

# Исследование динамической модели эпидемии туберкулеза

Е.А. Тропкина<sup>а</sup>, Е.А. Щепакина<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва, 443086, Московское шоссе, 34, Самара, Россия

## Аннотация

В работе проведен детальный анализ динамической модели эпидемии туберкулеза. Показано, что динамическая модель содержит несколько временных масштабов и может быть записана в сингулярно возмущенной форме. Методом интегральных многообразий обоснована и проведена редукция моделирующей системы, исследована система на интегральном многообразии медленных движений. Определены условия стабилизации эпидемиологических состояний на основе подбора необходимого лечения и профилактических мер.

*Ключевые слова:* сингулярные возмущения; интегральное многообразие; редукция; устойчивость; эпидемиология

## 1. Введение

Общеизвестно, что туберкулез является смертельно опасным заболеванием, борьба с которым считается актуальной и на сегодняшний день. В 1882 году Роберт Кох наряду с открытием туберкулезной палочки установил, что это заболевание передается аэрогенным путем [1]. Следовательно, люди, имеющие частые контакты с людьми, имеющими активную форму туберкулеза (инфекционную стадию заболевания), имеют гораздо более высокий риск инфицирования. Большинство инфицированных остаются латентными носителями в течение всей своей жизни. Средняя продолжительность латентного периода (периода скрытой инфекции) колеблется от нескольких месяцев до десятков лет. Тем не менее, риск прогрессирования к активной форме туберкулеза резко возрастает в присутствии сопутствующих инфекций, которые ослабляют иммунную систему. При отсутствии лечения туберкулеза органов дыхания смертность составляет около 50%.

В настоящее время из-за туберкулеза в мире умирает около 3 миллионов человек ежегодно [2]. Но в большинстве случаев туберкулез излечим. Существующие на данный момент методы лечения этой болезни требуют продолжительных курсов лечения (от полугода до нескольких лет), нарушение условий которых зачастую приводит к возвращению болезни и развитию лекарственной устойчивости.

Лечение случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно более опасно для больного, менее успешно и более затратно, чем лечение заболевания, вызванного обычными штаммами возбудителя. Все это ставит перед нами задачи по организации мероприятий по выявлению и лечению больных туберкулезом, а также по своевременному и эффективному их лечению.

Одним из наиболее эффективных методов решения таких задач является построение и исследование математической модели, описывающей процессы распространения инфекции в популяции, развития заболевания и воздействие противотуберкулезных мероприятий, на основании которого разрабатываются эффективные меры борьбы с этим опасным явлением.

В настоящей работе проведен детальный анализ динамической модели эпидемии туберкулеза, построенной на кластерном подходе. Наличие нескольких временных масштабов дало возможность применить геометрическую теорию сингулярных возмущений для ее качественного исследования. Такой подход позволил определить условия стабилизации эпидемиологических состояний на основе подбора необходимого лечения и профилактических мер.

## 2. Кластерная модель эпидемии туберкулеза

Микобактерии капли туберкулеза попадают в воздух при кашле или чихании инфицированных лиц. Туберкулезная палочка, распространяясь такими каплями, живет в воздухе в течение короткого периода времени (около двух часов) и, следовательно, считается, что случайные контакты с лицами с активной формой туберкулеза (инфицированными особями) редко приводят к распространению этого заболевания, и что большинство вторичных случаев заражения являются результатом длительных и близких контактов с первичными носителями инфекции. Латентно инфицированные лица становятся заразными после некоторого, обычно длительного, временного периода. Этот период перехода в активную форму заражения называется латентным. Латентные периоды варьируются от нескольких месяцев до десятков лет. У большинства инфицированных лиц никогда не происходит переход к активной форме туберкулеза. С другой стороны, средняя протяженность периода инфекции является относительно короткой (несколько месяцев). В странах с доступным лечением этот показатель уменьшается.

