيضًا $r_0^{TB} > R_0^{TB}$. إن الشخص "العادي" المصاب حديثًا بمرض السل يُنتج حالات أكثر ثانوية إذا تم إدخاله إلى السكان الذين لا يعانون من مرض السل حيث يكون فيروس نقص المناعة البشرية متوطنًا أكثر مما إذا تم إدخاله إلى سكان أصحاء تمامًا. وذلك لأن هذا الشخص "المتوسط" ربما يكون مصابًا بفيروس نقص المناعة البشرية ، لذا فإن احتمال الإصابة بالسل والنشط وإصابة أشخاص آخرين مرتفع (يعتمد على القيم العددية للعديد من المعلمات ، بما في ذلك a_2 ولكن ليس هيكل النموذج). أخيرًا ، $r_0^{VIH} < R_0^{HIV}$ ، كما هو موضح في الفقرة 4.3. بطريقة ما ، يمكن القول أن السل يبطل وباء فيروس نقص المناعة البشرية.

في الأقسام التالية ، ندرس حساسية حالات التوازن المختلفة فيما يتعلق بأهم معلمات النموذج ، وهي تلك التي تدخل المصطلحات غير الخطية للنظام (1) - (6): معدلات الإرسال مرض السل k_1 و k_2 ، معلمات إعادة العدوى q_1 و q_2 ، والمعلمات d و λ لفيروس نقص المناعة البشرية.

7.1 عرض عالمي لحالات التوازن في الرسم التخطيطي (k_1, d)

يوضح الشكل 3 مخططًا متشعبًا لحالات التوازن في مساحة المعلمة (k_1, d) باستخدام القيم العددية في الجدول 6 ، باستثناء بالطبع k_1 و d ، مع وجود حاصل مستمر k_2/k_1 . النقطة السوداء بالقرب من خط 2000 لمعدل الإبلاغ عن مرض السل (لكل 100000 في السنة) تقابل قيم k_1 و d في الجدول 6. يتم الحصول على الحدود الفاصلة بين المناطق الأربع لمخطط التشعب ("خالية من الأمراض" و "فيروس نقص المناعة البشرية" و "السل" و "فيروس نقص المناعة البشرية + السل") عن طريق حل المعادلات الأربعة $R_0^{VIH} = 1$ ، $r_0^{VIH} = 1$ ، $R_0^{TB} = 1$ و $r_0^{TB} = 1$ من ناحية k_1 و d . R_0^{VIH} لا يعتمد عليها k_1 و R_0^{TB} لا يعتمد على d . لذا فإن الخط $R_0^{VIH} = 1$ أفقي والخط $R_0^{TB} = 1$ عمودي. الخط $r_0^{VIH} = 1$ يفصل بين المجالين "السل" و "فيروس نقص المناعة البشرية + السل". الخط $r_0^{TB} = 1$ يفصل بين مجالين "HIV + tuberculosis" و "HIV".



الشكل 3. الرسم البياني التشعب في الطائرة (k_1, d) وخطوط مستوى معدل الإبلاغ عن السل (الخطوط ذات الشرائط الكبيرة ، 500 تعني 500 لكل 100000 في السنة) وانتشار فيروس نقص المناعة البشرية (الخطوط المنقطه) ، في حالة مستقرة.

لاحظ في الشكل 3 كيف أن الخطوط الكنتورية لمعدل الإشعار بالسل ملتوية لأنها تعبر الخط $\gamma_0^{VIH} = 1$ من منطقة "السل" إلى منطقة "فيروس نقص المناعة البشرية + السل". معدلات الإبلاغ بالقرب من "عتبة إعادة العدوى" المذكورة في القسم 4.1 (على سبيل المثال خطوط مستوى 1000 و 2000) ، والتي بدت غير واقعية تمامًا في غياب فيروس نقص المناعة البشرية ، تحدث الآن لقيم أصغر من معدل الإرسال k_1 إذا كان انتشار فيروس نقص المناعة البشرية مرتفعًا بما يكفي. مع $k_1 = 11,4$ في السنة كما في الجدول 6 ، يزداد معدل الإبلاغ عن حالة السل المستقرة من 200 إلى 2000 لكل 100.000 في السنة ، حيث يزيد انتشار فيروس نقص المناعة البشرية من 10% إلى حوالي 25%.

7.2 حالة التوازن مع السل ولكن بدون فيروس نقص المناعة البشرية

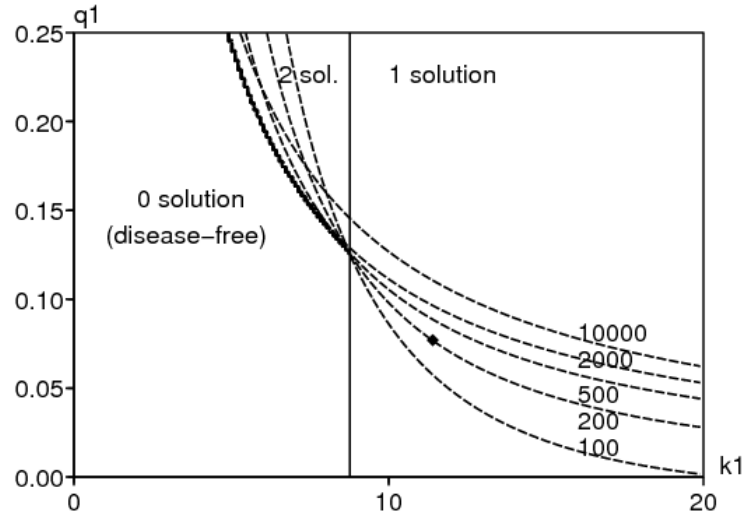
يشار إلى حالة التوازن مع السل ولكن بدون فيروس نقص المناعة البشرية في الجانب الأيسر من الجدول 7. وهو التوازن المستخدم كحالة أولية في محاكاة النموذج الكامل مع كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل. لاحظ أن "حاصل Styblo" (لكل من حالات اللطاخة الإيجابية والسلبية) هو 100 تقريبًا ، وهي القيمة المقبولة بشكل عام للمجموعات السلبية لفيروس نقص المناعة البشرية.

الجدول 7. خصائص التوازن المتوطن مع السل فقط (القسم 4.1) ومع كل من السل وفيروس نقص المناعة البشرية (القسم 4.3).

