

Моделирование сочетанных эпидемий туберкулеза и ВИЧ в трущобах в ЮАР

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Бонди, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF Центр передового опыта в области эпидемиологического моделирования и анализа,
Университет Стелленбош, Южная Африка

Robin Wood

Центр Десмонда Туту, Институт инфекционных заболеваний и молекулярной медицины,
Университет Кейптауна, Южная Африка

Brian Williams

Отдел ВОЗ «Остановим туберкулез», Женева, Швейцария

резюме

Представлена простая математическая модель с шестью отсеками для взаимодействия между эпидемиями ВИЧ и туберкулеза. С учетом данных из трущоб вблизи Кейптауна в Южной Африке, где распространенность ВИЧ превышает 20% и где ежегодный показатель заболеваемости туберкулезом приближается к 2000 году на 100 000 человек, оцениваются параметры модели. Мы изучаем, как различные профилактические меры могут изменить ход этих эпидемий. Продвижение презервативов, усиление выявления туберкулеза и профилактика туберкулеза, безусловно, имеют положительный эффект. Влияние антиретровирусных препаратов на заболеваемость ВИЧ неясно и зависит от их способности снижать передачу половым путем. Эти антиретровирусные препараты значительно снижают уровень заболеваемости туберкулезом.

1. Введение

В Южной Африке 5,5 миллиона человек живут с ВИЧ, или 12% от общей численности населения (ЮНЭЙДС, 2006, стр. 455). Ежегодно регистрируется около 270 000 случаев активного туберкулеза (WHO, 2007, р. 137). Около 60% взрослых с активным туберкулезом инфицированы ВИЧ; действительно, коинфекция ВИЧ и *Mycobacterium tuberculosis* (сокращенно *M. tuberculosis*) значительно увеличивает вероятность перехода от латентного туберкулеза к активному туберкулезу.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) подробно изучили эти эпидемии в трущобах близ Кейптауна. В таблице 1 приведены оценки частоты уведомлений о туберкулезе, рассчитанные на основе ежегодного количества уведомлений и двух переписей населения, проведенных в 1996 и 2004 годах, с учетом линейной эволюции населения между этими двумя годами. В таблице также показана распространенность ВИЧ, оцененная по данным дородовых клиник.

Таблица 1. Уведомления о туберкулезе на 100 000 человек в год; Распространенность ВИЧ (%). Данные (Lawn et al., 2006a, Table 1).

год	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
туберкулез	580	653	+913	+897	+982	1410	1366	1472	1468
ВИЧ	6,3	8,9	11,6	14,2	16,5	18,4	19,9	21,1	21,9

В 2005 г. было зарегистрировано 259 активных случаев туберкулеза среди взрослых (≥ 15 лет) (Wood et al., 2007); 66% из протестированных на ВИЧ были ВИЧ-положительными. Численность взрослого населения оценивалась в 10400, а общая численность населения - в 13000. Таким образом, уровень заболеваемости туберкулезом среди населения был $259/13\ 000 \approx 1\ 992$ на 100 000 жителей в год. Кроме того, в выборке населения, состоящей из 762 взрослых, 12 человек имели невыявленный активный туберкулез (3 серонегативных и 9 серопозитивных). Приблизительно 23% (174/762) людей в выборке были ВИЧ-положительными. Более 80% больных туберкулезом с положительным мазком, получавших лечение, были вылечены.

В медицинской литературе было проведено много исследований, посвященных конкретным аспектам сочетанных эпидемий ВИЧ и туберкулеза в этой трущобе или в других районах вблизи Кейптауна (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a и 2006b; Lawn and Wood, 2006a, 2006b и 2007; Wood et al., 2007). Здесь мы строим математическую модель, объединяющую данные о туберкулезе и ВИЧ, чтобы лучше понять эти эпидемии. Мы сохраняем простейшую модель, которая согласуется с доступными данными; модель не структурирована по возрасту. Основная цель - изучить влияние различных профилактических мер. Учитывая чрезвычайно высокий уровень ВИЧ и туберкулеза в этом контексте, важно знать, какие меры являются наиболее эффективными. Готовится важный проект по борьбе с ВИЧ и туберкулезом в этой трущобе. Модель может помочь планировать вмешательства. Кроме того, модель и ее прогнозы могут служить основой для оценки успеха или неудачи вмешательства.

Во втором разделе рассматриваются математические модели, объединяющие ВИЧ и туберкулез. Раздел 3 представляет нашу модель, которую мы постарались сделать максимально простой. В разделе 4 анализируются некоторые математические свойства этой модели. В разделе 5 рассматриваются значения параметров, найденных в медицинской литературе. В разделе 6 оцениваются несколько параметров с использованием данных из трущоб Южной Африки. В разделе 7 предлагается бифуркационная диаграмма, которая качественно и количественно показывает, как состояния равновесия модели зависят от определенных значений параметров. Этот подход необходим, потому что некоторые параметры известны только приблизительно. В разделе 8 рассматривается, как различные вмешательства могут повлиять на эпидемии ВИЧ и туберкулеза. В частности, мы изучаем переходную динамику, поскольку схождение к состоянию равновесия занимает несколько десятилетий. Основной проблемой является влияние антиретровирусных препаратов на уровень заболеваемости туберкулезом; Ответ не очевиден. Действительно, у людей, инфицированных антиретровирусными препаратами, риск развития активного туберкулеза на 80% ниже, но их продолжительность жизни также больше. Так как риск развития у них активного туберкулеза все еще в несколько раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных людей, это может увеличить передачу туберкулеза. Наши численные результаты показывают обратное: антиретровирусные препараты могут значительно снизить частоту выявления туберкулеза, даже если распространенность ВИЧ увеличивается.

2. Обзор моделей эпидемии ВИЧ и туберкулеза

В таблице 2 приведены модели эпидемии ВИЧ и туберкулеза. Исследования в основном бывают двух типов: либо компьютерное моделирование переходного поведения реалистичных, но сложных моделей, либо математические исследования состояний равновесия и их устойчивости в более простых и менее реалистичных моделях. Эти модели были ориентированы на ситуацию в странах Африки к югу от Сахары, в тюрьмах США, России, Индии и Бразилии. Некоторые модели пытались представить обзор, рассматривая все пять регионов ВОЗ. Другие модели не относятся к конкретному региону. Модели объединяют i классы по ВИЧ и j классы по туберкулезу. Таким образом, модель, как ожидается, будет иметь $i \times j$ отсеки. Некоторые модели агрегировали несколько отсеков, в то время как другие добавляли больше отсеков для учета конкретных вмешательств. Вот почему в таблице 2 указано количество отделений в форме $i \times j \pm k$. Некоторые модели принимают форму системы дифференциальных уравнений. Большинство других используют разностные уравнения в дискретном времени. Наконец, мы упоминаем о работе Lungu (2007). Несколько других моделей в общем изучали два заболевания, поражающих одну и ту же популяцию; но либо у них не было отдельного отделения для инфицированных людей (Moghadas and Gumel, 2003), либо они не включали латентный период (Blyuss et al., 2005), который является важной характеристикой туберкулеза.

Таблица 2. Хронологический обзор моделей с ВИЧ и туберкулезом.

(Бермехо и др., 1992)	Статическая модель для Африки к югу от Сахары с $2 \times 2 - 2 = 2$ отсеками. Аффинная связь между заболеваемостью туберкулезом и распространенностью ВИЧ.
(Schulzer et al., 1992)	Моделирование более 20 лет для стран Африки к югу от Сахары. Подробности в (Schulzer et al., 1994). Влияние предполагаемого увеличения распространенности ВИЧ на заболеваемость туберкулезом.
(Хейманн, 1993)	Моделирование в течение 10 лет для Уганды с $2 \times 4 = 8$ отсеками. Профилактика от туберкулеза более эффективна, чем лечение.
(Massad et al., 1993)	Математический анализ 16 дифференциальных уравнений. Численное исследование устойчивости равновесий.
(Schulzer et al., 1994)	Моделирование более 20 лет для стран Африки к югу от Сахары и Канады. Возрастная структура и время с момента заражения ВИЧ или <i>M. tuberculosis</i> . Влияние предполагаемого увеличения распространенности ВИЧ на заболеваемость туберкулезом.
(Брюэр и др., 1996)	Моделирование в течение 10 лет для США с $3 \times 5 - 2 = 13$ отсеками, 3 возрастными группами и устойчивым туберкулезом. Совместите профилактику от туберкулеза и лечение, необходимое для достижения текущих целей.
(Уэст и Томпсон, 1997)	Моделирование в течение 25 лет для Соединенных Штатов с 30 дифференциальными уравнениями, включая гомосексуалистов, потребителей наркотиков и иммиграцию. Необходимы дополнительные данные о серопозитивности случаев туберкулеза.
(Dye et al., 1998)	Моделирование старше 22 лет для всего мира с возрастной структурой. Более подробная информация доступна на сайте журнала. Влияние стратегии ВОЗ по борьбе с туберкулезом на смертность.
(Мюррей и Саломон, 1998)	Моделирование в течение 32 лет для всего мира с $2 \times 19 = 38$ дифференциальных уравнений. Предполагаемый размер проблемы с туберкулезом.
(Debanne et al., 2000)	Моделирование более 30 лет для США. Структура по возрасту, полу, этнической принадлежности и региону. 14 отсеков для туберкулеза.
(Porco et al., 2001)	Двухлетнее стохастическое моделирование для США с $5 \times 6 = 30$ отсеками. Размер эпидемии туберкулеза очень чувствителен к скорости лечения.
(Раймундо и др., 2002)	Математический анализ для Бразилии $3 \times 3 - 1 = 8$ дифференциальных уравнений. Бифуркационная диаграмма равновесий. Передача туберкулеза происходит в тюрьме.
(Currie et al., 2003)	Моделирование в течение 20 лет для Кении, Уганды и Южной Африки с $3 \times 6 = 18$ отсеками. Увеличить выявление и лечение туберкулеза более эффективно, чем другие вмешательства.
(Раймундо и др., 2003)	Математический анализ для Бразилии $3 \times 3 - 2 = 7$ дифференциальных уравнений. Устойчивость состояний равновесия.
(Schinazi, 2003)	Математический анализ 3 дифференциальных уравнений и пространственной стохастической модели для Юго-Восточной Азии. ВИЧ не может поразить людей с большим количеством туберкулеза.
(Guwatudde et al., 2004)	Моделирование в течение 20 лет для Уганды с $2 \times 5 + 1 = 11$ дифференциальных уравнений. Постоянная распространенность ВИЧ, вакцинация БЦЖ. Профилактика туберкулеза для ВИЧ-позитивных людей будет иметь мало последствий.
Атун и соавт. (2005)	Моделирование свыше 20 лет для России с $3 \times 18 = 54$ отсеками. Влияние показателя эффективности лечения резистентного туберкулеза на количество смертей.
(Williams et al., 2005)	Моделирование более 40 лет для Индии. Детали не доступны. Антиретровирусные препараты будут необходимы для достижения целей развития тысячелетия по борьбе с туберкулезом.
(Currie et al., 2005)	Моделирование более 20 лет для Кении с $2 \times 6 = 12$ отсеков. Улучшить выявление и лечение туберкулеза более эффективно, чем антиретровирусные препараты.
(Нареш и Трипати, 2005)	Математический анализ 4 дифференциальных уравнений. Устойчивость состояний равновесия.
(Cohen et al., 2006)	Моделирование в течение 30 лет для стран Африки к югу от Сахары $2 \times 22 + 1 = 45$ дифференциальных уравнений. Профилактика ускоряет возникновение резистентного туберкулеза.
(Дауди и др., 2006)	Моделирование до равновесия для Южной Африки с $3 \times 8 = 24$ отсеков. Влияние лучших диагностических методов по сравнению с другими вмешательствами противотуберкулезного вмешательства.
(Хьюз и др., 2006)	70-летнее стохастическое моделирование для Зимбабве с $3 \times 6 = 18$ отсеками. 10000 человек в домах. Работа в процессе.
Атун и др., 2007	Моделирование в течение 10 лет для России с $3 \times 18 = 54$ отсеками, как в (Atun et al., 2005). Высокий уровень антиретровирусных препаратов необходим при резистентном туберкулезе.
(Sharomi et al., 2008)	Математический анализ $4 \times 4 - 1 = 15$ дифференциальных уравнений с реинфекцией. Устойчивость состояний равновесия. Подкритическая бифуркация при туберкулезе.

Все эти модели содержат много неизвестных параметров, но основаны на небольших данных. Например, может показаться, что (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West and Thompson, 1997) - единственные, кто регулирует свои параметры в соответствии с распространенностью ВИЧ или СПИДа и уведомлением о туберкулезе. Что касается трущоб Южной Африки нашего исследования, у нас есть две дополнительные информации: процент ВИЧ-инфицированных среди зарегистрированных случаев ТБ и распространенность ТБ на дату. Эти два дополнительных ограничения должны сделать наши оценки параметров более надежными. Кроме того, трущобы, безусловно, более однородны, чем

целье страны (Соединенные Штаты в (West and Thompson, 1997), Кения в (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Зимбабве (Hughes et al., 2006)) и менее исключительный, чем женская тюрьма (Raimundo et al., 2003). Кроме того, мы сосредоточились на одной из самых простых моделей, с минимумом отсеков и параметров. Несмотря на это, наша модель содержит 22 параметра.