Общепринятая схема анализа распространения эпидемии туберкулеза опирается на разделение населения на определенные классы. Рассмотрим базовую математическую модель распространения туберкулеза [1]:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu \cdot S + \beta_1 \cdot S \cdot \frac{I}{N}, \\ \frac{dE}{dt} = \beta_1 \cdot S \cdot \frac{I}{N} - (\mu + k + r_1) \cdot E + \beta_2 \cdot E \cdot \frac{I}{N} + \beta_3 \cdot R \cdot \frac{I}{N}, \\ \frac{dI}{dt} = k \cdot E + \beta_2 \cdot E \cdot \frac{I}{N} - (\mu + d + r_2) \cdot I, \\ \frac{dR}{dt} = r_2 \cdot I + r_1 \cdot E - \mu \cdot R - \beta_3 \cdot R \cdot \frac{I}{N}. \end{cases} \quad (1)$$

Модель (1) предполагает, что все население делится на четыре класса:  $S$  – неинфицированные, но восприимчивые к инфекции индивиды, т. е. те, в чей организм еще не проникли возбудители туберкулеза;  $E$  – носители латентной инфекции, т. е. индивиды, в чьем организме присутствуют возбудители туберкулеза, находящиеся в равновесии с иммунной системой, такие индивиды характеризуются отсутствием каких-либо внешних проявлений болезни;  $I$  – инфицированные, т. е. индивиды с клиническими проявлениями туберкулеза, вызванными достаточно обширными повреждениями тканей в результате активной деятельности микобактерий в их организмах;  $R$  – излечившиеся, т. е. индивиды, прошедшие курс лечения и восстановившиеся после заболевания. Здесь также учитывается приток молодежи в модельную популяцию  $\Lambda$ . Параметры  $\beta_1, \beta_2, \beta_3$  – коэффициенты передачи туберкулезной инфекции для соответствующих классов;  $\mu$  – коэффициент естественной смертности;  $k$  – коэффициент скорости развития болезни;  $d$  – коэффициент смертности от туберкулеза;  $r_1, r_2$  – показатели излечения для латентного класса и инфекционного класса, соответственно; число  $N = S + E + I + R$  представляет общую численность населения. Смешивание классов в модели (1) является однородным, то есть, нет предполагаемых различий между людьми, в то время как передача болезни зависит от скорости инфицирования.

Основное репродуктивное число, одна из самых важных характеристик в математической биологии, определяется как среднее число вторичных случаев, продуцируемое типичными инфицированными индивидами, в основном в восприимчивой популяции, имеет вид:

$$\mathfrak{R}_0^{HM} = \frac{\beta_1}{(\mu + d + r_2)} \cdot \frac{k}{(k + \mu + r_1)} = Q_0 \cdot \frac{k}{(k + \mu + r_1)},$$

$$Q_0 = \frac{\beta_1}{\gamma}, \quad \gamma = \mu + d + r_2,$$

где  $Q_0$  представляет собой число вторичных латентно инфицированных, полученных с помощью обычного инфицированного индивидуума в течение среднего инфекционного периода  $1/\gamma$ , в то время как  $f = k / (k + \mu + r_1)$  показывает вероятность выживания при переходе от скрытой к активной инфекционной стадии.

Предполагается, что только физические лица, которые имеют частые и длительные взаимодействия с инфицированными людьми имеют высокий риск заражения туберкулезом. Новые инфицированные особи активируют кластеры (группы лиц, которые приходят в регулярные и тесные контакты с людьми в активной форме туберкулеза), повышая риск заражения туберкулезом у восприимчивых особей кластера.

Произведем ряд замен. Средний размер кластера зададим константой  $n$ , риск заражения туберкулезом в кластере будет определяться параметром  $\beta$ . Численность населения неинфицированных людей в кластере зададим как  $N_1(t) = n \cdot I(t)$ , где  $N_1$  включает в себя две субпопуляции: восприимчивые  $S_1$  и латентно инфицированные  $E_1$ , то есть

$$N_1(t) = n \cdot I(t) = S_1(t) + E_1(t).$$

Популяцию лиц, не принадлежащих к кластеру в момент  $t$  будем обозначать как  $N_2$ . Эта популяция состоит только из чувствительных и латентно инфицированных лиц, обозначающихся через  $S_2$  и  $E_2$ , соответственно. Субпопуляции переболевших лиц не входит в эту модель для упрощения исследования.

Предположим также, что  $n \cdot k \cdot E_2 (S_2 / N_2)$  особей переходят в класс  $S_1$  за единицу времени, в то время как  $n \cdot k \cdot E_2 (E_2 / N_2)$  особей переходят в  $E_1$  класс за единицу время. Кроме того, поскольку инфицированные особи излечиваются или умирают (со скоростью  $\gamma \cdot I$ ), то скорость, с которой кластеры становятся неактивными (или умирают) является  $\gamma \cdot I$ . Считаем, что  $n \cdot \gamma \cdot I \cdot S_1 / N$  особей возвращается в класс  $S_2$  и  $n \cdot \gamma \cdot I \cdot E_1 / N$  возвращается в класс  $E_2$  за единицу времени, соответственно. Предполагая низкий уровень распространения особей с активной формой туберкулеза, будем считать, что  $N_1 \ll N_2$  в результате чего можно пренебречь рождаемостью в популяции  $N_1$ .