السل وفيروس نقص المناعة البشرية	السل وحده	
4161	9695	مجموع السكان
1112	3904	صحية (سلبية لفيروس نقص المناعة البشرية) S_1
2029	5764	السل الكامن (سلسل) E_1
30	27	السل النشط (سلسل) I_1
208	0	صحي (إيجابي لفيروس نقص المناعة البشرية) S_2
762	0	السل الكامن (إيجابي فيروس العوز المناعي البشري) E_2
20	0	السل النشط (فيروس نقص المناعة البشرية إيجابي) I_2
24%	0	انتشار فيروس نقص المناعة البشرية
2005	203	معدل إخطار السل (/ 100,000 / سنة)
74%	0	الإخطارات الإيجابية بـ فيروس نقص المناعة البشرية
68%	60%	انتشار مرض السل
1.2%	0.27%	انتشار مرض السل
12%	3.1%	معدل الإصابة بالسل (/ سنة)
2945	299	معدل الإصابة بالسل (/ 100,000 / سنة)
222	96	"حاصل Styblo"
50%	6%	إعادة التنشيط (بين حالات السل)
32%	48%	إعادة العدوى (بين حالات السل)
18%	46%	التقدم الأساسي (بين حالات السل)

يوضح الشكل 4 كيف تتغير الحالة المستقرة مع السل وحده إذا تغيرت k_1 و q_1 . كما يوضح خطوط مستوى معدل إخطار السل. تتوافق النقطة السوداء على خط المستوى 200 لكل 100000 في السنة مع القيم العددية لـ k_1 و q_1 في الجدول 6. تم العثور على شكل مماثل ، مرسومة باليد ودون خطوط المستوى ، في (فنج وآخرون ،

2000 ، الشكل 3). تتقاطع خطوط معينة في منطقة الشكل 4 مع حلين إيجابيين. هذه الإسقاطات على مستوى الخطوط المرسومة على سطح في البعد 3 مع طية.

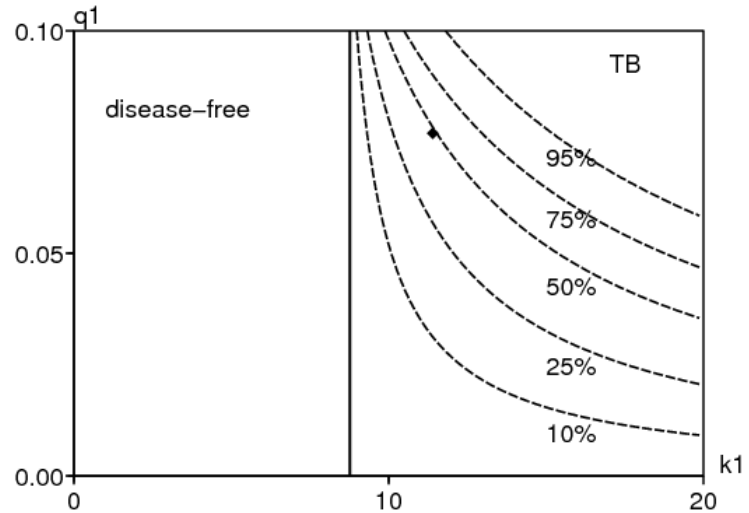


الشكل 4 الشكل 4. السل وحده. عدد حالات التوازن غير التافهة للنظام (7) - (9) في مساحة المعلمة (k_1, q_1) . يوجد حل واحد فقط إلى يمين الخط العمودي، 0 أو 2 إلى اليسار. كما يتم عرض خطوط مستوى معدل إخطار السل (لكل 100000 في السنة، خطوط ذات شرط). بعض الخطوط تتقاطع في المنطقة مع حلين.

من الناحية العددية، العتبة التي يمكن أن توجد فوقها توازنات غير تافهة $q_1^* \simeq 12,5\%$ ، عندما اخترنا $q_1 = 7,7\%$. العتبة الأخرى، التي تفصل المنطقة التي يوجد فيها صفر أو حلان غير تافهة من المنطقة حيث يوجد حل واحد فقط، هي $k_1^* \simeq 8,8$ في السنة، عندما اخترنا $k_1 = 11,4$ سنويًا. وتبين خطوط الكفاف في الشكل 4 أن معدل إخطار السل الثابت الحالة حساس للتغيرات في q_1 . هذا يعني أن تقديرنا في القسم 6 من المعلمة k_1 يجب أن ينظر إليها بحذر.

كما لوحظ (Gomes et al., 2004؛ Singer and Kirschner, 2004) بالنسبة لنموذج مختلف قليلاً، فإن اعتماد معدل إخطار السل على q_1 أكبر من "حد إعادة العدوى". انظر الملاحظات في نهاية التذييل و (بربان وبلاور، 2005؛ غوميز وآخرون، 2005) للاطلاع على مناقشة لهذا المصطلح. لاحظ، على سبيل المثال، القرب بين سطور المستوى 2000 و 10000 في الشكل 4. ومع ذلك، فإن معدلات الإخطار قريبة من 2000 لكل 100000 في السنة كما هو الحال في الأحياء الفقيرة من دراستنا (مع فيروس نقص المناعة البشرية) هي بالفعل من أعلى المعدلات على الإطلاق ذكرت في المجتمع. لذلك، يبدو من غير المحتمل أن تكون قيم المعلمات لمرض السل في مجتمع خالٍ من فيروس نقص المناعة البشرية أعلى من "حد الإصابة مرة أخرى"، كما هو مقترح في (Singer and Kirschner, 2004؛ Gomes et al., 2004).

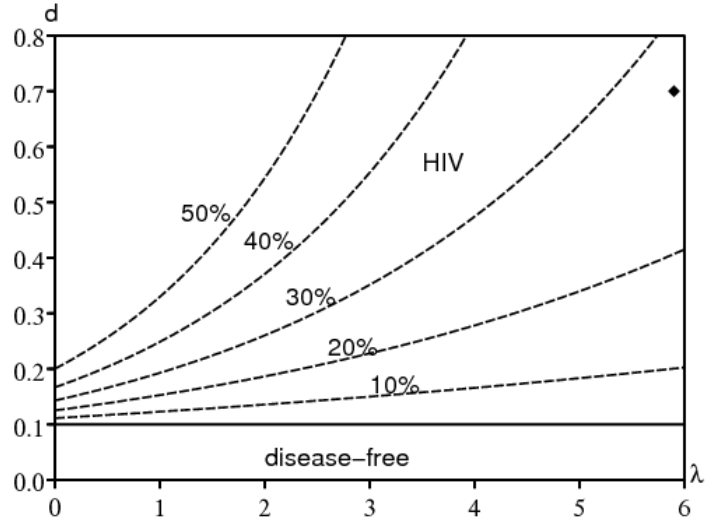
يوضح الشكل 5 النسبة المئوية لحالات السل الجديدة بسبب الإصابة مرة أخرى كدالة k_1 و q_1 . لاحظ أن المقياس العمودي ليس هو نفسه كما في الشكل 4. تشير النقطة السوداء إلى القيم العددية لـ k_1 و q_1 من الجدول 6؛ وهو يتوافق مع 45٪ من حالات الإصابة بالسل.



الشكل 5 الشكل 5. السل وحده. خطوط مستوى النسبة المئوية لحالات السل الجديدة بسبب الإصابة مرة أخرى في مساحة المعلمة (k_1, q_1) .

7.3 حالة التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية ولكن دون السل

في نموذجنا، يتم إعطاء حالة التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية ولكن بدون السل $\hat{S}_1 \simeq 3450$ ، $\hat{S}_2 \simeq 1310$ و $\hat{H} \simeq 28\%$. مجموع السكان في حالة التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية أقل من نصف التوازن دون مرض S_1^0 ، لأننا نعتبر مجموعات المواليد من الفئة ب سنويًا وليس إجمالي عدد السكان الحقيقي بمدخلاته ومخرجاته. يوضح الشكل 6 حساسية انتشار فيروس نقص المناعة البشرية إلى التوازن فيما يتعلق بالتغيرات في λ و d . تتطابق النقطة السوداء في الزاوية العلوية اليمنى مع القيم العددية لـ λ و d في الجدول 6.