3. Модель

Компартменты нашей модели объединяют два состояния для ВИЧ (серонегативный и серопозитивный) с тремя состояниями для туберкулеза (здоровый, латентный туберкулез и активный туберкулез), как в (Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Singer и Kirschner, 2004). Таблица 3 показывает шесть отсеков. Индекс 1 для ВИЧ-отрицательных людей и индекс 2 для ВИЧ-положительных людей. Люди в купе E_1, E_2, I_1 а также I_2 инфицированы *M. tuberculosis*.

Таблица 3. Шесть отсеков модели и некоторые обозначения.

S_1	ВИЧ-негативные люди, не инфицированные <i>M. tuberculosis</i>
S_2	ВИЧ-положительные люди, не зараженные <i>M. tuberculosis</i>
E_1	ВИЧ-негативные люди со скрытым туберкулезом
E_2	ВИЧ-позитивные люди со скрытым туберкулезом
I_1	ВИЧ-отрицательные люди с активным туберкулезом
I_2	ВИЧ-позитивные люди с активным туберкулезом
P	общая численность населения: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	Распространенность ВИЧ: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

В таблице 4 приведены параметры модели. Физиологические параметры примерно одинаковы во всем мире или, по крайней мере, для людей, живущих в Африке к югу от Сахары: это смертность μ_1 а также μ_2 , параметры для туберкулеза $p_1, p_2, q_1, q_2, a_1, a_2, m_1$ а также m_2 . Напротив, «социальные» параметры зависят от региона исследования, в частности

- плотность населения и условия жизни (скорость передачи k_1 а также k_2),
- доступ в больницы (уровень обнаружения γ_1 а также γ_2),
- качество лечения (ε_1 а также ε_2),
- местные сексуальные привычки и факторы, способствующие передаче ВИЧ, такие как другие венерические заболевания и обрезание (d),
- скорость распространения информации о ВИЧ (λ)
- история эпидемии (t_0).

Оценки большинства физиологических параметров можно найти в медицинской литературе. Все социальные параметры должны быть оценены из местных данных.

Таблица 4. 22 параметра модели и некоторые обозначения (индекс 1 для ВИЧ-отрицательных, 2 для ВИЧ-положительных).

B	роды
μ_1, μ_2	смертность без активного туберкулеза
k_1, k_2	максимальная скорость передачи туберкулеза
p_1, p_2	доля новых инфекций с быстрым прогрессированием к активному туберкулезу
q_1, q_2	доля повторных инфекций с быстрым прогрессированием
a_1, a_2	скорость прогрессирования от латентного туберкулеза до активного туберкулеза
β_1, β_2	показатель излечения активного туберкулеза без лечения
γ_1, γ_2	частота выявления случаев активного туберкулеза
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	вероятность успешного лечения выявленных случаев туберкулеза
m_1, m_2	смертность при активном туберкулезе
d	максимальный уровень передачи ВИЧ
λ	параметр, который представляет изменения в поведении
t_0	дата введения ВИЧ
p'_1, p'_2	пропорция с медленным прогрессированием к туберкулезу: $p'_1 = 1 - p_1, p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	показатель излечения туберкулеза: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1, b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	снижение скорости передачи ВИЧ: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

Уравнения нашей модели

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

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

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

для ВИЧ-негативных людей и

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

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

для людей с ВИЧ. На рисунке 1 показаны потоки между различными отсеками.

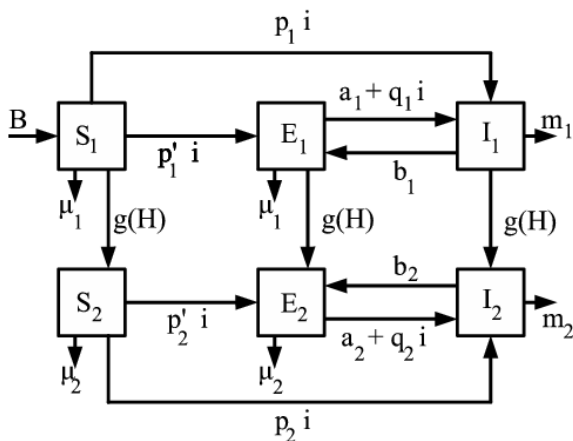


Рисунок 1. Поток между отсеками модели. Вот, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$ а также $g(H) = f(H) H$,

Таблица 5 показывает соответствие, которое мы используем между медицинской лексикой и нашей моделью. Частота уведомлений о туберкулезе - это частота, с которой обнаруживаются люди в активных отделениях туберкулеза. Только часть ϵ_1 или ϵ_2 из них фактически возвращаются в латентные отделения туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом - это частота, с которой люди попадают в активные туберкулезные отсеки, деленные на общую численность населения, обычно указанную «на 100 000 человек в год». Уровень инфицирования *M. tuberculosis*, который является постоянным временным аналогом ежегодного риска заражения, представляет собой частоту, с которой люди в отделениях без туберкулеза попадают в отделы латентного или активного туберкулеза. Распространенность *M. tuberculosis* доля общего населения в отделениях со скрытым или активным туберкулезом. Распространенность туберкулеза - это доля всего населения в отделениях с активным туберкулезом. Это включает активный туберкулез, независимо от того, был ли он диагностирован или был обнаружен, но лечился безуспешно.

Термин «коэффициент Styblo» используется для определения соотношения между заболеваемостью туберкулезом и уровнем заражения *M. tuberculosis*, умноженный на 1000. В медицинской литературе этот коэффициент обычно ограничивается уведомлениями о мазке-положительном туберкулезе (примерно половина всех уведомлений), причем значение считается постоянным и равным 50 для ВИЧ-негативных групп населения. Другими словами, уровень заражения в 1% в год соответствует уровню заболеваемости 50 случаев туберкулеза с положительным мазком на 100 000 в год или примерно 100 случаев туберкулеза с положительным мазком или отрицательным на 100 000 в год. Это предположение называется «правилом Стибло» (Borgdorff, 2002). Однако, как будет видно из Таблицы 7, коэффициент Стибло больше не может считаться одинаковым в регионах с высокой распространенностью ВИЧ. Это замечание ставит под сомнение метод, используемый (Schulzer et al., 1992).

Эндогенная реактивация является вкладом в заболеваемость туберкулезом, которая происходит из латентных отделений туберкулеза с постоянными показателями a_1 или a_2 . Экзогенная реинфекция - это вклад, который происходит из компартиментов латентного туберкулеза со скоростью, которая зависит от количества случаев активного туберкулеза. Первичный туберкулез - это вклад, исходящий непосредственно из компартиментов без туберкулеза.

Таблица 5. Соответствие между медицинским словарем и моделью.

частота уведомлений	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2) / P$
уровень инфекции	$(k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$
общая заболеваемость	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
уровень заболеваемости	T / P
Распространенность <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2) / P$
Распространенность туберкулеза	$(I_1 + I_2) / P$
фактор Стибло	$1000 \times (\text{уровень заболеваемости}) / (\text{уровень заболеваемости})$
% эндогенной реактивации	$(a_1 E_1 + a_2 E_2) / T$
% экзогенной реинфекции	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$
% первичного туберкулеза	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$

Есть ряд важных моментов, на которые следует обратить внимание:

- Предполагается, что ВИЧ-инфицированный человек первоначально вводится в стационарную группу без ВИЧ, где туберкулез является эндемическим заболеванием. Мы решили поместить этого первого человека с ВИЧ в купе S_2 , Формулы для S_1 , E_1 а также I_1 Эндемическое равновесие по туберкулезу можно найти в разделе 4.1.
- Возраст и пол не учитываются. В частности, модель не может провести различие между различными путями передачи ВИЧ, такими как передача половым путем и передача от матери ребенку. Не проводится различий между легочным и внелегочным туберкулезом с положительным (инфекционным) и отрицательным мазком (неинфекционным), чтобы минимизировать количество отделений.
- Устойчивый туберкулез все еще довольно ограничен в нашем исследовании в трущобах Южной Африки. Эффективность БЦЖ неясна. Мы не включили эти аспекты в нашу модель.
- В уравнении (1) рождаемость считается постоянной независимо от числа людей, умирающих от СПИДа или туберкулеза. Таким образом, наша модель учитывает эволюцию размерных когорт, фиксированных при рождении. Это не слишком необоснованно, если вы используете только данные
 - Распространенность ВИЧ, то есть процент населения, живущего с ВИЧ (не общее число инфицированных людей),
 - на уровне уведомлений о туберкулезе на 100 000 человек в год (а не на общее количество случаев, зарегистрированных в год).
 Если предположить, что смертельные случаи были заменены новыми иммигрантами, необходимо указать их туберкулез и ВИЧ-статус. Трудно иметь информацию по этому вопросу. Если, с другой стороны, мы предполагали, что рождаемость была пропорциональна населению, то мы больше не могли изучать равновесия. Демография трущоб на самом деле довольно сложная. Население значительно выросло за последнее десятилетие. Возрастная пирамида имеет тенденцию к большему количеству молодых людей и меньшему количеству детей и пожилых людей. Есть также притоки и оттоки населения.
- В уравнениях (1) и (4) «стандартная форма» была выбрана для туберкулезной инфекции и реинфекции (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer and Kirschner, 2004), Мы не выбрали «закон массовых действий», используемый, например, в (Gomes et al., 2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004). При постоянных родах общая численность населения уменьшается по мере развития эпидемии ВИЧ. Если бы «закон массовых действий» использовался для передачи туберкулеза, скорость передачи снизилась бы, и это искусственно замедлило бы эпидемию туберкулеза.
- В уравнениях (1) - (3) мы также выбрали «стандартную форму» для передачи ВИЧ, как, например, в (Sharomi et al., 2008). Это наиболее используемая форма для венерических заболеваний. Как и в (Williams et al., 2006), но в отличие от (Sharomi et al., 2008), предполагается, что скорость передачи является экспоненциально уменьшающейся функцией распространенности ВИЧ. Это включает в себя поведенческие изменения

по мере распространения знаний о ВИЧ среди населения. (Williams et al., 2006, приложение) показал, что эта специальная функция хорошо согласуется с данными о ВИЧ-инфекции в другом исследовании в Южной Африке.

- Все остальные термины являются линейными. В действительности скорость прогрессирования к активному туберкулезу зависит от времени, прошедшего с момента заражения: частота высока в течение первых двух лет и низкая в течение всей оставшейся жизни (Vynnycky and Fine, 1997). Конечно, это можно выразить в уравнениях (Feng et al., 2001). Но для того, чтобы количество параметров модели было как можно меньше, предполагается, что у определенной части вновь инфицированных сразу развивается активный ТБ, а у остальных - в латентном состоянии с постоянной скоростью прогрессирования до активного ТБ. как в (Gomes et al., 2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Porco и Blower, 1998; Singer and Kirschner, 2004). Кроме того, предполагается, что определенная доля повторных инфекций немедленно приводит к активному туберкулезу, как в (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Singer and Kirschner, 2004). Другие повторные инфекции "потеряны", так как у людей уже есть скрытый туберкулез.
- Обратите внимание, как уравнения моделируют людей, лечение которых не удалось. Они учитываются в показателях уведомлений и вызывают более низкие показатели излечения среди случаев активного туберкулеза. Но они не помещаются в отдельный отсек.

4. Математический анализ

Состояние равновесия без туберкулеза и без ВИЧ определяется как $S_1^0 = B/\mu_1$ а также $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$,

4.1 Только туберкулез

Контекст. Модель с туберкулезом, но без ВИЧ, имеет только три отделения (S_1, E_1, I_1), Уравнения (1) - (3) с $I_2 = 0, H = 0$ а также $P = S_1 + E_1 + I_1$

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

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

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

Эти уравнения, за исключением обозначений, такие же, как у (Зингер и Киршнер, 2004, §3). (Feng et al., 2000) изучает модель с четырьмя отсеками (еще одно отделение для исцеленных людей) и с повторным заражением, но без первичной прогрессии. См. Также обзор (Castillo-Chavez and Song, 2004, §4.5). (Lipsitch and Murray, 2003) прокомментировали модель (Feng et al., 2000). (Singer and Kirschner, 2004) попытался показать для модели, включающей три пути, ведущие к туберкулезу (первичное развитие, реактивация и реинфекция), что докритическая бифуркация происходит, если параметр реинфекции достаточно велик, как (Фенг и др., 2000) отметили это. Но этот параметр слишком велик, чтобы быть реалистичным, как отметили (Lipsitch and Murray, 2003).

По нашему мнению, в анализе есть два слабых места (Зингер и Киршнер, 2004, §3). Первый момент заключается в том, что, согласно идее (Lipsitch and Murray, 2003), реалистичные параметры должны проверять неравенство $q_1 \leq p_1$, поскольку скрытый туберкулез защищает от быстрого прогрессирования до активного туберкулеза в случае реинфекции (Vynnycky and Fine, 1997). Это неравенство не появляется в (Зингер и Киршнер, 2004). Вторым слабым местом является то, что пороговое значение, заданное (Singer and Kirschner, 2004, уравнение (7)), оценивается с использованием выборки параметров из латинского гиперкуба. При таком методе вывод является вероятным, но не точным, и может зависеть от выбора параметров. Ниже мы покажем, что докритическая бифуркация происходит, когда q_1 выше порога q_1^* , который всегда больше чем p_1 , Это показывает, что докритическая раздвоение не происходит для реалистичных значений параметров. Наконец, (Зингер и Киршнер, 2004) не представили подробностей анализа состояний равновесия, представив только выводы. Для нашего исследования нам нужна формула для эндемического равновесия только с туберкулезом, поскольку она служит исходным условием для полной модели с туберкулезом и ВИЧ.