Приведенные выше предположения приводят к следующей базовой модели кластера:

$$\begin{cases} \frac{dS_1}{dt} = -(\beta + \gamma) \cdot S_1 + \frac{S_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dE_1}{dt} = \beta \cdot S_1 - \gamma \cdot E_1 + \frac{E_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dI}{dt} = k \cdot E_2 - \gamma \cdot I, \\ \frac{dS_2}{dt} = \Lambda - \mu \cdot S_2 + \gamma \cdot S_1 - \frac{S_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dE_2}{dt} = \gamma \cdot E_1 - (\mu + k) \cdot E_2 - \frac{E_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \end{cases} \quad (2)$$

где  $\Lambda$  – приток молодежи в модельную популяцию,  $\beta$  – коэффициент передачи туберкулезной инфекции,  $\mu$  – коэффициент естественной смертности,  $k$  – коэффициент скорости развития болезни,  $n$  – средний размер обобщенных домохозяйств,  $1/\gamma$  – средний инфекционный период.

Основное репродуктивное число для вышеуказанной модели (2) имеет вид:

$$\mathfrak{R}_0^c = \frac{\beta \cdot n}{(\beta + \gamma)} \cdot \frac{k}{(\mu + k)} = Q_0 \cdot f.$$

Следовательно, ожидаемое число инфекций, производимое одним инфицированным индивидом в его кластере будем считать  $Q_0 = \beta \cdot n / (\beta + \gamma)$ . Среди инфицированных лиц только часть  $f = k / (\mu + k)$  выживет в латентный период.

### 3. Построение безразмерной динамической модели

Болезнь и динамика популяций имеют характерные временные масштабы. Динамика гриппа у людей является «супер быстрой» на индивидуальном и общественном уровнях по сравнению с динамикой носителей инфекции (людьми). Это так, потому что средняя продолжительность жизни инфицированного человека приблизительно в 4000-8000 раз больше средней продолжительности инфекции гриппа и, следовательно, наибольшие вспышки гриппа происходят в местных общинах, прежде чем может наблюдаться какое-либо существенное демографическое изменение (несколько месяцев). Следовательно, при изучении динамики эпидемии гриппа часто используются два характерных временных масштаба: временной масштаб заболевания и продолжительность жизни носителя инфекции [3-5].

Туберкулез обычно описывается как медленное заболевание из-за его длительного и варьирующегося распределения латентного периода и вследствие короткого и относительно узкого распределения его инфекционного периода [1]. Большинство латентно инфицированных туберкулезом не становятся активно инфицированными, т. е. не происходит перехода латентной формы к активной. Некоторые становятся активно инфицированными в течение пятилетнего периода, в то время как другие – только после более длительного периода времени (возможно, десятилетия). С другой стороны, инфицированные особи остаются таковыми в течение относительно коротких периодов времени, частично из-за использования антибиотиков (в среднем шесть месяцев). Так как вторичные инфекции образуются от инфицированных лиц, то особи с активной формой туберкулеза имеют относительно небольшой период для возможного заражения других людей. Следовательно, инфицирование туберкулезно-восприимчивых лиц происходит в том же временном масштабе, что и оздоровление лиц с активной формой туберкулеза. Заболевание прогрессирует, двигаясь от скрытой стадии к активной. Это происходит в масштабе времени, который имеет тот же порядок, что и средняя продолжительность жизни носителя инфекции (человека).

Туберкулез может быть приобретен случайным образом (индивидуальный уровень), то есть в результате случайных контактов, или через членов эпидемиологически активного кластера, который включает в себя хотя бы одного активно инфицированного человека. Выбор этих уровней распространения не является случайным, он связан с наблюдаемыми статистическими данными распространением туберкулеза.