الشكل 6. فيروس نقص المناعة البشرية وحده. مخطط التشعب في مساحة المعلمة (λ, d) والتوازن خطوط مستوى انتشار فيروس نقص المناعة البشرية.

7.4 حالة التوازن مع كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل

يمكن حساب حالة التوازن المتوطنة مع كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل عددياً. يوضح الجدول 7 الخصائص. هذه هي تلك التي كان يمكن الحصول عليها إذا استمرت المحاكاة في الشكل 2 حتى يتم الوصول إلى التوازن. مقارنة بالتوازن المتوطن مع السل وحده (الجانب الأيسر من الجدول 7)، تم مضاعفة معدل الإبلاغ عن السل وحدث السل بمقدار 10، وانتشار السل ومعدل الإصابة بالسل. العدوى مع 4. انتشار مرض السل زاد بشكل طفيف فقط. أصبحت إعادة التنشيط أهم مسار نحو السل النشط. وقد أظهر الشكل 3 بالفعل حساسية الحالة المستقرة لمرض السل.

هل يؤدي وباء السل المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية إلى زيادة خطر الإصابة بالسل بين السكان، وخاصة في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية؟ هذا السؤال هو موضوع نقاش في الأدبيات الطبية (Egwaga et al., 2006؛ Egwaga، Lawn and Wood، 2006؛ Williams and Maher، 2007). وجدت أن خطر الإصابة بالعدوى انخفض بين 1983 و 2003 في تنزانيا بين الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و 14 عاماً على الرغم من تزايد الإصابة بالسل المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية. وبالمثل، لم يجد (Corbett وآخرون، 2003) زيادة في الإصابة بالسل لدى عمال المناجم السليبيين لفيروس نقص المناعة البشرية في جنوب أفريقيا. على العكس من ذلك، لاحظ (Lawn and Wood، 2006a) أنه في الأحياء الفقيرة في جنوب أفريقيا التي هي موضوع دراستنا، زاد معدل الإبلاغ عن السل بين المراهقين غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية زيادة كبيرة في السنوات الأخيرة؛ وبالتالي فإن خطر الإصابة بالعدوى ربما زاد أيضاً. هذا ما يحدث في نموذجنا: معدل الإصابة بعيمم مضاعفة مرض السل في 4 حيث يزيد انتشار فيروس نقص المناعة البشرية من 0 إلى توازنه بنسبة 24٪.

8. تدابير الرقابة

8.1 استخدام الواقي الذكري

ملاحظة ب (20) - (21)

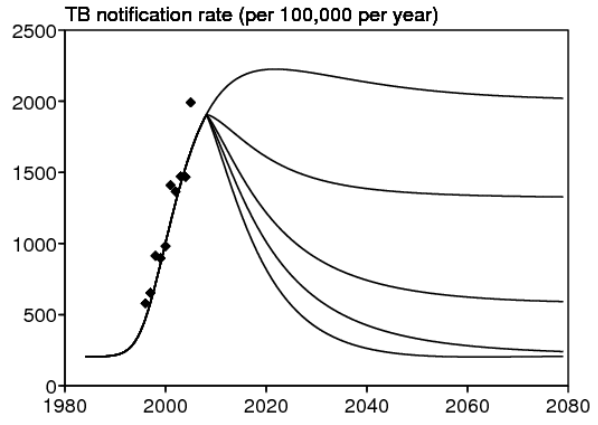
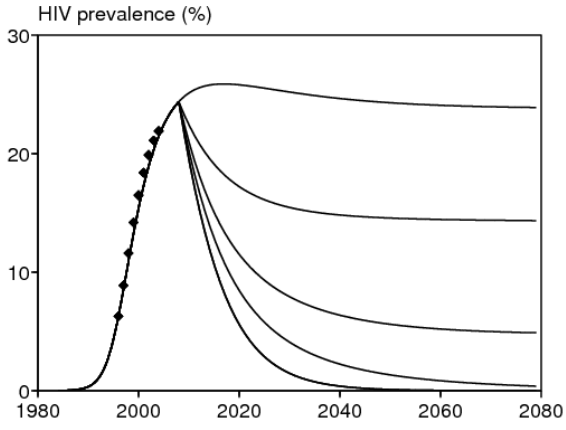
- r_0^{VIH} يتناسب $f(0) = d$ (المعدل الأقصى لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية)
- r_0^{TB} يتناسب k_1 (أقصى معدل لانتقال السل)، مع حاصل ثابت k_2/k_1 .

لذا إذا كانت d مقسومة على الأقل r_0^{VIH} وإذا بقيت المعلمات الأخرى ثابتة، فإن الجديد r_0^{VIH} سيكون أقل من 1 وسيختفي فيروس نقص المناعة البشرية على المدى الطويل. وبالمثل، إذا k_1 مقسوم على الأقل على r_0^{TB} ثم الجديد r_0^{TB} سيكون أقل من 1 وسيختفي مرض السل على المدى الطويل. في الشكل 3، بدءاً من النقطة السوداء التي تمثل الوضع الحقيقي، يمكننا التحقق من ذلك إذا k_1 مقسوم على $1,7 r_0^{TB}$ ، ثم ننتقل من منطقة "فيروس نقص المناعة البشرية + السل" إلى المنطقة المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية وحده. إذا تم قسمة d على $5,8 r_0^{VIH}$ ، ثم ننتقل من منطقة "فيروس نقص المناعة البشرية + السل" إلى منطقة السل وحدها. لتتقيص أو لتقليل k_1 ، علينا تحسين الظروف المعيشية. تنخفض المعلمة d إذا تم استخدام المزيد من الواقي الذكري.

ويبين الشكل 7 تأثير الانخفاض المفاجئ في معدل انتقال فيروس نقص المناعة البشرية من قيمة أولية من d إلى قيمة جديدة d' ، حول انتشار فيروس نقص المناعة البشرية (الشكل 7 ب) وأيضاً بشكل غير مباشر على معدل الإخطار السل (الشكل 7 أ). التأثير هو دالة رتيبة لـ d' ، كما نتوقع. يمكننا التحقق من هذه المحاكاة بأن فيروس نقص المناعة البشرية لا يختفي على المدى الطويل إلا إذا $d' < d/r_0^{VIH} \simeq d/5,8$ ، وهذا يعني في المحاكاة $d' = d/8$ و $d' = 0$ ولكن ليس كذلك $d' = d/2$ أو $d' = d/4$. في الحالة الأولى، يعود معدل إخطار السل أخيراً إلى مستواه في أوائل الثمانينيات، قبل إدخال فيروس نقص المناعة البشرية. يمكن أيضاً قراءة السلوك المقارب لمعدل الإبلاغ عن السل وانتشار فيروس نقص المناعة البشرية مباشرة على خطوط المستوى في الشكل 3. لكن السرعة التي يتم بها الوصول إلى حالات التوازن هذه لا تظهر إلا في الشكل 7.