Здесь следует также упомянуть работы (Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004) по модели, аналогичной (7) - (9), но с законом массового действия вместо стандартной формы. Их модель также подразумевает, что люди, которые выздоровели от туберкулеза, защищены до конца своей жизни (они не возвращаются в латентное состояние), что является несколько нереалистичным предположением. Формально это соответствует случаю $b_1 = 0$ в нашей модели. Несмотря на замечания (Lipsitch and Murray, 2003), (Moghadas and Alexander, 2004) утверждается, что докритическая раздвоение может происходить для реалистичных значений параметров. Обратите внимание, однако, что значения параметров, используемых в (Moghadas and Alexander, 2004) для k_1, p_1 и продукт $k_1 q_1$ не соответствуют неравенству $q_1 \leq p_1$. Эти значения поэтому кажутся нереальными.

Недавно при анализе модели с ВИЧ и туберкулезом (Sharomi et al., 2008) было изучено расширение модели туберкулеза с четырьмя отсеками с реинфекцией, представленной (Feng et al., 2000). Авторы изучили докритическую бифуркацию, возникающую при частном q_1/p_1 выше определенного порога. Но этот порог может быть выше 1 (трудно сказать, всегда ли это так, потому что формулы для моделей с четырьмя отсеками очень сложны). И действительно, авторы выбрали нереальный коэффициент $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ чтобы проиллюстрировать их результаты.

Анализ. Линеаризовать систему (7) - (9) вблизи состояния равновесия без болезни. Мы получаем

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

Таким образом, воспроизводимость туберкулеза, как определено в (Diekmann and Heesterbeek, 2000), представляет собой спектральный радиус матрицы

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

который легко рассчитывается:

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

Поскольку эта формула не зависит от параметра повторного заражения, она идентична (Murphy et al., 2003, уравнение (10)). Это та же формула, что и в (Feng et al., 2000, §1), если $b_1 = 0$ а также $p_1 = 0$, Несколько более интуитивный способ получения (10) состоит в том, чтобы написать, что воспроизводимость - это ожидание числа вторичных случаев, вызванных зараженным случаем в популяции, не имеющей других заболеваний. Это первый случай, передает *микобактерии* к k_1 человек в единицу времени и остается зараженным в среднем $1/(b_1 + m_1)$ единицы времени Кроме того, каждый вновь зараженный человек сразу заразится с вероятностью p_1 и заразный только после реактивации с вероятностью $(1 - p_1) a_1/(a_1 + \mu_1)$, Наконец, первый случай может заразиться снова после излечения (возможно, несколько раз), с вероятностью, которая является продуктом $b_1/(b_1 + \mu_1)$ и из $a_1/(a_1 + \mu_1)$, Следующая формула действительно дает тот же результат, что и (10)

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

Потому что вероятность развития активного туберкулеза при реактивации $a_1/(a_1 + \mu_1)$ мал, мы получим хорошее приближение для воспроизводимости, заменив бесконечную сумму в (11) ее первым слагаемым, равным 1.

Давайте посмотрим на эндемическое состояние равновесия для туберкулеза

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

в системе (1) - (6) с $S_1^* > 0$, $E_1^* > 0$ а также $I_1^* > 0$ то есть нетривиальное равновесие (S_1^*, E_1^*, I_1^*) системы (7) - (9). Для удобства определим

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

После кропотливых расчетов из (7) - (9) можно показать, что доля случаев активного туберкулеза i_1^* должен быть положительным корнем квадратного уравнения

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

Кроме того, у нас есть

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

из которого мы можем рассчитать

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

Квадратичные уравнения, аналогичные уравнению (13), находятся в (Feng et al., 2000, уравнение (A.1)) и (Moghadas and Gumel, 2002, уравнение (5.3)). Мы определяем

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

а также

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

Учитывая (10), имеем $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Итак, мы имеем $R_0^{\text{TB}} < 1$ если $k_1 < k_1^*$, а также $R_0^{\text{TB}} > 1$ если $k_1 > k_1^*$. Изучим состояния равновесия (7) - (9) в пространстве параметров (k_1, q_1) . В приложении мы показываем, что:

- с $q_1 < q_1^*$, система (7) - (9)
 - не имеет эндемического равновесия, когда $0 < k_1 < k_1^*$,
 - имеет эндемический баланс, когда $k_1 > k_1^*$.
 Существует транскритическая бифуркация, когда параметр k_1 увеличивается от 0 до $+\infty$,
- с $q_1 > q_1^*$ есть еще один порог $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$, а также
 - система (7) - (9) не имеет состояния эндемического равновесия, когда $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - система имеет два эндемических состояния равновесия, когда $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - система имеет только одно состояние эндемического равновесия, когда $k_1 > k_1^*$.
 Существует докритическая раздвоение.

Обратите внимание, что первая дробь в (17) больше 1 и вторая дробь больше p_1 , q_1^* поэтому всегда больше чем p_1 . Но реалистичное значение для q_1 обязательно меньше p_1 , как уже упоминалось. Это показывает, что область параметров с докритической бифуркацией - это математическое любопытство, которое не встречается на практике. Это подтверждает замечания (Lipsitch and Murray, 2003) и заключение, предложенное (Singer and Kirschner, 2004). Обратите внимание, что формула (17) для q_1^* можно было бы получить в (Зингер и Киршнер, 2004), если выражение (16) для k_1^* была включена в уравнение (7) (Зингер и Киршнер, 2004).

4.2 один ВИЧ

Без туберкулеза система (1) - (6) становится

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

с $H = S_2/(S_1 + S_2)$, (Hethcote and van den Driessche, 1991; Wang, 2006), среди прочих, изучали аналогичные модели эпидемии с частотой контактов, которая нелинейно зависит от числа инфицированных людей. (Williams et al., 2006) использовали более сложную модель передачи ВИЧ с частотой контактов, которая нелинейно зависит от распространенности. Во-первых, давайте линеаризуем второе уравнение в (18) вблизи равновесия без болезней $S_1 = S_1^0$ а также $S_2 = 0$,

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

Таким образом, воспроизводимость для ВИЧ дается

$$R_0^{\text{ВИЧ}} = f(0)/\mu_2.$$

Используя (18), легко проверить, что состояние эндемического равновесия с ВИЧ, но без туберкулеза, определяется выражением

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

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ распространенность ВИЧ в устойчивом состоянии. Это решение уравнения

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

Левая часть (19) является убывающей функцией, которая принимает значение $f(0) = d$ если $\hat{H} = 0$ и значение 0, если $\hat{H} = 1$. Таким образом, уравнение (19) не имеет решения в $]0, 1[$ если $R_0^{\text{ВИЧ}} < 1$ и именно решение в $]0, 1[$ если $R_0^{\text{ВИЧ}} > 1$,

4.3 ВИЧ и туберкулез

Эндемическое состояние равновесия с туберкулезом может быть нарушено ВИЧ. Линеаризуйте систему (4) - (6) вблизи этого равновесия и используйте обозначения (12). Мы получаем

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

Так что воспроизводимость $r_0^{\text{ВИЧ}}$ для ВИЧ, введенного в популяцию с эндемическим туберкулезом, это спектральный радиус матрицы

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

Эта матрица имеет ранг 1, поэтому ее спектральный радиус равен ее следу. Итак, мы получаем

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

τ_{S_2} , τ_{E_2} а также τ_{I_2} являются сложными выражениями с простой интерпретацией. Например, τ_{S_2} продолжительность жизни человека с момента, когда он входит в купе S_2 (в линеаризованной модели). В частности, τ_{S_2} , τ_{E_2} а также τ_{I_2} все строго меньше, чем $1/\mu_2$ если $m_2 > \mu_2$ (как и должно быть). Итак, мы имеем

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

Неудивительно, что ожидание числа вторичных случаев, вызванных «средним» ВИЧ-положительным человеком в популяции с эндемическим туберкулезом, ниже, чем в популяции без туберкулеза, поскольку активный туберкулез укорачивает жизнь такого человека.

Аналогичным образом, туберкулез может нарушить эндемический баланс с ВИЧ. Линеаризуйте уравнения (2) - (3) - (5) - (6) вблизи $(\hat{S}_1, 0, 0, \hat{S}_2, 0, 0)$, Мы определяем

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

Мы получаем

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

Так что воспроизводимость $r_0^{\text{ТБ}}$ для туберкулеза, введенного в популяцию с ВИЧ, эндемичным является спектральный радиус матрицы $M N^{-1}$, с

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

а также

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

Похоже $r_0^{\text{ТБ}}$ может быть больше или меньше $R_0^{\text{ТБ}}$ в соответствии с числовыми значениями параметров.

Предположим, что реально $q_1 \leq p_1$, так что не существует докритической бифуркации для модели с туберкулезом, но без ВИЧ. Этот анализ линейной устойчивости предлагает следующую гипотезу:

- состояние равновесия без каких-либо заболеваний является глобальным аттрактором системы (1) - (6), если $R_0^{\text{ВИЧ}} < 1$ а также $R_0^{\text{ТБ}} < 1$,
- устойчивое состояние с эндемическим ВИЧ является глобальным аттрактором, если $R_0^{\text{ВИЧ}} > 1$ а также $r_0^{\text{ТБ}} < 1$,
- состояние равновесия с эндемическим туберкулезом является глобальным аттрактором, если $R_0^{\text{ТБ}} > 1$ а также $r_0^{\text{ВИЧ}} < 1$,
- в других случаях наблюдается состояние эндемического равновесия как с ВИЧ, так и с туберкулезом, которое необходимо рассчитывать численно и которое является глобальным аттрактором.

Потому что $R_0^{\text{ВИЧ}} > r_0^{\text{ВИЧ}}$ четвертый случай на самом деле предлагает только две возможности:

- $R_0^{\text{ВИЧ}} > 1$, $r_0^{\text{ТБ}} > 1$, $R_0^{\text{ТБ}} > 1$ а также $r_0^{\text{ВИЧ}} > 1$, Существуют состояния равновесия только с ВИЧ и только с туберкулезом, но каждое состояние равновесия является седловой точкой.
- $R_0^{\text{ВИЧ}} > 1$, $r_0^{\text{ТБ}} > 1$ а также $R_0^{\text{ТБ}} < 1$, Состояние равновесия только с ВИЧ существует, но это седловая точка. Не существует состояния равновесия только с туберкулезом.

5. Значения параметров по данным медицинской литературы

5.1 Демографические параметры

Мы взяли естественную смертность $\mu_1 = 0,02$ в год, как, например, в (Cohen et al., 2006), что соответствует ожидаемой продолжительности жизни 50 лет. Это немного пессимистично даже в районе, где жители живут в очень большой нищете, как, например, в нашем исследовании трущобы в Южной Африке. Смертность составляет 0,0064 в год (Heumann, 1993), 0,0081 в год (Guwatudde et al., 2004) и 0,0167 в год (Raimundo et al., 2002). Обратите внимание, что смертность в (Guwatudde et al., 2004; Heumann, 1993) соответствует слишком высокой ожидаемой продолжительности жизни.

Мы выбрали рождения B , чтобы общая численность населения находилась в равновесии без болезней ($S_1 = B/\mu_1$) 10 000, приблизительный размер трущоб (Lawn et al., 2006a). Так что $B = 200$ в год.

5.2 Параметры ВИЧ для людей, не инфицированных *M. tuberculosis*

Мы приняли за смертность ВИЧ-положительных людей $\mu_2 = 0,1$ в год (Cohen et al., 2006), чтобы выжить в среднем 10 лет. Эта смертность составляла 0,13 в год в (Heumann, 1993) и в (Guwatudde et al., 2004), согласно исследованию в Уганде (Nunn et al., 1997). Schulzer et al. (1992) предполагали фиксированное десятилетнее время выживания.

5.3 Параметры туберкулеза для ВИЧ-отрицательных людей

Параметры для прогрессирования до активного туберкулеза, p_1 а также a_1 . Уже упоминалось, что скорость прогрессирования к активному туберкулезу является уменьшающейся функцией времени после заражения. Используя данные из Нидерландов за период 1951-1970 гг. (Sutherland et al., 1982), по оценкам, у мужчин 5% годовой риск развития первичного туберкулеза в течение пяти лет после заражения и 0,025% годовой риск реактивации через пять лет. Для женщин этот показатель составил 6% и 0,002%. (Vynnycky and Fine, 1997) провел аналогичное исследование с данными из Англии и Уэльса за период 1953-1988 гг. Для лиц старше 20 лет оценка совокупного риска в течение первых пяти лет составила 14%, с риском около 8% в первый год, 3% во второй год, 1% на третий год. Риск реактивации после этого составлял 0,03% в год. Для лиц моложе 10 и 15 лет совокупный риск за первые пять лет составил 4% и 9% соответственно, тогда как риск реактивации был близок к 0 и 0,015% в год. Обратите внимание, что совокупный риск за первые пять лет в (Sutherland et al., 1982) составляет около 25%, что значительно превышает 14% в (Vynnycky and Fine, 1997).