Так как в исходной системе нет четкого разделения на быстрые и медленные переменные, но скорости процессов имеют разные порядки, необходимо привести систему (2) к безразмерному виду. Для этого введем следующие безразмерные переменные и параметры:

$$\begin{aligned} \tau = k \cdot t, \quad dt = \frac{d\tau}{k}, \quad x_1 = \frac{S_2}{\Omega}, \quad x_2 = \frac{E_2}{\Omega}, \quad y_1 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{S_1}{\Omega}, \\ y_2 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{E_1}{\Omega}, \quad y_3 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{I}{\Omega}, \quad \varepsilon = \frac{k}{\beta + \gamma}, \quad m = \frac{\beta}{\beta + \gamma}, \quad B = \frac{\mu}{k}, \end{aligned}$$

где  $\varepsilon$  – малый параметр. В новых переменных система имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) + (1 - m) \cdot y_1 - n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = (1 - m) \cdot y_2 - (1 + B) \cdot x_2 - n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_1}{d\tau} = -y_1 + n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_2}{d\tau} = m \cdot y_1 - (1 - m) \cdot y_2 + n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_3}{d\tau} = x_2 - (1 - m) \cdot y_3, \end{cases} \quad (3)$$

где  $y_1$ ,  $y_2$  и  $y_3$  – быстрые переменные, а  $x_1$  и  $x_2$  – медленные переменные. Таким образом,  $x_1$  соответствует популяции чувствительных лиц, не принадлежащих к кластеру,  $x_2$  – популяции латентно инфицированных лиц, не принадлежащих к кластеру,  $y_1$  отражает популяцию восприимчивых людей в кластере,  $y_2$  – популяцию латентно инфицированных, а  $y_3$  – популяцию инфицированных лиц, принадлежащих кластеру.

#### 4. Редукция модели

Вырожденная система [6-8] для системы (3) имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) + (1 - m) \cdot y_1 - n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = (1 - m) \cdot y_2 - (1 + B) \cdot x_2 - n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = -y_1 + n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = m \cdot y_1 - (1 - m) \cdot y_2 + n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = x_2 - (1 - m) \cdot y_3. \end{cases} \quad (4)$$

Три последних уравнения этой системы определяют нулевое приближение медленного многообразия (медленную поверхность) системы (3). Эти уравнения разрешимы относительно  $y_1$ ,  $y_2$  и  $y_3$ :

$$\begin{aligned} y_1(t) &= n \cdot \frac{x(t)_1 \cdot x_2(t)}{x_1(t) + x_2(t)}, \\ y_2(t) &= n \cdot \frac{x_2(t)}{x_1(t) + x_2(t)} \cdot \frac{Q_0 \cdot x_1(t) + n \cdot x_2(t)}{1 - m}, \\ y_3(t) &= \frac{x_2(t)}{(1 - m)}. \end{aligned} \quad (5)$$

Так как матрица Якоби

$$D = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial y_1} & \frac{\partial g_1}{\partial y_2} & \frac{\partial g_1}{\partial y_3} \\ \frac{\partial g_2}{\partial y_1} & \frac{\partial g_2}{\partial y_2} & \frac{\partial g_2}{\partial y_3} \\ \frac{\partial g_3}{\partial y_1} & \frac{\partial g_3}{\partial y_2} & \frac{\partial g_3}{\partial y_3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ m & -(1 - m) & 0 \\ 0 & 0 & -(1 - m) \end{pmatrix}$$

быстрой подсистемы системы (3) имеет отрицательные собственные числа  $\lambda_1 = -1$ ,  $\lambda_{2,3} = -1 + m$ , то медленная поверхность (5) является устойчивой [6-8], а, следовательно, мы можем перейти к редуцированной системе – к

проекции исходной системы (3) на медленную поверхность (5) с сохранением основных качественных особенностей динамики полной системы (см., например, [9, 10]). Упрощенная система имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) - Q_0 \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = Q_0 \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2} - (1 + B) \cdot x_2, \end{cases} \quad (6)$$

где  $Q_0 = n \cdot m = \beta \cdot n / (\beta + \gamma)$  – число вторичных инфекций, производимое одним инфицированным индивидом в популяции, где каждый восприимчив.

Система (6) является однородной смешанной моделью, у которой параметр распространения инфекции является функцией параметров  $Q_0 = \beta \cdot n / (\beta + \gamma)$ . Напомним, что основное репродуктивное число определяется, как  $\mathfrak{R}_0^c = Q_0 \cdot k / (\mu + k)$ . Несложно видеть, что  $\mathfrak{R}_0^c$  является пороговым параметром для динамической модели (6).