(b)

(a)



الرقم 7. زيادة مفاجئة في استخدام الواقي الذكري في عام 2008: الحد الأقصى لمعدل نقل d يصبح d' . تتوافق المنحنيات المختلفة من أعلى إلى أسفل مع $d' = d$ ، $d' = d/2$ ، $d' = d/4$ ، $d' = d/8$ و $d' = 0$. (أ) معدل الإبلاغ عن مرض السل. (ب) انتشار فيروس نقص المناعة البشرية.

في غياب التدخل (الشكل 7، $d' = d$)، لاحظ في المحاكاة أن ذروة انتشار فيروس نقص المناعة البشرية تحدث في نفس الوقت تقريباً ذروة معدل الإبلاغ عن السل. لا يبدو هذا غير متوافق مع البيانات الواردة من كينيا (Currie et al., 2005، Figure 1)، مما يشير إلى تأخير لعدة سنوات بين ارتفاع فيروس نقص المناعة البشرية والسل. قد يكون أحد أسباب هذا التأخير هو ظهور حالات السل النشط بشكل متكرر في المراحل المتأخرة من الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. ومع ذلك، لا تظهر البيانات من الأحياء الفقيرة في جنوب أفريقيا أي تأخير واضح. يناسب نموذجنا الذي يحتوي على حجتين فقط لفيروس نقص المناعة البشرية (سليبي / إيجابي مصلي) بيانات السل وفيروس نقص المناعة البشرية بشكل جيد إلى حد ما على الرغم من عدم وجود تأخير.

وأخيراً، تجدر الإشارة إلى أن حملة ترويج واسعة النطاق لاستخدام الواقي الذكري بدأت على شاشة التلفزيون في نهاية عام 2006 في جنوب إفريقيا. من حيث المبدأ، يجب أن يكون من الممكن استرجاع البيانات حول عدد الواقيات الذكرية التي تم شراؤها من قبل سكان الأحياء الفقيرة والتحقق مما إذا كان السلوك قد تغير.

8.2 الكشف عن مرض السل

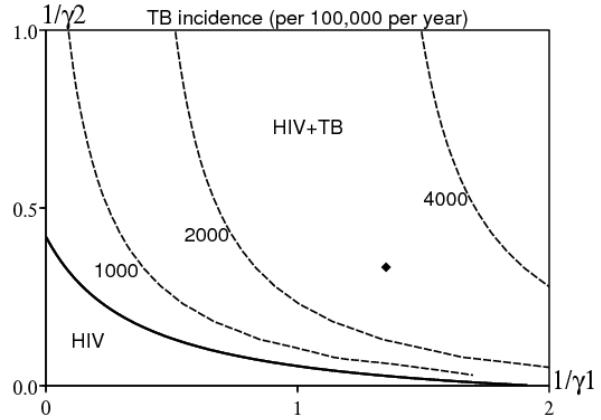
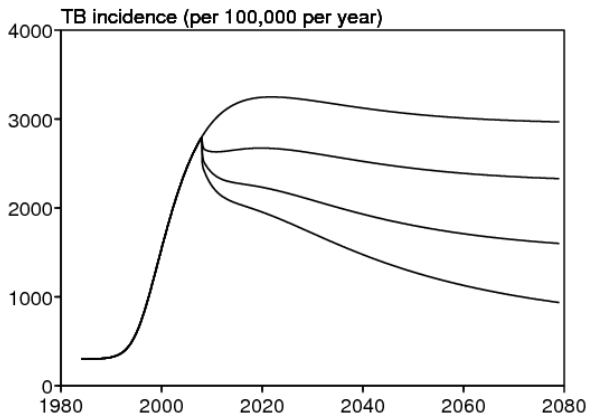
يتم الآن النظر في إمكانية زيادة معدلات الكشف عن مرض السل (γ_1 و γ_2) واحتمال نجاح العلاج (ϵ_1 و ϵ_2). بالنسبة للأحياء الفقيرة، يمكن تحقيق ذلك من خلال البحث النشط عن حالات السل بدلاً من انتظار وصولهم إلى العيادة. تدخل المعلمات الأربع المذكورة أعلاه فقط في نظام المعادلات التفاضلية (1) - (6) من خلال مجموعات $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1$ و $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2$. ومع ذلك، يجب أن تكون حذراً لأن γ_1 و γ_2 تقع ضمن التعبير عن معدل إخطار السل ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). إذا زدنا γ_1 أو γ_2 ، قد يرتفع معدل إخطار السل الثابت ويبدأ في الانخفاض فقط إذا γ_1 أو γ_2 كبير بما يكفي. ليس من المناسب أخذ معدل إخطار السل كمقياس لخطورة الموقف عندما يتغير معدل الكشف. بدلاً من ذلك، سيتم استخدام معدل الإصابة بالسل.

يوضح الشكل 8 أ مخطط التشعب وخطوط كفاف معدل الإصابة بالسل في مساحة المعلمة $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ ، مع القيم العددية للجدول 6 للمعلمة الأخرى. γ_1 و γ_2 لا تتدخل في صيغة R_0^{VIH} . وبالتالي فإن حالة التوازن مع فيروس نقص المناعة البشرية المتوطن لا تزال قائمة. هل يمكن أن تغزو حالة التوازن هذه السل؟ الجواب هو المعادلة $\gamma_0^{TB} = 1$ معادلة ضمنية γ_1 و γ_2 ممثلة بخط أسود سميك يفصل "فيروس نقص المناعة البشرية" عن "فيروس نقص المناعة البشرية + السل" في الزاوية اليسرى السفلى من الشكل 8 أ. قيم γ_1 و γ_2 في الجدول 6 تتوافق مع النقطة السوداء في الشكل.

يوضح الشكل 8 ب تأثير الزيادة المفاجئة في معدل اكتشاف السل γ_2 للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. هذا ليس له أي تأثير تقريباً على منحنى انتشار فيروس نقص المناعة البشرية. لذلك نحن لا نظهر ذلك. بالطبع، ينخفض معدل الإصابة بالسل بشكل رتيب مع زيادة معدل الكشف.

(b)

(a)



الشكل 8. زيادة معدل الكشف عن السل: (أ) رسم بياني التشعب $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ وخطوط مستوى معدل الإصابة بالسل. (ب) معدل الإصابة بالسل كدالة زمنية، مع حدوث زيادة مفاجئة في معدل الكشف عن السل للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية في عام 2008. المعلمة γ_2 يتم استبدالها من أعلى لأسفل γ_2 ، $2\gamma_2$ ، $4\gamma_2$ أو $8\gamma_2$.