В нашей модели не учитывается время, прошедшее с момента заражения, но предполагается, что у определенной части новых инфекций сразу развивается туберкулез, в то время как у остальных происходит латентная фаза, где скорость прогрессирования к активному туберкулезу постоянна. Предполагается, как и в более поздних оценках (Винницкий и Файн), что $p_1 = 11\%$ (оценка совокупного риска в течение первых двух лет) и $a_1 = 0,03\%$ в год.

С учетом естественной смертности μ_1 выбранные ранее значения этих параметров соответствуют вероятности перехода от скрытого туберкулеза к активному туберкулезу

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

и общая вероятность развития активного туберкулеза после заражения *M. tuberculosis*

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

Однако нет уверенности в том, что оценки параметров развития туберкулеза в Великобритании применимы к африканцам, живущим в совершенно разных условиях. Нам нужно больше данных на эту тему.

Для сравнения, процент ВИЧ-отрицательных людей, быстро прогрессирующих в активный туберкулез, составил

- 5% (Schulzer et al., 1992) (первый год, без ссылки),
- 5% (Уэст и Томпсон, 1997) (после короткого периода задержки около года; без ссылки),
- 5% (Guwatudde et al., 2004) (немедленное развитие; нет ссылки),
- 5% в год (Raimundo et al., 2002) (постоянный риск; нет ссылки),
- 7% (Dowdy et al., 2006) (немедленное развитие; из (Veening, 1968)),
- 14% (Cohen et al., 2006) (после короткого лаг-периода около года; согласно (Sutherland et al., 1982) и другим ссылкам),
- 14% (Hughes et al., 2006) (в первые пять лет; после (Sutherland et al., 1982; Vynnycky and Fine, 1997) и др. Ссылки).

Скорость реактивации была

- 0,01% в год (Cohen et al., 2006) (из (Vynnycky and Fine, 1997) и других источников),
- 0,074% в год (Guwatudde et al., 2004),
- 0,1% в год (Dowdy et al., 2006)
- 0,1% в год (Hughes et al., 2006) (после пяти лет заражения, согласно (Vynnycky and Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) и (West and Thompson, 1997) используют более сложные модели, учитывающие время с момента заражения. Обратите внимание на несоответствие между значениями параметров.

Инфекция и реинфекция: q_1/p_1 , (Sutherland et al., 1982) считает, что скрытая инфекция *M. tuberculosis* снижает риск заболевания после повторного заражения на 63% для ВИЧ-негативных мужчин и на 81% для ВИЧ-негативных женщин. (Vynnycky and Fine, 1997) обнаруживает снижение риска на 16% среди ВИЧ-негативных подростков и на 41% среди ВИЧ-негативных взрослых. Модель (Cohen et al., 2006) предполагает снижение риска на 65% для ВИЧ-отрицательных людей, согласно (Sutherland et al., 1982; Vynnycky and Fine, 1997). (Dowdy et al., 2006) предполагает снижение на 72% для ВИЧ-негативных и недавно ВИЧ-положительных людей, согласно (Sutherland et al., 1982). Эти два исследования следуют результатам (Sutherland et al., 1982), а не более недавним (Vynnycky and Fine, 1997). Здесь мы предпочитаем использовать среднее значение (Vynnycky and Fine, 1997). Мы предполагаем, что $q_1/p_1 = 0,7$, Это соответствует снижению риска для ВИЧ-негативных людей на 30%.

смертность m_1 и показатель естественного излечения β_1 . Данные о смертности от нелеченного туберкулеза относятся ко времени, когда не было эффективного лечения, в начале двадцатого века. Вероятность смерти $[m_1/(m_1 + \beta_1)]$ было тогда около 50%. Это оценка, представленная в (Mugra et al., 1990). (Corbett et al., 2003b, Table 1) оценивает, что заболевание у ВИЧ-отрицательных людей не лечится от туберкулеза $[1/(m_1 + \beta_1)]$ длится около 2 лет. Эти две оценки для $1/(m_1 + \beta_1)$ а также $m_1/(m_1 + \beta_1)$ дать $m_1 = 0,25$ в год и $\beta_1 = 0,25$ в год. Это те значения, которые мы берем для нашей модели. Другая модель предполагала 35% смертности через год (Heumann, 1993, p. 407). Среди моделей, которые принимали разные смертности для нелеченных или неинфекционных случаев нелеченного туберкулеза, смертности составляли 0,3 и 0,2 в год соответственно (Cohen et al., 2006), или 35% и 10 % через год (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) предположили, что частота, с которой ВИЧ-отрицательные случаи нелеченного туберкулеза возвращаются в латентную стадию $[\beta_1]$ было 0,2 в год. Все эти ценности не слишком далеки от тех, которые мы выбрали.

5.4 Параметры, связанные как с ВИЧ, так и с туберкулезом

Коэффициент инфекционности k_2/k_1 , ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом в среднем менее заразны, чем ВИЧ-инфицированные, поскольку внегочный туберкулез чаще встречается у людей с ВИЧ. Модели часто разделяют отсеки для активных случаев ТБ на два (будь то ВИЧ-отрицательных или ВИЧ-положительных) с подразделом для инфекционного ТБ и подразделом для неинфекционного ТБ. Процент инфекционных случаев ВИЧ-отрицательного и ВИЧ-положительного ТБ составлял 50% и 40% (Schulzer et al., 1992), 57% и 50% (Guwatudde et al., 2004), 45% и 30% в (Cohen et al., 2006). В нашей модели мы не отличаем случаи инфекционного туберкулеза от тех, которые этого не делают. Мы используем среднюю инфекционность k_1 для всех серонегативных случаев туберкулеза и умеренной инфекционности k_2 для всех случаев ВИЧ-положительного туберкулеза. Учитывая структуру

нашей модели, различие в инфекционности может быть учтено путем выбора подходящего значения для частного k_2/k_1 . При численных значениях (Cohen et al., 2006) предполагается, что $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$,

Скорость прогрессирования a_2 к активному туберкулезу для людей с ВИЧ. Как и в случае с ВИЧ-отрицательными людьми, скорость прогрессирования к активному туберкулезу зависит от времени после заражения, но также и от стадии заражения ВИЧ. Тем не менее, наша модель не различает стадии ВИЧ-инфекции. Поэтому мы будем удовлетворены оценками, которые являются средними по всем этапам. Для ВИЧ-положительных потребителей наркотиков в Соединенных Штатах (Selwyn et al., 1989 и 1992) обнаружили средний уровень прогрессирования от 0,079 до 0,097 в год. В Кейптауне (Badri et al., 2002) было обнаружено, что средняя заболеваемость туберкулезом (включая как реактивацию, быстрое развитие и реинфекция) составляет 0,097 в год. Но заболеваемость туберкулезом достигла 0,24 в год среди людей с ВИЧ на стадиях 3 и 4 в соответствии с ВОЗ (Badri et al., 2002). Следуя (Selwyn et al., 1989 и 1992), мы предполагаем, что скорость реактивации нашей модели $a_2 = 0,08$ в год, что также, по-видимому, согласуется с данными из (Badri et al., 2002). (Heymann, 1993) также использовал оценку (Selwyn et al., 1989 и 1992) в своей модели. В других исследованиях использовалось 0,0074 в год (Guwatudde et al., 2004) (предполагая десятикратное увеличение по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми), 0,05 в год (Raimundo et al., 2002) или 0,17 в год (Cohen et al., 2006) (без ссылки). (Schulzer et al., 1992) использовали более сложную модель, которая позволяет различить, происходила ли инфекция *M. tuberculosis* до или после заражения ВИЧ. Еще раз обратите внимание на несоответствие между значениями параметров.

Инфекция и реинфекция: q_2/p_2 , Данных о реинфекции ВИЧ-инфицированным мало. В эпидемии туберкулеза, изученной в (Di Perri et al., 1989), ни у одного из четырех человек, у которых уже был положительный туберкулиновый тест, не развился туберкулез. (Cohen et al., 2006, приложение, таблица 2) предполагает снижение риска на 25% для ВИЧ-позитивных людей (без ссылки). (Dowdy et al., 2006) предполагает снижение заболеваемости СПИДом на 25% (после (Cunig et al., 2003)). Здесь предполагается, как и в (Cohen et al., 2006), что $q_2/p_2 = 0,75$, Но для подтверждения потребуется больше данных. Напомним, что мы предполагали, что $q_1/p_1 = 0,7$ для ВИЧ-негативных людей.

Смертность m_2 и показатель естественного излечения β_2 . Смертность в случае ВИЧ-положительного туберкулеза [m_2] было 0,325 в год в (Guwatudde et al., 2004) (после Elliott et al., 1995) и 1,0 в год в (Cohen et al., 2006) (после (Nunn et al., 1997)) как для инфекционного, так и для неинфекционного туберкулеза. Частота, с которой нелеченные и ВИЧ-положительные случаи ТБ возвращаются в латентную стадию [β_2] был 0,1 в год (Cohen et al., 2006). Для нашей модели мы все еще используем данные из (Corbett et al., 2003b, таблица 1): средняя продолжительность заболевания для серопозитивных случаев нелеченного туберкулеза [$1/(m_2 + \beta_2)$] 0,5 года. В той же ссылке, вероятность смерти [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] составляет 81% для инфекционного туберкулеза (35% всех случаев) и 76% для неинфекционного туберкулеза (65% всех случаев): используется средневзвешенное значение, близкое к 80%. Эти две оценки для $1/(m_2 + \beta_2)$ а также $m_2/(m_2 + \beta_2)$ дать $m_2 = 1,6$ в год и $\beta_2 = 0,4$ в год.

6. Оценка других параметров по южноафриканским данным

Пропорции успеха лечения, ϵ_1 а также ϵ_2 . Доля успешных обработок составляет около 80% (Wood et al., 2007). Мы принимаем это значение для ϵ_1 а также ϵ_2 ,

Частота обнаружения γ_1 а также γ_2 , (Wood et al., 2007) указывает, что в 2005 году было зарегистрировано 259 случаев туберкулеза среди взрослых (возраст ≥ 15); 66% из протестированных на ВИЧ были ВИЧ-положительными. Взрослое население в этом году составляло приблизительно 10 400. Кроме того, в выборке из 762 взрослых 12 были диагностированы туберкулезом без диагноза (3 ВИЧ-отрицательных и 9 ВИЧ-положительных). Следовательно, ожидается, что следующие отношения будут верными:

$$\gamma_1 I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

Это дает оценки $\gamma_1 \simeq 2,2$ в год и $\gamma_2 \simeq 1,4$ в год. Но обратите внимание, что, поскольку коэффициенты 3/762 и 9/762 малы, неопределенность велика: биномиальные доверительные интервалы 95% для коэффициентов 3/762 и 9/762 соответственно [0,08% 1,15 %] и [0,54%, 2,23%]. С (22) - (23) доверительный интервал для γ_1 составляет [0,74 10,6] в год, а для γ_2 составляет [0,74 3,0] в год. (Corbett et al., 2004) предлагает $\gamma_2 > \gamma_1$. Для нашей модели мы выбрали

- нижняя граница доверительного интервала для γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ в год,
- верхняя граница доверительного интервала для γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ в год.

Одна из причин этого - недавние неопубликованные данные, которые показывают, что уровень заражения *M. tuberculosis* за последние годы увеличился незначительно. В наших симуляциях мы обнаружили, что это возможно только в том случае, если γ_2 в несколько раз больше, чем γ_1 . Действительно, значительное увеличение числа случаев заболевания туберкулезом, о которых сообщается, должно быть компенсировано более короткой инфекционной продолжительностью, чтобы сохранить уровень заражения *M. tuberculosis* на относительно низком уровне.

С этим выбором мы получаем $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1 \simeq 0,84$ в год и $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2 \simeq 2,8$ в год. Для сравнения, значения b_1 а также b_2 для всей Уганды (Guwatudde et al., 2004) оба составляли 0,3 в год. Но выявление случаев, вероятно, не так хорошо, как в нашем исследовании в трущобах Южной Африки.

Также отметим, что вероятности выявления туберкулеза

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

Хотя смертность m_2 высока вероятность выявления ВИЧ-положительных случаев туберкулеза, как и у ВИЧ-отрицательных людей из-за высокой γ_2 используется здесь. Напомним, что цель, установленная ВОЗ для вероятности обнаружения, составляет 70%. Средняя продолжительность заболевания

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

года. Для сравнения (Corbett et al., 2004) оценили продолжительность заболевания (с положительным мазком) до постановки диагноза для людей, работающих в шахтах Южной Африки: 1,15 года для ВИЧ-отрицательных людей, 0,17 год для людей с ВИЧ.