## 5. Исследование редуцированной модели

Система (6) имеет два положения равновесия  $P_1$  и  $P_2$ :

$$P_1(1, 0), \quad P_2\left(\frac{B}{Q_0 - 1}, -\frac{B - B^2 + BQ_0}{(1 + B)(Q_0 - 1)}\right).$$

Наша задача состоит в том, чтобы найти такие условия на параметры системы, отражающие методы лечения и профилактические мероприятия, при которых популяции инфицированных и латентно инфицированных стабилизируются на минимальном значении. С математической точки зрения это означает, что особые точки исследуемой модели должны быть устойчивыми, причем их координаты  $x_1, x_2$  должны быть как можно меньше.

Следует отметить, что координаты точки  $P_1$  отвечают следующей ситуации в реальной жизни: все лица чувствительны к туберкулезу, но не инфицированы (ни в активной, ни в латентной форме). Другими словами, это наиболее благоприятная ситуация с точки зрения эпидемиологии. Поэтому, если эта точка будет глобально асимптотически устойчива, то это будет самый благоприятный исход.

Матрица Якоби системы (6)

$$J = \begin{pmatrix} -B - Q_0 \cdot \frac{x_2^2}{(x_1 + x_2)^2} & -Q_0 \cdot \frac{x_1^2}{(x_1 + x_2)^2} \\ Q_0 \cdot \frac{x_2^2}{(x_1 + x_2)^2} & -(1 + B) + Q_0 \cdot \frac{x_1^2}{(x_1 + x_2)^2} \end{pmatrix} \quad (7)$$

в точке  $P_1(1, 0)$  имеет вид:

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -B & -Q_0 \\ 0 & -(1 + B) + Q_0 \end{pmatrix}.$$

Ее собственные числа -  $\lambda_1 = -B, \lambda_2 = -1 - B + Q_0$ . Таким образом, для асимптотической устойчивости точки  $P_1$  необходимым и достаточным является выполнение условия  $Q_0 < 1 + B$ . Это условие может быть записано через основное репродуктивное число:

$$\mathfrak{R}_0^c \leq 1. \quad (8)$$

Матрица Якоби (7) в точке равновесия  $P_2$  имеет вид

$$J_{P_2} = \begin{pmatrix} -\frac{B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2}{Q_0} & -\frac{(1 + B)^2}{Q_0} \\ \frac{(1 + B - Q_0)^2}{Q_0} & \frac{(1 + B)(1 + B - Q_0)}{Q_0} \end{pmatrix}.$$

Для асимптотической устойчивости состояния равновесия  $P_2$  необходимо и достаточно, чтобы след этой матрицы был отрицательным, а определитель – положительным, т. е.:

$$\begin{cases} B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2 + (1 + B)(Q_0 - 1 - B) > 0, \\ (B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2)(1 + B)(Q_0 - 1 - B) + (1 + B)^2(Q_0 - 1 - B)^2 > 0 \end{cases}$$

После ряда преобразований, с учетом выражения для основного репродуктивного числа, отсюда и условия (8) получаем следующее утверждение.

**Теорема.** Если основное репродуктивное число  $\mathfrak{R}_0^c \leq 1$ , то безрецидивная особая точка  $P_1(1, 0)$  (т. е. точка определяющая отсутствие инфекции в рассматриваемой популяции) является глобально асимптотически устойчивой. Если  $\mathfrak{R}_0^c > 1$ , то точка  $P_1(1, 0)$  неустойчива и особая точка

$$P_2 \left( \frac{B}{Q_0 - 1}, -\frac{B - B^2 + BQ_0}{(1 + B)(Q_0 - 1)} \right)$$

глобально асимптотически устойчива.

Хотя особая точка  $P_2$  соответствует ситуации, когда в популяции есть инфицированные особи, но для типичных значений параметров количество латентно инфицированных особей по отношению к количеству восприимчивых незначительно, поэтому ситуация, когда эта точка асимптотически устойчива, не так плоха с точки зрения реальной ситуации. Другими словами, латентно инфицированные будут, но их будет не так много, т. е. эпидемический порог не будет достигнут.