8.3 العلاج الوقائي بالإيزونيازيد

يقل هذا العلاج

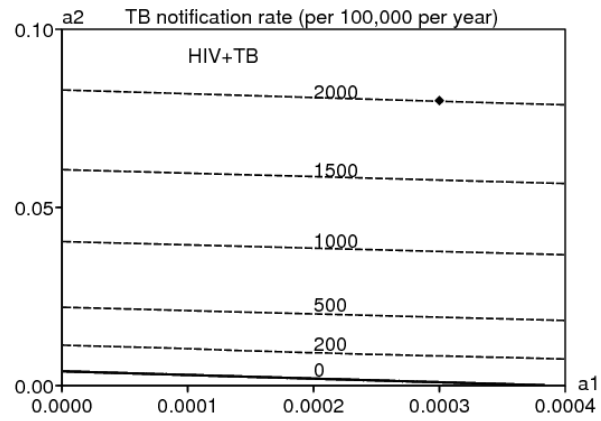
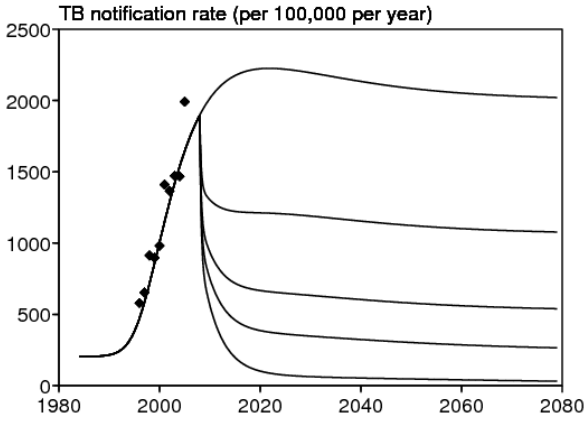
- a_1 إذا تم تطبيقها على الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية
- a_2 إذا تم تطبيقها على الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

هذه المعلمات ليست جزءًا من صيغة R_0^{VIH} . إذن، فيروس نقص المناعة البشرية لا يزال موجودًا والسؤال هو ما إذا كان يمكن إيقاف مرض السل في وجود فيروس نقص المناعة البشرية: يتم إعطاء العتبة عن طريق $r_0^{TB} = 1$. تم العثور على المنحنى المقابل في الجزء السفلي من الشكل 9 أ، كخط مستوى 0. خطوط مستوى معدل إخطار السل في الرسم البياني (a_1, a_2) تكاد تكون أفقية (الشكل 9 أ). لذا فإن العلاج الوقائي للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية له تأثير أعلى بكثير على معدل الإبلاغ عن السل من الوقاية من الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. قيم a_1 و a_2 في الجدول 6 تتوافق مع النقطة السوداء في الشكل 9 أ، بالقرب من خط مستوى 2000 لـ 100000 في السنة.

يوضح الشكل 9 ب تأثير الانخفاض المفاجئ في معدل التقدم a_2 للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية بسبب العلاج الوقائي مع أيزونيازيد. هذا ليس له أي تأثير تقريبًا على منحنى انتشار فيروس نقص المناعة البشرية؛ لذلك نحن لا نظهر ذلك. ينخفض معدل إخطار السل الثابت بحالة بشكل رتيب عندما a_2 يقل.

(b)

(a)



الرقم 9 الشكل 9. العلاج الوقائي مع أيزونيازيد للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، الذي ينخفض a_2 : (أ) مخطط التشعب في مساحة المعلمة (a_1, a_2) وخطوط مستوى معدل إخطار السل، في حالة مستقرة. (ب) معدل الإبلاغ عن السل كدالة زمنية. الافتراض: من عام 2008، a_2 يصبح من الأعلى إلى الأسفل $a_2/2, a_2/4, a_2/8$ أو 0.

8.4 مضادات الفيروسات القهقرية

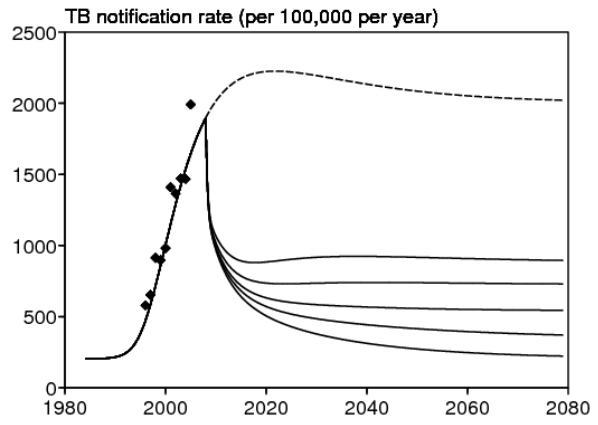
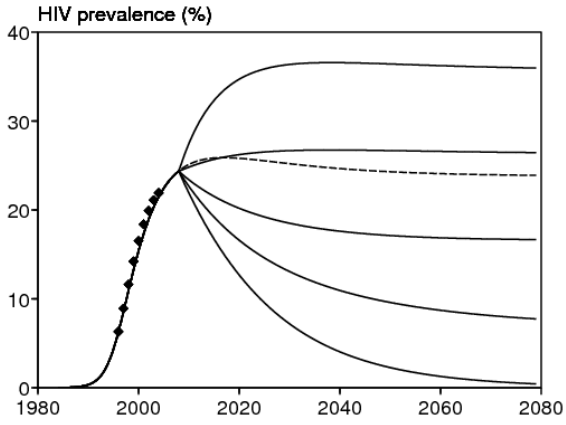
نحن ندرس الآن التأثير المحتمل للعلاج المضاد للفيروسات الرجعية، وبشكل أكثر تحديدًا العلاج الثلاثي. أنها تقلل من الحمل الفيروسي وبالتالي المعلمة انتقال د فيروس نقص المناعة البشرية. ولكنها تزيد أيضًا من متوسط العمر المتوقع للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية عن طريق خفضها m_2 و m_1 (بالطبع ليس أقل من معدل الوفيات الطبيعية μ_1)، مما يزيد من عدد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ويعزز انتقال الفيروس. هذان التأثيران متعارضان. وبالتالي، فإن التأثير على فيروس نقص المناعة البشرية على مستوى السكان غير واضح ويعتمد على السعة التي تتغير بها المعلمة الثلاث تحت تأثير الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية. كما تقلل الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية، في المتوسط، المعدل الذي يصاب به الأشخاص المصابون بالسل النشط، ولكن ليس بالقدر نفسه الذي يصاب به السل المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية (Badri وآخرون، 2002؛ ويلسون؛ Lawn وآخرون، 2005 أو 2005 ب؛ Lawn and Wood، 2006b)، وحتى إذا كان مرض "إعادة تكوين جهاز المناعة" يمكن أن يزيد على العكس a_2 خلال الأشهر الأولى من العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية (Lawn et al، 2008). مرة أخرى، فإن تأثير مضادات الفيروسات القهقرية على مرض السل غير واضح لأن الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية على مضادات الفيروسات القهقرية يعيشون لفترة أطول. من الناحية الكمية، أظهرت الدراسات في جنوب إفريقيا (Badri et al، 2002؛ Lawn et al، 2005b؛ Miranda et al، 2007) أن مضادات الفيروسات العكوسة تتخفف بنسبة 80% a_2 أي أنهم ينقسمون a_2 بواسطة 5. مع $a_2 = 0,08$ في السنة بدون العقاقير المضادة للفيروسات الرجعية، وهذا يعطي $a_2 = 0,016$ في السنة مع مضادات الفيروسات القهقرية. لا يزال 50 ضعفًا $a_1 = 0,0003$ في السنة للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. يشير تقرير آخر (Lawn وآخرون، 2006) إلى خطر أعلى بمقدار 5 إلى 10 مرات بعد ثلاث سنوات من مضادات الفيروسات القهقرية مقارنة بالأشخاص السليبين لفيروس نقص المناعة البشرية. ومن المفترض كذلك