Скорость передачи *M. tuberculosis* k_1 , Средний показатель заболеваемости туберкулезом в Южной Африке за десятилетие до 1995 года, то есть до роста распространенности ВИЧ, составлял около 200 на 100 000 человек в год; см. (Williams and Maher, 2007) и (WHO, 2007, p. 184). Это также является разумной оценкой для нашего трущоба, учитывая данные в Таблице 1. В нашей модели частота выявления туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции $\gamma_1 i_1^*$. С уравнением (13) для i_1^* мы можем оценить единственный неизвестный параметр, который остается: k_1 . Мы получаем $k_1 = 11,4$ в год, что соответствует уровню уведомлений 203 на 100 000 в год. Согласно (Muganyizi et al., 1990), каждый ВИЧ-отрицательный человек с недиагностированным мазком-положительным туберкулезом заражает от 10 до 14 человек в год. Если положительные результаты мазка составляют половину всех случаев, один случай серонегативного туберкулеза вызывает в среднем от 5 до 7 инфекций в год. Этот диапазон значений совместим с нашей оценкой $k_1 = 11,4$ в год для максимальной скорости заражения в полностью здоровой популяции. Если, например, $x = 60\%$ населения уже инфицировано *M. tuberculosis*, то один случай активного туберкулеза поражает приблизительно $x k_1$ здоровых людей в год.

Настройки d , λ а также t_0 для ВИЧ. Давайте сложим три уравнения (1) - (3) для ВИЧ-отрицательных людей и три уравнения (4) - (6) для ВИЧ-положительных людей. Мы определяем $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ а также $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$, $H = X_2/(X_1 + X_2)$ это распространенность ВИЧ. Мы получаем систему

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

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

Для получения первой оценки d , λ и t_0 мы пренебрегаем условиями, содержащими I_1 а также I_2 потому что активные случаи туберкулеза составляют лишь небольшую часть населения. В результате система включает только X_1 а также X_2 , она формально идентична системе (18) для ВИЧ без туберкулеза. Давайте принимать $X_1(t_0) = B/\mu_1$ а также $X_2(t_0) = 1$. Мы получаем хорошую корректировку распространенности ВИЧ, приведенную в таблице 1, с $d = 0,7/\text{год}$, $\lambda = 5,9$ а также $t_0 = 1984$ для начала эпидемии ВИЧ. Три параметра необходимы и часто достаточны, чтобы соответствовать любому набору растущих чисел, которые примерно следуют логистической кривой, как в данном случае. Напомним, что d , λ и t_0 не может прийти из исследований, касающихся других населенных пунктов или регионов.

Параметр p_2 для быстрого прогрессирования туберкулеза у ВИЧ-позитивных людей. (Di Perri et al., 1989) изучали эпидемию туберкулеза среди ВИЧ-позитивных людей: после первого случая у восьми человек быстро развился туберкулез, а у шести был новый положительный туберкулиновый тест, что свидетельствует о том, что $8/14 \simeq 57\%$ у впервые инфицированных ВИЧ-позитивных людей развивается первичный туберкулез. В 1992 году (Daley et al. 1992) изучали аналогичную эпидемию и обнаружили долю, равную $11/15 \simeq 73\%$. Но возможно, что изучаются только основные эпидемии и что отклонение произошло бы, если бы наша оценка вероятности быстрого прогрессирования среди ВИЧ-отрицательных людей была основана на сообщениях об эпидемиях, таких как (Kline et al., 1995), что указывает на $14/41 = 34\%$ первичный туберкулез. Поэтому мы предпочитаем варьировать p_2 скорректировать данные о частоте уведомлений в таблице 4. Для этого система (1) - (6) была смоделирована, начиная с начального условия

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

Обратите внимание на этом этапе, что все параметры в таблице 1 были установлены, кроме p_2 . Корректировка дает $p_2 = 30\%$ (сплошная линия на рисунке 2а), почти в 3 раза p_1 для ВИЧ-негативных людей. Обратите внимание, что это значение для p_2 даже ниже, чем те, которые получены при исследовании эпидемии туберкулеза среди ВИЧ-позитивных людей (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). С учетом смертности μ_2 людей с ВИЧ, оценки для a_2 а также p_2 соответствуют вероятности медленного прогрессирования от латентного туберкулеза до активного туберкулеза

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

и вероятность развития активного туберкулеза после заражения *M. tuberculosis*

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

Для сравнения, процент ВИЧ-положительных людей, которые быстро прогрессируют (сразу или в течение года) к активному туберкулезу, составил 20% (Guwatudde et al., 2004) (без ссылки), 42% (Schulzer et al., 1992) (без ссылки), 67% (Cohen et al., 2006) (после (Daley et al., 1992)) и 100% (West and Thompson, 1997). В моделях с отдельным отсеком для СПИДа, таких как (Dowdy et al., 2006), процент составлял 7% для ВИЧ-положительных людей без СПИДа (такой же, как для ВИЧ-отрицательных людей) и 56% со СПИДом, согласно (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).

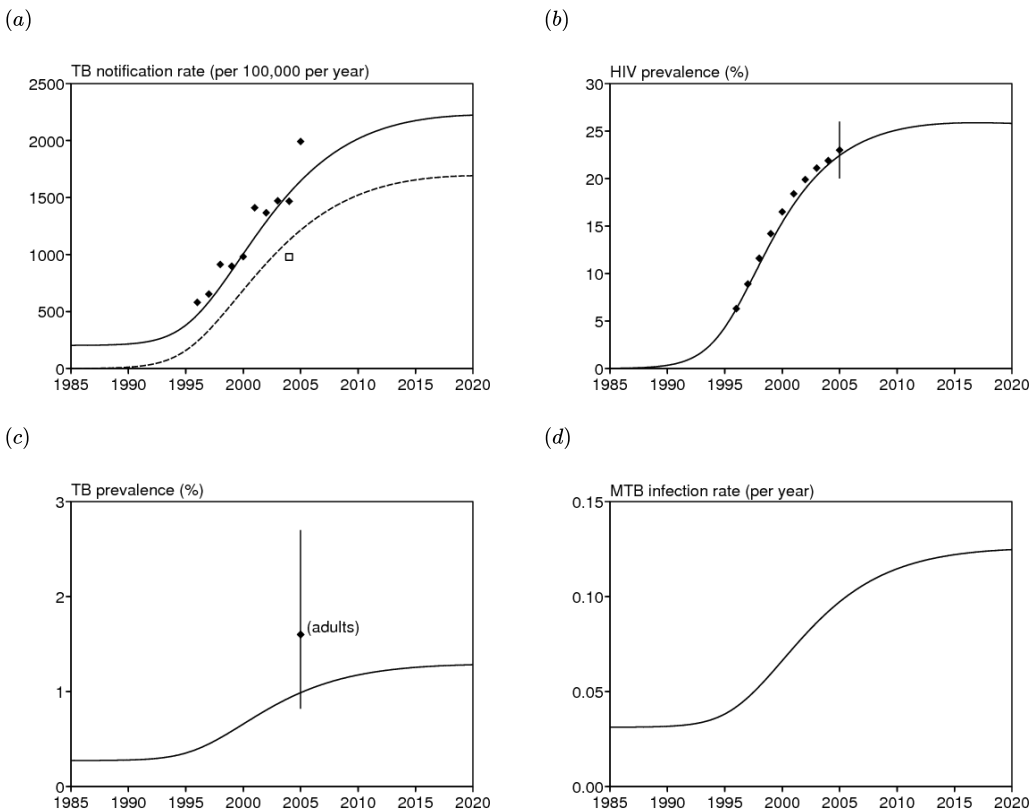


Рисунок 2. (а) Данные и моделирование для частоты уведомлений о ТБ. Пунктирная кривая показывает вклад людей, живущих с ВИЧ (только одна точка данных). (б) Данные и моделирование распространенности ВИЧ. (с) Моделирование распространенности случаев активного туберкулеза. Данные с 95% биномиальным доверительным интервалом соответствуют распространенности недиагностированного туберкулеза среди взрослых, который выше, чем в общей популяции. (д) Степень заражения *M. tuberculosis*.

Все значения параметров были фиксированными и представлены в таблице 6.

Таблица 6. Численные значения параметров модели.

смертность	μ_1	0,02/год	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/год	(Cohen et al., 2006)
избыточная смертность	m_1	0,25/год	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/год	(Corbett et al., 2003b)
инфекции	k_1	11,4/год	регулировка	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al., 2006)
первичный	p_1	11%	(Винницкий и Файн, 1997)	p_2	30%	регулировка

реактивация	a_1	0,0003/год	(Винницкий и Файн, 1997)	a_2	0,08/год	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 и 1992)
повторная инфекция	q_1	0,7 p_1	(Винницкий и Файн, 1997)	q_2	0,75 p_2	(Cohen et al., 2006)
выздоровление	β_1	0,25/год	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/год	(Corbett et al., 2003b)
обнаружение	γ_1	0,74/год	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/год	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
лечение	ε_1	80%	(Вуд и др., 2007)	ε_2	80%	(Вуд и др., 2007)
роды	B	200 / год	(Lawn et al., 2006a)			
контакты	d	0,7/год	регулировка			
профилактика	λ	5,9	регулировка			
Начните	t_0	1984	регулировка			

Процент уведомлений о туберкулезе с ВИЧ-инфекцией. Пунктирная линия на рисунке 2а показывает вклад ВИЧ-позитивных людей в частоту выявления туберкулеза, полученную путем моделирования полной модели (1) - (6) с параметрами из таблицы 6. Кривая проходит рядом с единственными данными доступны (66% ВИЧ-инфицированных среди зарегистрированных случаев туберкулеза в 2005 году (Wood et al., 2007)). Это говорит о том, что наши оценки параметров не являются необоснованными.

Проверка гипотезы, используемой для оценки параметров для ВИЧ d , λ а также t_0 . Мы можем проверить, было ли разумно игнорировать условия, включая I_1 а также I_2 в (24) - (25). Рисунок 2b действительно показывает, что моделирование полной модели (1) - (6) с параметрами в Таблице 6 по-прежнему хорошо согласуется с данными по ВИЧ. Обратите внимание, что данные с 95% биномиальным доверительным интервалом на рисунке 2b соответствуют 23% распространенности (174/762) ВИЧ в выборке населения, взятой в 2005 году (Wood et al., 2007).

Другие кривые. На рисунке 2с показана распространенность недиагностированного туберкулеза, рассчитанная путем моделирования полной модели (1) - (6) с параметрами в таблице 6. Данные с биномиальным доверительным интервалом 95% соответствуют распространенности туберкулеза, не диагностируется у взрослых (12/762), что должно быть больше, чем у всего населения. Таким образом, рисунок 2с также предполагает, что наши оценки параметров не являются необоснованными. Наконец, мы также показываем уровень заражения *M. tuberculosis* (Рисунок 2d), данные о котором были собраны недавно, но еще не опубликованы. Помните, однако, что наш выбор по показателям выявления туберкулеза, γ_1 а также γ_2 , находились под влиянием знания о том, что уровень заражения не рос так быстро, как уровень уведомлений.

7. Чувствительность состояний равновесия по отношению к значениям параметров

Все параметры были фиксированы или оценены (таблица 6), мы наблюдаем числовые результаты, приведенные математическими формулами раздела 4 для состояний равновесия. Прежде всего, состояние равновесия без ВИЧ и без туберкулеза $S_1^0 = 10\,000$, Мы также получаем

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

Оценка $R_0^{TB} \approx 1,3$ близко к интервалу [0.6 1.2], упомянутому в (Muganyizi et al., 1990). С помощью национальных данных о распространенности ВИЧ в женских консультациях (Williams and Gouws, 2001; Williams et al., 2006) обнаружили аналогичный результат $R_0^{VIH} \approx 6,4 \pm 1,6$. Также обратите внимание $r_0^{TB} > R_0^{TB}$ «Средний» человек, недавно инфицированный *M. tuberculosis*, вызывает больше вторичных случаев, если он попадает в популяцию без туберкулеза, где ВИЧ является эндемическим, чем если бы он был введен в полностью здоровую популяцию. Это связано с тем, что этот «средний» человек, вероятно, ВИЧ-инфицирован, поэтому вероятность развития активного туберкулеза и заражения других людей высока (это зависит от числовых значений нескольких параметров, включая a_2 , но не структура модели). В заключение, $r_0^{VIH} < R_0^{VIH}$, как объяснено в §4.3. В некотором смысле можно сказать, что туберкулез замедляет эпидемию ВИЧ.

В следующих разделах мы изучаем чувствительность различных состояний равновесия по отношению к наиболее важным параметрам модели, а именно тем, которые входят в нелинейные члены системы (1) - (6): скорости передачи туберкулеза k_1 а также k_2 параметры реинфекции q_1 а также q_2 и параметры d а также λ для ВИЧ.

7.1 Глобальное представление о состояниях равновесия на диаграмме (k_1, d)

На рис. 3 приведена бифуркационная диаграмма состояний равновесия в пространстве параметров. (k_1, d) используя числовые значения в таблице 6, за исключением, конечно, для k_1 и d , и с постоянным частным k_2/k_1 . Черная точка рядом с линией 2000 года для показателя заболеваемости туберкулезом (на 100 000 в год) соответствует значениям k_1 и d в Таблице 6. Границы между четырьмя областями бифуркационной диаграммы («без болезней», «ВИЧ», «туберкулез» и «ВИЧ + туберкулез») получены путем решения четырех уравнений $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ а также $r_0^{TB} = 1$ с точки зрения k_1 и d . R_0^{VIH} не зависит от k_1 а также R_0^{TB} не зависит от d . Итак, линия $R_0^{VIH} = 1$ горизонтально и линия $R_0^{TB} = 1$ вертикальный Линия $r_0^{VIH} = 1$ Разделяет домены «туберкулез» и «ВИЧ + туберкулез». Линия $r_0^{TB} = 1$ разделяет домены «ВИЧ» и «ВИЧ + туберкулез».