## 6. Проверка корректности редукции модели

При помощи интегрированных сред Wolfram Mathematica 10.3 и NetBeans 8.0.1 на языке Java были построены решения исходной и редуцированной (проекции исходной системы на медленное интегральное многообразие) систем. На рис. 1-4 показаны полученные графики для моделей (3) и (6) с параметрами:

$$\mu = 1/60, \beta = 2, \Lambda = \mu \times 10^5, n = 20, \gamma = 1.$$

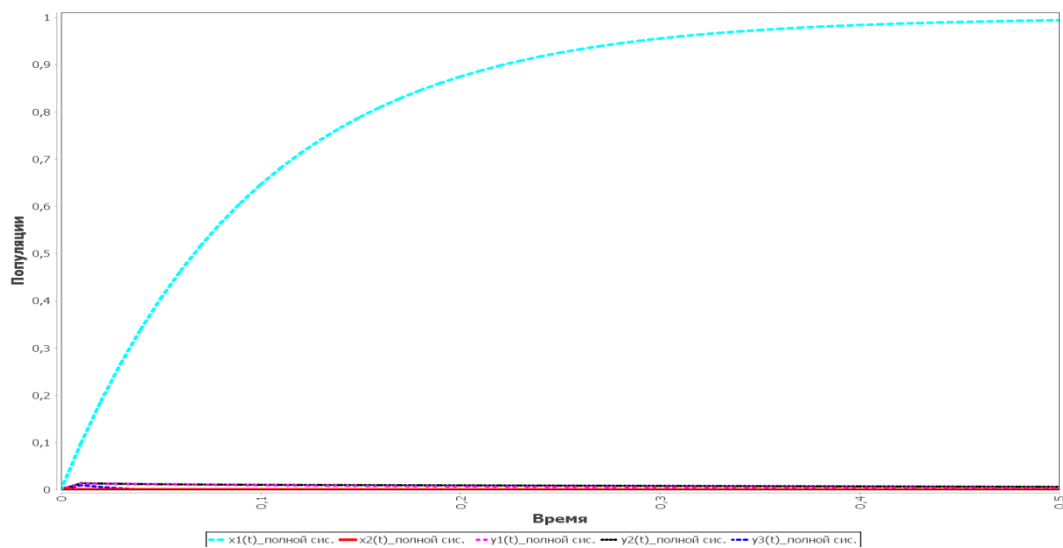


Рис. 1. Решения системы (3) при  $\varepsilon=0,00053$ .

С помощью программы, написанной на языке Java в среде NetBeans 8.0.1, были определены погрешности отклонения графиков решений полной и редуцированной систем. Для рассмотренных трех случаев погрешности между графиками решений полной и редуцированной систем составляют 0,00010, 0,00012 и 0,00015, соответственно. На рис. 5 приводятся решения  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  одновременно и для исходной, и для редуцированной систем для  $\varepsilon=0,00053$ . Рисунок наглядно демонстрирует практически полное совпадение графиков решений, что подтверждает корректность выполненной редукции. Таким образом, выводы, сделанные о качественном поведении решений редуцированной системы, могут быть перенесены на исходную модель (3).

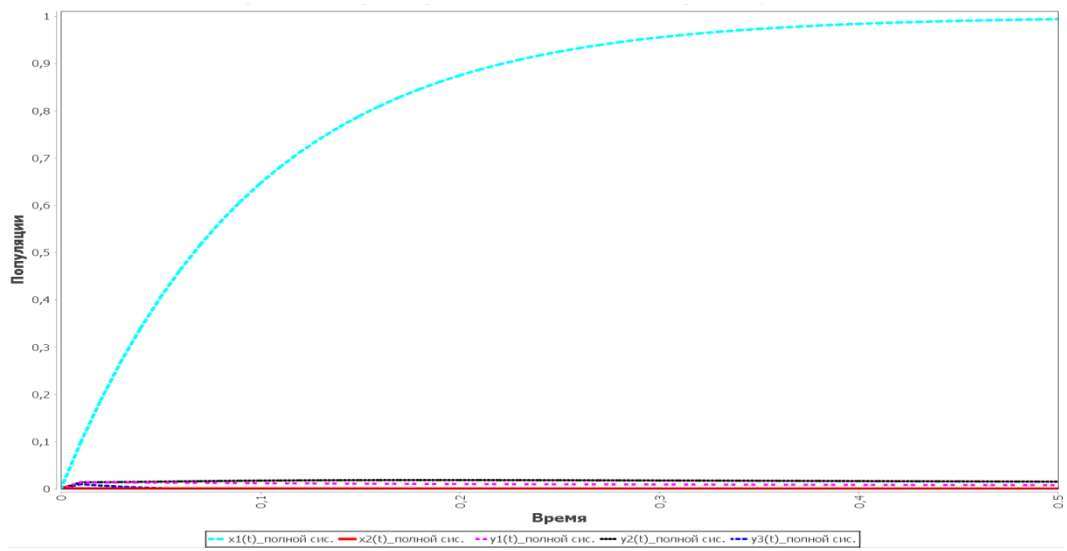


Рис. 2. Решения системы (3) при  $\epsilon=0,00204$ .