- μ_2 مقسومة على 2 تحت تأثير مضادات الفيروسات القهقرية التي تعطي $\mu_2 = 0,05$ في السنة بدلا من 0,1 في السنة، أعلى دائما من معدل الوفيات الطبيعية $\mu_1 = 0,02$ سنويا؛ العمر المتوقع الجديد للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية على مضادات الفيروسات القهقرية هو 20 سنة؛
- m_2 مقسومة على 2 تحت تأثير مضادات الفيروسات القهقرية: $m_2 = 0,8$ في السنة، بينما $m_1 = 0,25$ سنويا.

يتم النظر في العديد من الحالات لمعلمة انتقال فيروس نقص المناعة البشرية د (الشكل 10)، بافتراض أن 100% من الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية يتم وضعهم على الفور على الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية من عام 2008، بغض النظر عن عدد CD4 (متغير غير مدرج في نموذجنا). هذه الفرضية هي بالطبع متفائلة للغاية وتتطلب اختبار جميع البالغين من الأحياء الفقيرة لفيروس نقص المناعة البشرية. لاحظ أيضًا أنه في الممارسة العملية وفي النماذج الأكثر واقعية، قد تفضل بعض العوامل البدء المتأخر في الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية (Lawn and Wood، 2007). مع قيم المعلمة لدينا، نجد انخفاضًا في معدل الإبلاغ عن مرض السل، حتى في حالة عدم تأثير مضادات الفيروسات القهقرية على المعلمة d (الشكل 10 أ، منحنى مستمر من الأعلى). ستؤدي هذه الحالة إلى زيادة انتشار فيروس نقص المناعة البشرية (الشكل 10 ب، منحنى مستمر من الأعلى). الحالات حيث $d' = d/2$ و $d' = d/4$ ربما تكون أكثر واقعية، حيث من المتوقع حدوث انخفاض في انتقال فيروس نقص المناعة البشرية إذا عرف الجميع حالة فيروس نقص المناعة البشرية. في هذه الحالات، وبافتراض أنه تم اختبار قيم المعلمة الأخرى بشكل صحيح، فإن انتشار فيروس نقص المناعة البشرية ينخفض متى $d' = d/4$ ولكن ليس لأجل $d' = d/2$ (الشكل 10 ب، المنحنى الثاني والثالث المستمر من الأعلى). لذا فإن مستقبل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية غير مؤكد. ولكن مع معدل التقدم a_2 انخفض بنسبة 80% ومتوسط العمر المتوقع $1/\mu_2$ مضرًا في 2، يبدو أن مضادات الفيروسات القهقرية ستقلل إلى حد كبير من معدل الإبلاغ عن مرض السل حتى لو كان معدل إعادة تنشيط الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية أعلى عدة مرات من الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

(b)

(a)



الشكل 10. الشكل مضادات الفيروسات القهقرية. (أ) معدل إخطار السل كدالة زمنية. (ب) انتشار فيروس نقص المناعة البشرية كدالة زمنية. الفرضية: يتم وضع 100% من المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية على مضادات الفيروسات القهقرية من عام 2008. المعلمة μ_2 لقد بدل بواسطة m_2 ، $m_2/2$ بواسطة a_2 ، $a_2/5$ ، بينما المعلمة d لقد بدل بواسطة $d/5$ ، $d/4$ ، $d/2$ ، d ، أو 0 (من الأعلى إلى الأسفل). يظهر الخط المنقط الحالة بدون تدخل.

نتوافر الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية بشكل متزايد في الأحياء الفقيرة منذ عام 2006. ولكن ما زال من السابق لأوانه فهم تأثيرها على أوبئة فيروس نقص المناعة البشرية والسل.

9. الخلاصة

هذا العمل هو المحاولة الأولى لنموذج الأوبئة المتزامنة لفيروس نقص المناعة البشرية والسل في حي فقير بالقرب من كيب تاون في جنوب أفريقيا، والتي يتوفر عنها الكثير من البيانات. تأتي الصعوبة الرئيسية من العدد الكبير من المعلمات في النموذج، مما يجعل التقديرات والتحليل الرياضي صعبًا. لقد تأكدنا من أن هذا الرقم صغير قدر الإمكان؛ وبالتالي كان من الممكن إجراء دراسة كاملة نسبيًا للنموذج مع فيروس نقص المناعة البشرية وحده أو السل وحده.

لقد أظهرنا أن التشعب دون الحرج في نموذجنا مع السل وحده كان مستحيلًا مع القيم الواقعية للمعلمات لأن مرض السل يمنح درجة معينة من الحماية ضد التطور السريع للسل النشط بعد الإصابة مرة أخرى ($q_1 \leq p_1$). على حد علمنا، لم يقدم أي نموذج للسل أي تشعب دون حرج بقيم واقعية للمعلمات، على الرغم من كل التركيز على هذا الاحتمال في المقالات الرياضية عن السل (Feng et al., 2000؛ Moghadas and Alexander، 2004؛ شارومي وآخرون، 2008). حول هذه النقطة، نتفق مع (Lipsitch and Murray، 2003) و (Singer and Kirschner، 2004).

أما بالنسبة للنموذج الكامل (1) - (6) مع كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل، فقد تمت دراسة الثبات الخفي للتوازن المتوطن مع السل أو فيروس نقص المناعة البشرية. في الحالة $q_1 \leq p_1$ ، افترضنا أنه لم يكن هناك تشعب دون حرج لـ (1) - (6). ومع ذلك، لا يزال يتعين فحص هذه النقطة رياضياً. تم رسم مخططات التشعب مع خطوط المستوى لانتشار فيروس نقص المناعة البشرية ومعدل الإخطار السل. يظهر الشكل الأكثر إثارة للاهتمام في الشكل 3. ويوضح أنه بالنسبة لقيمة ثابتة لمعدل انتقال مرض السل، يمكن أن يزيد معدل الإبلاغ عن مرض السل في حالة الاستقرار من 200 إلى 2000 لكل 100,000 في السنة عندما يزيد معدل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية من 0 إلى حوالي 25%.