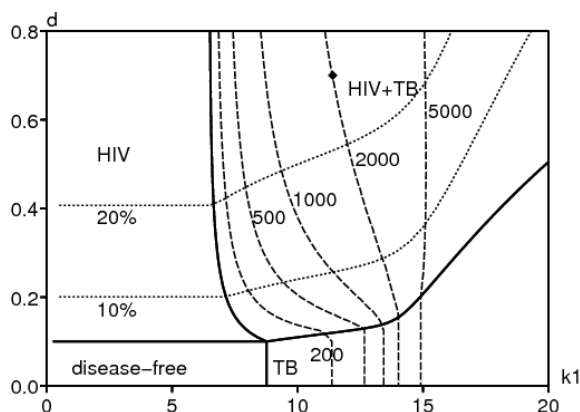


Рисунок 3. Бифуркационная диаграмма на плоскости (k_1, d) и линии уровня частоты выявления туберкулеза (линии с большими штрихами, 500 означает 500 на 100 000 в год) и распространенности ВИЧ (пунктирные линии) в устойчивом состоянии.

Обратите внимание на рисунок 3, как линии контура для частоты уведомлений о ТБ скручиваются при пересечении линии $r_0^{VIH} = 1$ из зоны «туберкулез» в зону «ВИЧ + туберкулез». Показатели частоты около «порога повторного заражения», упомянутого в разделе 4.1 (например, линии уровня 1000 и 2000), которые казались совершенно нереальными в отсутствие ВИЧ, теперь имеют место для меньших значений скорости передачи k_1 если

распространенность ВИЧ достаточно высока. С $k_1 = 11,4$ в год, как показано в Таблице 6, уровень стационарного уведомления о ТБ увеличивается с 200 до 2000 на 100 000 в год, а распространенность ВИЧ увеличивается с 0 до примерно 25%.

7.2 Состояние равновесия с туберкулезом, но без ВИЧ

Состояние равновесия с туберкулезом, но без ВИЧ указано в левой части таблицы 7. Это равновесие используется в качестве исходного условия при моделировании полной модели как с ВИЧ, так и с туберкулезом. Обратите внимание, что «коэффициент Стибло» (как для положительного, так и для отрицательного мазка) составляет приблизительно 100, что является общепринятым значением для ВИЧ-отрицательных групп населения.

Таблица 7. Характеристики эндемического равновесия только с туберкулезом (раздел 4.1) и с туберкулезом и ВИЧ (раздел 4.3).

	только туберкулез	туберкулез и ВИЧ
общая численность населения	9695	4161
здоровый (ВИЧ-отрицательный) S_1	3904	1112
скрытый туберкулез (серонегативный) E_1	5764	2029
активный туберкулез (серонегативный) I_1	27	30
здоровый (ВИЧ-положительный) S_2	0	208
скрытый туберкулез (ВИЧ-положительный) E_2	0	762
активный туберкулез (ВИЧ-положительный) I_2	0	20
Распространенность ВИЧ	0	24%
Уровень уведомлений о туберкулезе (/ 100 000 / год)	203	2005
ВИЧ-положительные уведомления	0	74%
Распространенность <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
Распространенность туберкулеза	0,27%	1,2%
Инфекция <i>M. tuberculosis</i> (/ год)	3,1%	12%
Заболеваемость туберкулезом (/ 100 000 / год)	299	2945
"Коэффициент Styblo"	96	222
реактивация (среди больных туберкулезом)	6%	50%
реинфекция (среди больных туберкулезом)	48%	32%
первичное прогрессирование (среди случаев туберкулеза)	46%	18%

На рисунке 4 показано, как меняется устойчивое состояние только с туберкулезом при изменении k_1 а также q_1 . Также показаны линии уровня частоты уведомлений о ТБ. Черная точка на линии уровня 200 на 100 000 в год соответствует числовым значениям k_1 а также q_1 в Таблице 6. Аналогичная фигура, нарисованная от руки и без линий уровня, находится в (Feng et al., 2000, Рисунок 3). Определенные линии пересекаются в зоне рисунка 4 с двумя положительными решениями. Это проекции на плоскости линий, проведенных на поверхности в размерности 3 со сгибом.

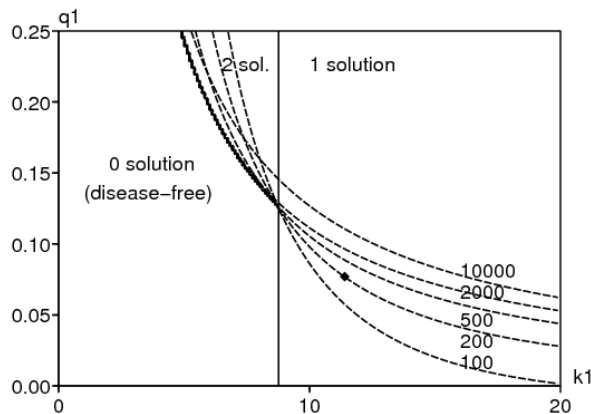


Рисунок 4. Туберкулез один. Число нетривиальных состояний равновесия системы (7) - (9) в пространстве параметров (k_1, q_1) . Существует только одно решение справа от вертикальной линии, 0 или 2 слева. Также показаны линии уровня частоты уведомлений о туберкулезе (на 100 000 в год, строки с тире). Некоторые линии пересекаются в области с 2 решениями.

Численно порог, выше которого могут существовать два нетривиальных равновесия, $q_1^* \approx 12,5\%$ когда мы выбрали $q_1 = 7,7\%$. Другой порог, который отделяет область, где есть 0 или 2 нетривиальных решения, от области, где есть только одно решение, является $k_1^* \approx 8,8$ в год, когда мы выбрали $k_1 = 11,4$ в год. Контурные линии на рисунке 4 показывают, что частота уведомлений о стационарном ТБ чувствительна к изменениям в q_1 . Это означает, что наша оценка в разделе 6 параметра k_1 следует рассматривать с осторожностью.

Как отмечено (Gomes et al., 2004; Singer and Kirschner, 2004) для немного другой модели, зависимость частоты уведомлений о туберкулезе от q_1 еще выше определенного "порога повторного заражения". См. Замечания в конце приложения и (Brebán and Blower, 2005; Gomes et al., 2005) для обсуждения этой терминологии. Обратите внимание, например, на близость между линиями уровня 2000 и 10000 на рисунке 4. Однако показатели уведомлений, близкие к 2000 на 100 000 в год, как в трущобах нашего исследования (с ВИЧ), уже являются одними из самых высоких за всю историю. сообщили в сообществе. Поэтому маловероятно, что значения параметров для туберкулеза в сообществе без ВИЧ превышают «порог реинфекции», как предлагается в (Gomes et al., 2004; Singer and Kirschner, 2004).

На рисунке 5 показан процент новых случаев туберкулеза вследствие повторного заражения в зависимости от k_1 а также q_1 . Обратите внимание, что вертикальный масштаб не такой, как на рисунке 4. Черная точка обозначает числовые значения k_1 а также q_1 из таблицы 6; это соответствует 45% реинфекции среди новых случаев туберкулеза.

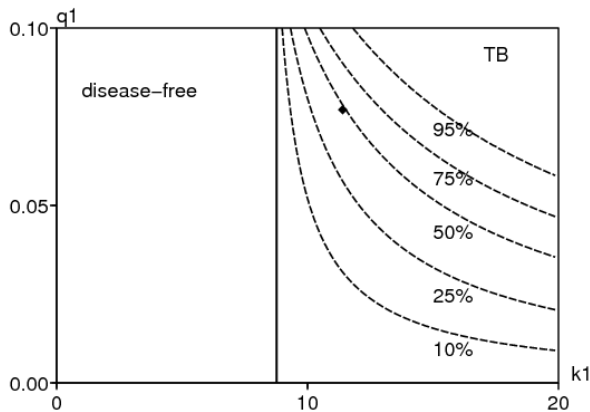


Рисунок 5. Туберкулез один. Линии уровня процента новых случаев туберкулеза вследствие повторного заражения в пространстве параметров (k_1, q_1) ,

7.3 Состояние равновесия с ВИЧ, но без туберкулеза

В нашей модели состояние равновесия с ВИЧ, но без туберкулеза определяется как $\hat{S}_1 \approx 3450$, $\hat{S}_2 \approx 1310$ а также $\hat{H} \approx 28\%$. Общая численность населения в равновесии с ВИЧ составляет менее половины равновесия без болезней S_1^0 , потому что мы учитываем когорты B -рождений в год, а не общее реальное население с его входами и выходами. На рисунке 6 показана чувствительность распространенности ВИЧ к равновесию по отношению к изменениям λ и d . Черная точка в верхнем правом углу соответствует числовым значениям λ и d в таблице 6.

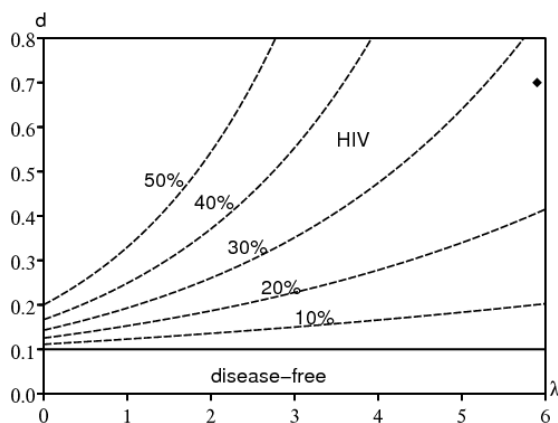


Рисунок 6. Только ВИЧ. Бифуркационная диаграмма в пространстве параметров (λ, d) и равновесные линии уровня распространенности ВИЧ.

7.4 Состояние равновесия как с ВИЧ, так и с туберкулезом

Эндемическое состояние равновесия как с ВИЧ, так и с туберкулезом можно рассчитать численно. Таблица 7 показывает характеристики. Это те, которые были бы получены, если бы моделирование на рисунке 2 продолжалось до достижения равновесия. По сравнению с эндемическим равновесием с одним только туберкулезом (левая часть таблицы 7) частота выявления туберкулеза и заболеваемость туберкулезом были умножены на 10, распространенность туберкулеза и уровень инфекция с 4. Распространенность *M. tuberculosis* только увеличилась незначительно. Реактивация стала самым важным путем к активному туберкулезу. Рисунок 3 уже показал чувствительность устойчивого состояния к ВИЧ-туберкулезу.

Приводит ли эпидемия ВИЧ-ассоциированного туберкулеза к повышенному риску заражения туберкулезом среди населения, особенно среди ВИЧ-отрицательных людей? Этот вопрос является предметом обсуждения в медицинской литературе (Egwaga et al., 2006; Lawn and Wood, 2006a; Williams and Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) обнаружили, что риск заражения снизился в период с 1983 по 2003 год в Танзании среди детей в возрасте от 6 до 14 лет, несмотря на рост заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом среди населения. Точно так же (Corbett et al., 2003a) не было обнаружено увеличения заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-негативных южноафриканских шахтеров. Напротив, (Lawn and Wood, 2006a) отметил, что в трущобах Южной Африки, которые являются предметом нашего исследования, уровень заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-отрицательных подростков значительно возрос в последние годы; поэтому риск заражения, вероятно, также увеличился. Вот что происходит в нашей модели: скорость заражения *M. tuberculosis* умножается на 4 по мере того, как распространенность ВИЧ увеличивается от 0 до его равновесия в 24%.

8. Меры контроля

8.1 Использование презервативов

Обратите внимание, с (20) - (21)

- $r_0^{\text{ВИЧ}}$ пропорционально $f(0) = d$ (максимальный уровень передачи ВИЧ)
- $r_0^{\text{ТБ}}$ пропорционально k_1 (максимальная скорость передачи туберкулеза), с постоянным частным k_2/k_1 ,

Так что, если d делится по крайней мере на $r_0^{\text{ВИЧ}}$ и если другие параметры остаются постоянными, то новый $r_0^{\text{ВИЧ}}$ будет меньше 1, и ВИЧ исчезнет в долгосрочной перспективе. Точно так же, если k_1 делится как минимум на $r_0^{\text{ТБ}}$ тогда новый $r_0^{\text{ТБ}}$ будет меньше 1 и туберкулез исчезнет в долгосрочной перспективе. На рисунке 3, начиная с черной точки, которая представляет реальную ситуацию, мы можем проверить, что если k_1 делится на $r_0^{\text{ТБ}} \approx 1,7$ затем мы переходим из зоны «ВИЧ + туберкулез» в зону с одним только ВИЧ. Если d делится на $r_0^{\text{ВИЧ}} \approx 5,8$ затем мы переходим из зоны «ВИЧ + туберкулез» в зону только с туберкулезом. Чтобы уменьшить k_1 Мы должны улучшить жилищные условия. Параметр d уменьшается, если используется больше презервативов.

На рисунке 7 показано влияние внезапного снижения скорости передачи ВИЧ от исходного значения d до нового значения d' о распространенности ВИЧ (рис. 7б), а также косвенно о частоте выявления туберкулеза (рис. 7а). Воздействие является монотонной функцией d' , как и следовало ожидать. Мы можем проверить на этих моделях, что ВИЧ не исчезает в долгосрочной перспективе, если $d' < d/r_0^{\text{ВИЧ}} \simeq d/5,8$ то есть в двух симуляциях $d' = d/8$ а также $d' = 0$ но не так $d' = d$, $d' = d/2$ или $d' = d/4$. В первом случае уровень заболеваемости туберкулезом, наконец, возвращается к уровню начала 1980-х годов, до появления ВИЧ. Асимптотическое поведение частоты уведомлений о туберкулезе и распространенности ВИЧ также можно прочитать непосредственно на линиях уровня на рисунке 3. Но скорость, с которой достигаются эти состояния равновесия, видна только на рисунке 7.

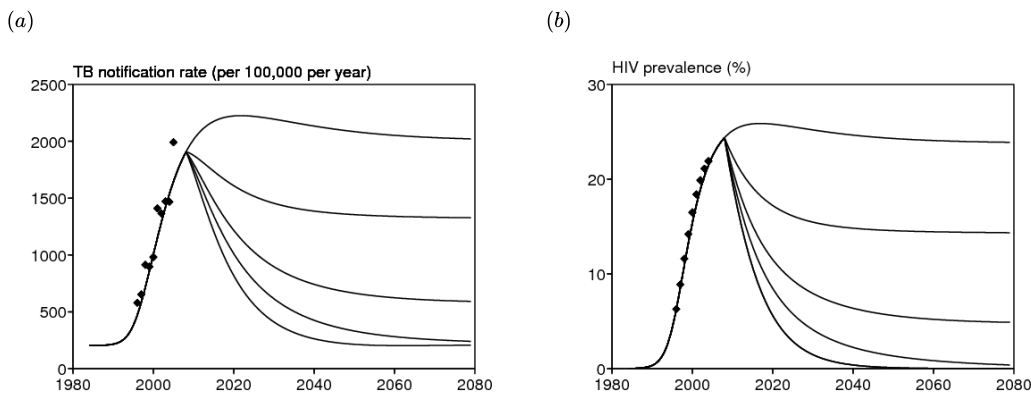


Рисунок 7. Внезапное увеличение использования презервативов в 2008 году: максимальная скорость передачи d становится d' . Различные кривые соответствуют сверху вниз $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ а также $d' = 0$. (а) Уровень уведомления о туберкулезе. (б) Распространенность ВИЧ.

В отсутствие вмешательства (Рисунок 7, $d' = d$), отметьте в моделировании, что пик распространенности ВИЧ происходит примерно в то же время, что и пик частоты выявления туберкулеза. Это не кажется несовместимым с данными из Кении (Cugie et al., 2005, Рисунок 1), что предполагает задержку в несколько лет между ростом ВИЧ и туберкулеза. Одной из причин такой задержки может быть то, что случаи активного туберкулеза чаще появляются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Однако данные из трущоб Южной Африки не показывают явной задержки. Наша модель только с двумя отсеками для ВИЧ (серонегативный / серопозитивный) достаточно хорошо подходит для данных по туберкулезу и ВИЧ, хотя отсрочки нет.

Наконец, следует отметить, что широкомасштабная кампания по пропаганде использования презервативов началась по телевидению в конце 2006 года в Южной Африке. В принципе, должна быть возможность получить данные о количестве презервативов, приобретенных населением трущоб, и проверить, изменилось ли поведение.

8.2 Выявление туберкулеза

В настоящее время рассматривается возможность увеличения показателей выявления туберкулеза (γ_1 а также γ_2) и вероятность успеха лечения (ϵ_1 а также ϵ_2). Для трущоб это может быть достигнуто путем активного поиска случаев туберкулеза, а не в ожидании их поступления в клинику. Указанные выше четыре параметра входят в систему дифференциальных уравнений (1) - (6) только через комбинации $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1$ а также $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2$. Тем не менее, вы должны быть осторожны, потому что γ_1 а также γ_2 подпадают под выражение частоты уведомлений о туберкулезе ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). Если мы увеличим γ_1 или γ_2 устойчивая частота уведомлений о туберкулезе может возрасти и начать снижаться, только если γ_1 или γ_2 достаточно велик. Не следует принимать частоту уведомлений о ТБ как меру серьезности ситуации, когда частота обнаружения изменяется. Вместо этого будет использоваться показатель заболеваемости туберкулезом.

На рисунке 8а показана бифуркационная диаграмма и контурные линии заболеваемости туберкулезом в пространстве параметров. $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$, с числовыми значениями таблицы 6 для остальных параметров. γ_1 а также γ_2 не вмешиваться в формулу $R_0^{\text{ВИЧ}}$. Таким образом, состояние равновесия с эндемическим ВИЧ все еще сохраняется. Может ли это состояние равновесия быть затронуто туберкулезом? Ответ дается уравнением $r_0^{\text{ТБ}} = 1$, неявное уравнение для γ_1 а также γ_2 представлена жирной черной линией, отделяющей «ВИЧ» от «ВИЧ + туберкулез» в левом нижнем углу рисунка 8а. Значения γ_1 а также γ_2 в таблице 6 соответствуют черной точке на рисунке.

Рисунок 8б показывает влияние внезапного увеличения частоты выявления туберкулеза. γ_2 для людей с ВИЧ. Это почти не влияет на кривую распространенности ВИЧ. Так что мы не показываем это. Конечно, заболеваемость туберкулезом монотонно уменьшается с увеличением частоты выявления.

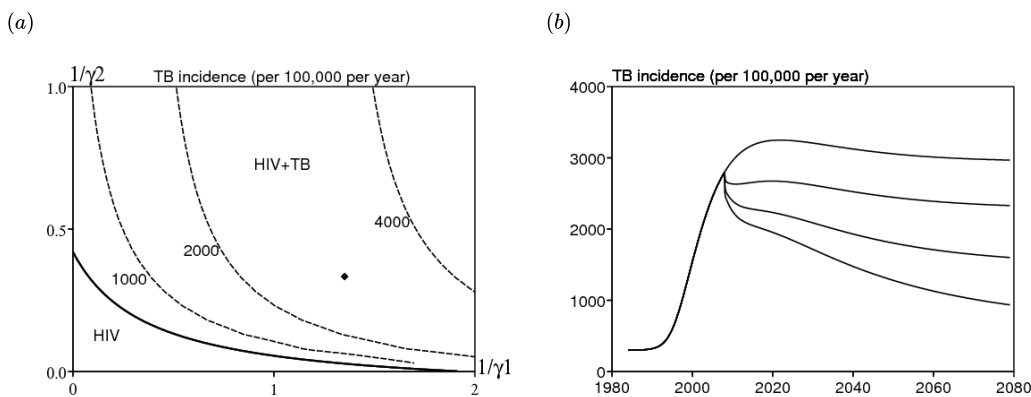


Рисунок 8. Увеличение частоты выявления туберкулеза: (а) Диаграмма бифуркации $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ и линии уровня заболеваемости туберкулезом. (б) Показатель заболеваемости туберкулезом как функция времени с внезапным увеличением частоты выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в 2008 году. Параметр γ_2 заменяется сверху вниз γ_2 , $2\gamma_2$, $4\gamma_2$ или $8\gamma_2$.

8.3 Профилактическое лечение изониазидом

Это лечение уменьшает

- a_1 применительно к ВИЧ-отрицательным людям
- a_2 применительно к людям с ВИЧ.

Эти параметры не являются частью формулы для R_0^{HIV} , Таким образом, ВИЧ все еще присутствует, и вопрос в том, можно ли остановить туберкулез в присутствии ВИЧ: порог определяется $r_0^{TB} = 1$, Соответствующая кривая находится внизу рисунка 9а в виде линии уровня 0. Линии уровня частоты уведомлений о ТБ на диаграмме (a_1, a_2) почти горизонтальны (рисунок 9а). Таким образом, профилактика для людей с ВИЧ оказывает гораздо большее влияние на частоту выявления туберкулеза, чем профилактика для людей с ВИЧ. Значения a_1 а также a_2 в Таблице 6 соответствуют черной точке на Рисунке 9а, около линии уровня 2000 для 100 000 в год.

Рисунок 9б показывает влияние внезапного снижения скорости прогрессирования a_2 для ВИЧ-положительных людей в связи с профилактическим лечением изониазидом. Это почти не влияет на кривую распространенности ВИЧ; поэтому мы не показываем это. Частота стационарных уведомлений о ТБ монотонно уменьшается при a_2 уменьшается.

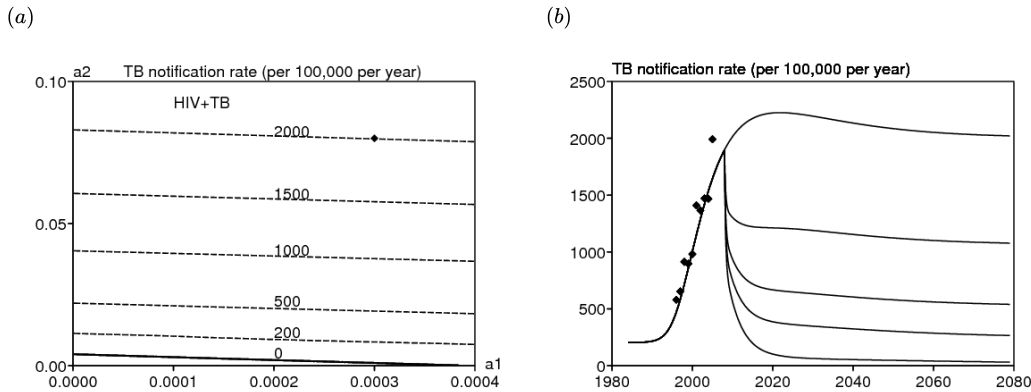


Рисунок 9. Профилактическое лечение изониазидом для людей с ВИЧ, которое уменьшается a_2 : (а) бифуркационная диаграмма в пространстве параметров (a_1, a_2) и линии уровня частоты уведомлений о ТБ в устойчивом состоянии. (б) Частота уведомления о туберкулезе как функция времени. Предположение: с 2008 г. a_2 становится сверху вниз $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ или 0

8.4 Антиретровирусные препараты

Сейчас мы рассматриваем возможное влияние антиретровирусного лечения, в частности, тройной терапии. Они снижают вирусную нагрузку и, следовательно, также параметр передачи d для ВИЧ. Но они также увеличивают продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, за счет снижения μ_2 а также m_2 (конечно не ниже естественной смертности μ_1), что увеличивает число людей, живущих с ВИЧ, и способствует передаче ВИЧ. Эти два эффекта находятся в оппозиции. Поэтому влияние на ВИЧ на уровне населения не является очевидным и зависит от амплитуды, с которой три параметра изменяются под действием антиретровирусных препаратов. Антиретровирусные препараты также снижают в среднем частоту развития активного туберкулеза у коинфицированных людей, но не в той же степени, что и у ВИЧ-негативных людей, инфицированных туберкулезом (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a и 2005b; Lawn and Wood, 2006b), и даже если болезнь "иммунного восстановления" может наоборот возрасти a_2 в течение первых месяцев антиретровирусной терапии (Lawn et al., 2008). Опять же, влияние антиретровирусных препаратов на туберкулез не является очевидным, поскольку люди, живущие с ВИЧ, получают антиретровирусные препараты дольше. Количественно исследования в Южной Африке (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) и Бразилии (Miranda et al., 2007) показали, что антиретровирусные препараты снижаются на 80% a_2 то есть они делят a_2 на 5. С $a_2 = 0,08$ в год без антиретровирусных препаратов, это дает $a_2 = 0,016$ в год с антиретровирусными препаратами. Это все еще в 50 раз больше, чем $a_1 = 0,0003$ в год для ВИЧ-отрицательных людей. В другом докладе (Lawn et al., 2006) упоминается риск в 5-10 раз выше после трехлетнего приема антиретровирусных препаратов по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми. Далее предполагается, что

- μ_2 делится на 2 под действием антиретровирусных препаратов, что дает $\mu_2 = 0,05$ в год вместо 0,1 в год, всегда выше естественной смертности $\mu_1 = 0,02$ в год; ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей, получающих антиретровирусные препараты, составляет 20 лет;
- m_2 делится на 2 под действием антиретровирусных препаратов: $m_2 = 0,8$ в год, в то время как $m_1 = 0,25$ в год.