(جوميز وآخرون، 2004؛ جوميز وآخرون، 2005؛ جوميز وآخرون، 2007) شددوا على دور "عتبة الإصابة مرة أخرى" في نماذج السل الخالية من فيروس نقص المناعة البشرية. في (جوميز وآخرون، 2004، الشكل 3) و (جوميز وآخرون، 2007، الشكل 2)، تم الوصول إلى هذه العتبة عندما كان حوالي 1% من السكان يعانون من السل النشط. في الأحياء الفقيرة في جنوب إفريقيا، كان لدى 12 / 1.6-762% من عينة من السكان السل النشط غير المشخص في عام 2005. وهذا يمكن أن يشير إلى أن هناك بالفعل مجموعات سكانية تقع وراء "عتبة إعادة العدوى". ومع ذلك، فمن المشكوك فيه ما إذا كان السكان الذين يعانون من مرض السل المتوطن ولكن انخفاض انتشار فيروس نقص المناعة البشرية يمكن أن يصل في الواقع إلى انتشار 1% من مرض السل النشط. بعبارة أخرى،

حتى في السكان الذين يعانون من ارتفاع معدل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية، لا يبدو أن "عتبة إعادة العدوى" تلعب دورًا مهمًا. يشير الجدول 7 إلى أن النسبة المئوية لإعادة الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية والسل أقل من تلك التي يكون فيها السل وحده.

من بين التدخلات التي تمت دراستها، معظمها له تأثير إيجابي واضح في الحد من أوبئة فيروس نقص المناعة البشرية والسل: هذا هو الحال بالنسبة لاستخدام الواقي الذكري، وكشف السل والعلاج الوقائي. إن حالة مضادات الفيروسات القهقرية أكثر تعقيدًا. ومع ذلك، على الرغم من أن مستقبل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية غير مؤكد، يبدو أن الوصول الواسع النطاق إلى الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية سيؤدي إلى انخفاض كبير في معدل الإبلاغ عن السل. في الواقع، نعرف من دراسات أجريت في جنوب إفريقيا والبرازيل أن مضادات الفيروسات القهقرية يمكن أن تقلل من معدل الإصابة بالسل الكامن إلى السل النشط بنسبة 80% تقريبًا، وهو قسم بنسبة 5. إذا كان الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية في الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية يعيشون ما يقرب من ضعف متوسط البقاء على قيد الحياة لمدة 10 سنوات للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية دون الوصول إلى الأدوية المضادة للفيروسات الرجعية، فمن المتوقع أن يزداد معدل الإصابة بالسل بنسبة 2/5. إنه تخفيض بنسبة 60%.

قد تكون هذه الحجة البسيطة خاطئة إذا زادت مضادات الفيروسات الرجعية من انتشار فيروس نقص المناعة البشرية وبشكل غير مباشر من الإصابة بالسل. تشير نتائجنا العددية إلى أن الأمر ليس كذلك. حتى في أسوأ السيناريوهات حيث يزيد انتشار فيروس نقص المناعة البشرية بسبب إدخال مضادات الفيروسات القهقرية (الخط الصلب في أعلى الشكل 10 ب)، ينخفض معدل الإبلاغ عن السل بشكل ملحوظ (الخط الصلب في الجزء العلوي من الشكل 10 أ).

من الصعب القول ما إذا كانت الملاحظات المستمدة من هذا النموذج مع المعلمات المتكيفة مع هذا الحي الفقير في جنوب أفريقيا تنطبق على المناطق الأقل كثافة مع ارتفاع معدل انتشار فيروس نقص المناعة البشرية. يمكننا محاولة استخدام نفس النموذج وتكييف المعلمات مع البيانات المحلية. لسوء الحظ، فإن البيانات الموثوقة حول كل من فيروس نقص المناعة البشرية والسل أمر نادر. على سبيل المثال، ربما لم يتم تقدير انتشار فيروس نقص المناعة البشرية في زيمبابوي بشكل منتظم كما قد يقترح (هيوز وآخرون، 2006، الشكل 5) [J. Hargrove، الاتصالات الشخصية].

أدلة إضافية

i_1^- و i_1^+ هما جذور المعادلة (13) المعقدة من الشكل

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

نحن مهتمون فقط بالجذور الإيجابية ، الوحيدة ذات الأهمية البيولوجية. يعتمد وجود الجذور الموجبة بشكل خاص على علامات معاملات (26). يجب التمييز بين عدة حالات:

- القضية $k_1 > k_1^*$. لان $c_0 < 0$ ، نملك $i_1^- < 0$ و $i_1^+ > 0$. يحدث هذا فقط إذا $i_1^+ \times i_1^- < 0$. لذلك هناك جذر إيجابي واحد فقط لـ (13).
- القضية $0 < k_1 < k_1^*$ و $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$ مع $0 < c_1 < k_1$

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

في هذه الحالة ، لدينا $c_1 > 0$. اذا لدينا $i_1^- + i_1^+ < 0$. لكن $i_1^+ \times i_1^- > 0$. لذلك تحدث هذه الحالة فقط إذا i_1^- و i_1^+ كلاهما سلبي أو إذا i_1^- و i_1^+ هي أرقام مركبة متقاربة الجزء الحقيقي منها سلبي. لذلك ليس هناك جذر موجب لـ (13). لاحظ أن $k_1^* < \tilde{k}_1(q_1) < k_1$ فقط عندما $q_1 > q_1^*$ تعريف (17) لـ q_1^* تم اختياره لهذا الغرض بدقة.

- القضية $0 < k_1 < k_1^*$ و $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$ (مما يعني أن $q_1 > q_1^*$). Δ هو المميز لـ (13). أكد على الاعتماد على معلمة عن طريق الكتابة $\Delta(k_1)$. مع (13) ، $\Delta(k_1)$ هو متعدد الحدود التربيعي في $1/k_1$ ، وبالتالي المعادلة $\Delta(k_1) = 0$ له جذور على الأكثر في نصف الخط $k_1 > 0$. نملك
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$ ،
 - $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$ إذا $c_1 = 0$ ،
 - $k_1 = k_1^*$ إذا $c_0 = 0$.

نملك $\Delta(k_1^*) > 0$ و $\Delta(\tilde{k}_1(q_1)) < 0$. إذن المعادلة $\Delta(k_1) = 0$ له جذر واحد على الأقل في الفاصل الزمني $[k_1^*, \tilde{k}_1(q_1)]$. لا يمكن أن يكون للمعادلة جذران لأن الوظيفة $\Delta(k_1) \rightarrow \tilde{k}_1$ يجب تغيير علامة عدد فردي من المرات في هذا الفاصل الزمني. نحدد $\tilde{k}_1(q_1)$ ، الجذر الوحيد. لدينا بعد ذلك $\Delta(k_1) < 0$ إذا $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$. في هذه الحالة ، المعادلة (13) ليس لها حل بين الأعداد الحقيقية. في الحالة $k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$ ، نملك $\Delta(k_1) > 0$ ، $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$ و $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$ في هذه الحالة ، المعادلة (13) لها حلان إيجابيان.