Рассматривается несколько случаев для параметра передачи ВИЧ d (рис. 10), если предположить, что 100% людей с ВИЧ сразу же получают антиретровирусные препараты с 2008 года, независимо от количества CD4 (переменная, которая не включена в наша модель). Эта гипотеза, конечно, очень оптимистична и требует, чтобы все взрослое население трущоб было проверено на ВИЧ. Отметим также, что на практике и в более реалистичных моделях определенные факторы могут способствовать отсроченному запуску антиретровирусных препаратов (Lawn and Wood, 2007). С нашими значениями параметров мы обнаруживаем снижение частоты выявления туберкулеза даже в том случае, когда антиретровирусные препараты не влияют на параметр d . (Рисунок 10а, непрерывная кривая сверху). Этот случай может привести к увеличению распространенности ВИЧ (Рисунок 10б, непрерывная кривая сверху). Случаи, когда $d' = d/2$ а также $d' = d/4$ вероятно, более реалистичны, поскольку ожидается снижение передачи ВИЧ, если все будут знать свой ВИЧ-статус. В этих случаях и при условии, что другие значения параметров были выбраны правильно, распространенность ВИЧ уменьшается, когда $d' = d/4$ но не для $d' = d/2$ (Рисунок 10б, 2-я и 3-я сплошная кривая сверху). Таким образом, будущее распространенности ВИЧ неопределенно. Но со скоростью прогрессирования a_2 снижение на 80% и продолжительность жизни $1/\mu_2$ Если умножить на 2, то, по-видимому, антиретровирусные препараты значительно снизят частоту выявления туберкулеза, даже если уровень реактивации у ВИЧ-позитивных людей в несколько раз выше, чем у ВИЧ-негативных.

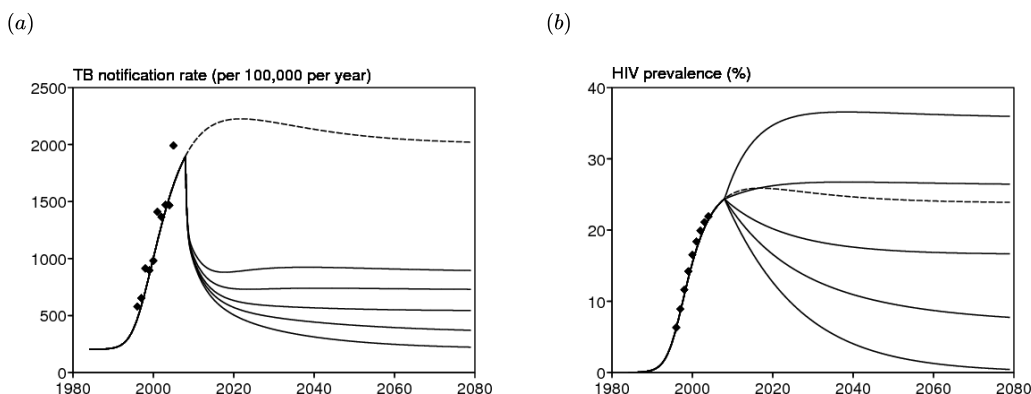


Рисунок 10. Антиретровирусные препараты. (а) Частота выявления туберкулеза как функция времени. (б) Распространенность ВИЧ как функция времени. Гипотеза: 100% людей, живущих с ВИЧ, получают антиретровирусные препараты с 2008 года. Параметр μ_2 заменяется $\mu_2/2$

, m_2 по $m_2/2$, a_2 по $a_2/5$ в то время как параметр d заменяется $d, d/2, d/4, d/8$ или 0 (сверху вниз). Пунктирная линия показывает случай без вмешательства.

С 2006 года антиретровирусные препараты становятся все более доступными в трущобах. Но еще слишком рано понимать, как они влияют на эпидемию ВИЧ и туберкулеза.

9. Вывод

Эта работа является первой попыткой смоделировать одновременные эпидемии ВИЧ и туберкулеза в трущобах возле Кейптауна в Южной Африке, для которых имеется много данных. Основная трудность связана с большим количеством параметров в модели, что затрудняет оценку и математический анализ. Мы убедились, что это число как можно меньше; Таким образом, было возможно провести относительно полное исследование модели только с ВИЧ или только с туберкулезом.

Мы показали, что докритическая бифуркация в нашей модели только с туберкулезом была невозможна с реалистичными значениями параметров, потому что *M. tuberculosis* дает определенную степень защиты от быстрого прогрессирования активного туберкулеза после повторного заражения ($q_1 \leq p_1$). Насколько нам известно, ни одна модель туберкулеза никогда не представляла докритическую бифуркацию с реалистичными значениями параметров, несмотря на то, что акцент был сделан на этой возможности в математических статьях по туберкулезу (Feng et al., 2000; Moghadas and Alexander, 2004; Shargomi et al., 2008). По этому вопросу мы согласны с (Lipsitch and Murray, 2003) и (Singer and Kirschner, 2004).

Что касается полной модели (1) - (6) как с ВИЧ, так и с туберкулезом, была изучена линейная стабильность эндемического равновесия с туберкулезом или ВИЧ. В случае $q_1 \leq p_1$ мы предположили, что не было докритической бифуркации для (1) - (6). Однако этот пункт еще предстоит проверить математически. Бифуркационные диаграммы были построены с линиями уровня распространенности ВИЧ и частоты выявления туберкулеза. Наиболее интересная диаграмма показана на рисунке 3. Она показывает, как при фиксированном значении скорости передачи туберкулеза частота уведомления о туберкулезе в стационарном состоянии может увеличиться с 200 до 2000 на 100 000 в год, когда распространенность ВИЧ увеличивается с 0 до примерно 25%.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) подчеркнули роль «порога реинфекции» в моделях туберкулеза без ВИЧ. В (Gomes et al., 2004, Figure 3) и (Gomes et al., 2007, Figure 2) этот порог был достигнут, когда приблизительно 1% населения имел активный туберкулез. В южноафриканских трущобах 12 / 762 ≈ 1,6% выборки населения имели невыявленный активный туберкулез в 2005 году. Это может свидетельствовать о том, что действительно существуют группы населения, которые находятся за пределами «порога реинфекции». Однако сомнительно, могут ли группы населения с эндемическим туберкулезом, но с низкой распространенностью ВИЧ, фактически достигать 1% распространенности активного туберкулеза. Другими словами,

Даже в группах с высокой распространенностью ВИЧ «порог реинфекции», похоже, не играет важной роли. Таблица 7 показывает, что процент повторного заражения ВИЧ и туберкулезом ниже, чем в случае одного туберкулеза.

Среди вмешательств, которые были изучены, большинство оказывают очевидное положительное влияние на ограничение эпидемий ВИЧ и туберкулеза: это касается использования презервативов, выявления туберкулеза и профилактического лечения. Ситуация с антиретровирусными препаратами более сложная. Однако, хотя будущее распространенности ВИЧ остается неопределенным, может показаться, что широко распространенный доступ к антиретровирусным препаратам приведет к значительному снижению частоты уведомлений о туберкулезе. Действительно, мы знаем из исследований в Южной Африке и Бразилии, что антиретровирусные препараты могут снизить скорость прогрессирования от латентного туберкулеза до активного туберкулеза примерно на 80%, или деление на 5. Если ВИЧ-положительные люди, получающие антиретровирусные препараты, живут примерно вдвое дольше, чем 10-летняя средняя выживаемость ВИЧ-положительных людей, не имеющих доступа к антиретровирусным препаратам, то ожидается, что заболеваемость туберкулезом увеличится на 2/5. Это снижение на 60%.

Этот простой аргумент может быть ложным, если антиретровирусные препараты увеличивают распространенность ВИЧ и косвенно заболеваемость туберкулезом. Наши численные результаты показывают, что это не так. Даже в худшем случае, когда распространенность ВИЧ увеличивается из-за введения антиретровирусных препаратов (сплошная линия сверху рисунка 10b), частота регистрации туберкулеза значительно снижается (сплошная линия сверху рисунка 10a).

Трудно сказать, применимы ли наблюдения, сделанные на этой модели с параметрами, адаптированными к этой южноафриканской трущобе, к менее плотным регионам с высокой распространенностью ВИЧ. Мы могли бы попытаться использовать ту же модель и адаптировать параметры к локальным данным. К сожалению, надежных данных о ВИЧ и туберкулезе недостаточно. Например, распространенность ВИЧ в Зимбабве, вероятно, оценивается не так регулярно, как можно предположить (Hughes et al., 2006, Рисунок 5) [J. Харгроув, личное общение.

Дополнительные доказательства

i_1^+ а также i_1^- два возможных сложных корня уравнения (13) вида

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

Нас интересуют только положительные корни, единственные, имеющие биологическое значение. Существование положительных корней зависит, в частности, от знаков коэффициентов (26). Мы должны выделить несколько случаев:

- Дело $k_1 > k_1^*$, Потому что $c_0 < 0$, у нас есть $i_1^+ \times i_1^- < 0$, Это происходит только если $i_1^+ > 0$ а также $i_1^- < 0$, Следовательно, существует только один положительный корень (13).
- Дело $0 < k_1 < k_1^*$ а также $0 < k_1 < \bar{k}_1(q_1)$, с

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

В этом случае мы имеем $c_1 > 0$, Итак, мы имеем $i_1^+ + i_1^- < 0$, Но $i_1^+ \times i_1^- > 0$, Так что этот случай происходит только в том случае, если i_1^+ а также i_1^- оба отрицательны или если i_1^+ а также i_1^- являются сопряженными комплексными числами, действительная часть которых отрицательна. Таким образом, нет положительного корня (13). Обратите внимание, что $\bar{k}_1(q_1) < k_1^*$ только тогда, когда $q_1 > q_1^*$ определение (17) q_1^* будучи выбранным именно для этой цели.

- Дело $0 < k_1 < k_1^*$ а также $k_1 > \bar{k}_1(q_1)$ (что подразумевает, что $q_1 > q_1^*$). Δ является дискриминантом (13). Подчеркните зависимость от параметра, написав $\Delta(k_1)$, С (13), $\Delta(k_1)$ является квадратичным полиномом в $1/k_1$ Итак, уравнение $\Delta(k_1) = 0$ имеет не более двух корней в линии $k_1 > 0$, У нас есть
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
 - $c_1 = 0$ если $k_1 = \bar{k}_1(q_1)$
 - $c_0 = 0$ если $k_1 = k_1^*$,

У нас есть $\Delta(\bar{k}_1(q_1)) < 0$ а также $\Delta(k_1^*) > 0$, Итак, уравнение $\Delta(k_1) = 0$ имеет хотя бы один корень в интервале $[\bar{k}_1(q_1), k_1^*]$, Уравнение не может иметь двух корней, потому что функция $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ должен изменить знак нечетное количество раз в этом интервале. Мы определяем $\hat{k}_1(q_1)$

Единственный корень. У нас тогда $\Delta(k_1) < 0$ если $\bar{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: в этом случае уравнение (13) не имеет решения среди действительных

чисел. В случае $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, у нас есть $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$, а также $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$. В этом случае уравнение (13) имеет два положительных решения.

Нам еще нужно проверить, что если (13) имеет положительный корень i_1^* тогда все составляющие триплета (S_1^*, E_1^*, I_1^*) данные (14) - (15) положительны. Для этого достаточно показать, что $s_1^* > 0$ а также $e_1^* > 0$. Но, сложив (8) и (9), находим $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Так что просто покажи $e_1^* > 0$ Это есть $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Сначала отметьте с помощью (27), что если (13) имеет положительный корень i_1^* тогда мы обязательно $k_1 > m_1$. Мы определяем $\chi(i_1)$ квадратный многочлен в левой части (13), так что $\chi(i_1^*) = 0$. Простые расчеты показывают

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

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

что подразумевает $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Это завершает доказательство.

В заключение приведем несколько замечаний по поводу понятия «порог реинфекции» (Breban and Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) для нашей модели в случае, когда $k_1 > k_1^*$. Это эквивалентно $R_0^{TB} > 1$ а также для $c_0 < 0$, Единственное положительное решение (26)

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

Рассмотрим особый случай, когда $4|c_0|/c_1^2$ маленький. Этот случай оказывается цифровым по всей области $k_1 > k_1^*$ на рисунке 4 за исключением узкой полосы вдоль кривой $c_1 = 0$, чье уравнение можно записать

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

Затем мы можем показать, что

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

Приближение для $c_1 > 0$ это пренебречь квадратичным членом в уравнении (26), а приближение для $c_1 < 0$ равносильно пренебрежению постоянным членом. Обратите внимание, что с $4|c_0|/c_1^2$ предполагалось, что это маленькое выражение $-c_0/c_1$ намного меньше чем $-c_1$. Таким образом, распространенность туберкулеза высока, когда $q_1 > Q_1(k_1)$ и намного меньше, когда $q_1 < Q_1(k_1)$. Но, как указывало (Breban and Blower, 2005; Gomes et al., 2005) для немного другой модели, «порог повторного заражения», который мы только что получили, не очень хорошо определен математически (Подобная ситуация возникает, например, когда в физике определяется ширина «пограничного слоя».

Спасибо

Эта работа была выполнена частично, когда NB посещал SACEMA в Стелленбосе. Резюме было представлено на 38-й конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и респираторными заболеваниями в Кейптауне с 8 по 12 ноября 2007 г. Мы благодарим С.М. Могадаса за отправку его статей. Р. Оуфки и С. Преториус внесли одинаковый вклад в эту работу

Библиографические ссылки

- 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., Veeken, 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 coinfecting populations, *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 Zambia, *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. F.: 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 contemporary sub-Saharan Africa, *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 among women inmates. *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., Friedland, G.H.: A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P.A., Sckell, B.M., Alcabas, 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., Auvert, B.: 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., McIntyre, J., Bekker, L.-G.: Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence: implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)