لا يزال يتعين علينا التحقق مما إذا كان لـ (13) جذر إيجابي i_1^* ثم كل مكونات ثلاثية (S_1^*, E_1^*, I_1^*) - (14) - (15) موجبة. للقيام بذلك ، يكفي أن تظهر ذلك $s_1^* > 0$ و $e_1^* > 0$. ولكن بإضافة (8) و (9) نجد $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. لذا أظهر فقط $e_1^* > 0$ ، ذلك بالقول $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. لاحظ أولاً مع (27) أنه إذا كان لـ (13) جذر إيجابي i_1^* ، ثم لدينا بالضرورة $k_1 > m_1$. نحدد $\chi(i_1)$ ، متعدد الحدود التربيعي على الجانب الأيسر من (13) ، بحيث $\chi(i_1^*) = 0$. تظهر الحسابات البسيطة

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1) m_1] (k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0 ,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1 k_1} > 0 ,$$

مما يوحي $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. هذا يكمل الدليل.

في الختام ، إليك بعض الملاحظات حول مفهوم "عتبة إعادة العدوى" (بربان وبلاور ، 2005 ؛ جوميز وآخرون ، 2004 ؛ جوميز وآخرون ، 2005) لنموذجنا في حالة $k_1 > k_1^*$. وهي تعادل $R_0^{TB} > 1$ وأيضا $c_0 < 0$. الحل الإيجابي الوحيد لـ (26) هو

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2 .$$

النظر في الحالة الخاصة حيث $|c_0|/c_1^2 < 4$ صغير. هذه الحالة تبين أنها راضية رقميا في جميع أنحاء المنطقة $k_1 > k_1^*$ في الشكل 4 باستثناء شريط ضيق على طول المنحنى $c_1 = 0$ ، الذي يمكن كتابته معادلته

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{k_1 - m_1} .$$

يمكننا بعد ذلك إظهار ذلك

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0 , \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0 . \end{cases}$$

التقريب لـ $c_1 > 0$ هو إهمال المصطلح التربيعي في المعادلة (26) ، بينما التقريب لـ $c_1 < 0$ يرقى إلى إهمال المصطلح الثابت. لاحظ أنه منذ ذلك الحين $|c_0|/c_1^2 < 4$ افترض أن تكون صغيرة ، والتعبير $-c_0/c_1$ أصغر بكثير من $-c_1$. لذا فإن انتشار السل مرتفع عندما $q_1 > Q_1(k_1)$ وأصغر بكثير عندما $q_1 < Q_1(k_1)$. ولكن كما أشار (بربان وبلاور ، 2005 ؛ جوميز وآخرون ، 2005) لنموذج مختلف قليلاً ، فإن "عتبة إعادة العدوى" التي حصلنا عليها للتو ليست محددة جيداً من الناحية الرياضية (يحدث وضع مماثل على سبيل المثال عندما يحدد المرء عرض "طبقة الحدود" في الفيزياء).

شكر

تم هذا العمل جزئياً بينما كان NB يزور SACEMA في Stellenbosch . تم تقديم ملخص في المؤتمر الثامن والثلاثين للاتحاد الدولي لمكافحة السل وأمراض الجهاز التنفسي في كيب تاون في الفترة من 8 إلى 12 نوفمبر 2007 . نشكر SM Moghadas لإرسال مقالته. ساهم R. Ouifki و C. Pretorius بالتساوي في هذا العمل.

المراجع البيولوجية

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. :
Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic: system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. :
High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. :
Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veecken, H., Berra, A. :
Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrychko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Breban, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. :
Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. :
Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. :
Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. :
Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. :
The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., 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* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. :
An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. :
Multivariate markovian modeling of tuberculosis: forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. :
Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation. Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. :
Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. :
The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV: a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. :
Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. :
The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. :
The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zanzibar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. :
On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. :
The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy.

- P. R. Soc. Lond. B 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M. , White, L. J. , Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
 - Gomes, M. G. M. , Rodrigues, P. , Hilker, F. M. , Mantilla–Beniers, N. B. , Muehlen, M. , Paulo, A. C. , Medley, G. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post–exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
 - Guwatudde, D. , Debanne, S. M. , Diaz, M. , King, C. , Whalen, C. C. : A re–examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in control. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
 - Hethcote, H. W. , van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
 - Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
 - Hughes, G. R. , Currie, C. S. M. , Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F. , Wieland, F. P. , Liu, J. , Lawson, B. G. , Nicol, D. M. , Fujimoto, R. M. (Eds) ‘Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference’ Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
 - Kline, S. E. , Hedemark, L. L. , Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
 - Lawn, S. D. , Badri, M. , Wood, R. : Tuberculosis among HIV–infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
 - Lawn, S. D. , Bekker, L.–G. , Middelkoop, K. , Myer, L. , Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri–urban community in South Africa : The need for age–specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
 - Lawn, S. D. , Bekker, L.–G. , Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
 - Lawn, S. D. , Myer, L. , Bekker, L.–G. , Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub–Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
 - Lawn, S. D. , Wood, R. : The epidemic of HIV–associated tuberculosis in sub–Saharan Africa : does this also impact non–HIV–infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
 - Lawn, S. D. , Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
 - Lawn, S. D. , Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV–associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
 - Lawn, S. D. , Wilkinson, R. J. , Lipman, M. C. I. , Wood, R. : Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709–1311PP
 - Lipsitch, M. , Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
 - Lungu, E. : Anti–tuberculosis resistance in patients co–infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS–MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
 - Massad, E. , Burattini, M. N. , Coutinho, F. A. B. , Yang, H. M. , Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
 - Miranda, A. , Morgan, M. , Jamal, L. , et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
 - Moghadas, S. M. , Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
 - Moghadas, S. M. , Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
 - Moghadas, S. M. , Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
 - Murphy, B. M. , Singer, B. H. , Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
 - Murray, C. J. L. , Styblo, K. , Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
 - Murray, C. J. L. , Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
 - Naresh, R. , Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
 - Nunn, A. J. , Mulder, D. W. , Kamali, A. , Ruberantwari, A. , Kengeya–Kayondo, J. F. , Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)

- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C. , Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C. , Small, P. M. , Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M. , Yang, H. M. , Bassanezi, R. C. , Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections am . *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M. , Engel, A. B. , Yang, H. M. , Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M. , Fitzgerald, J. M. , Enarson, D. A. , Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M. , Radhamani, M. P. , Grzybowski, S. , Mak, E. , Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A. , Hartel, D. , Lewis, V. A. , Schoenbaum, E. E. , Vermund, S. H. , Klein, R. S. , Walker, A. T. , Fried : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus in . *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A. , Sckell, B. M. , Alcabes, P. , Friedland, G. H. , Klein, R. S. , Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV–infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O. , Podder, C. N. , Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H. , Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I. , Svandova, E. , Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- 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.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W. , Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G. , Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- 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, *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G. , Lloyd–Smith, J. O. , Gouws, E. , Hankins, C. , Getz, W. M. , Hargrove, J. , de Zoysa, I. , Dye, C : The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G. , Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R. , Middelkoop, K. , Myer, L. , Grant, A. D. , Whitelaw, A. , Lawn, S. D. , Kaplan, G. , Huebner, R. , Mc : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV–prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)