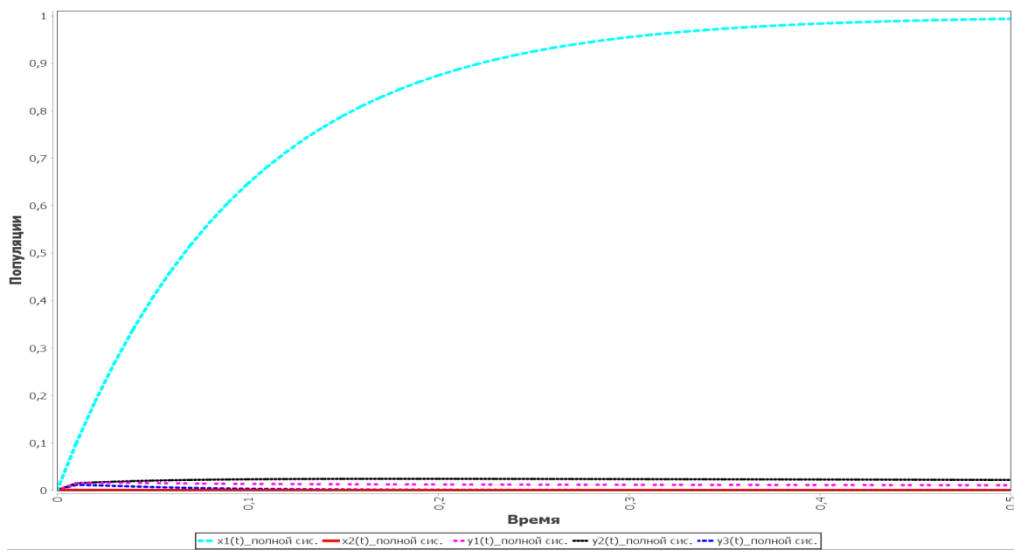


Рис. 3. Решения системы (3) при  $\epsilon=0,00476$ .

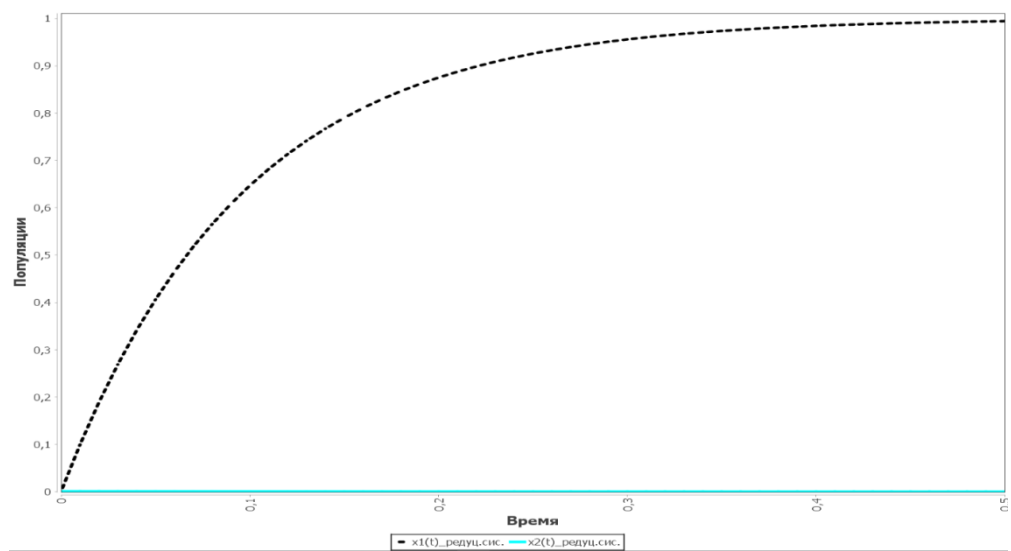


Рис. 4. Решения системы (6).

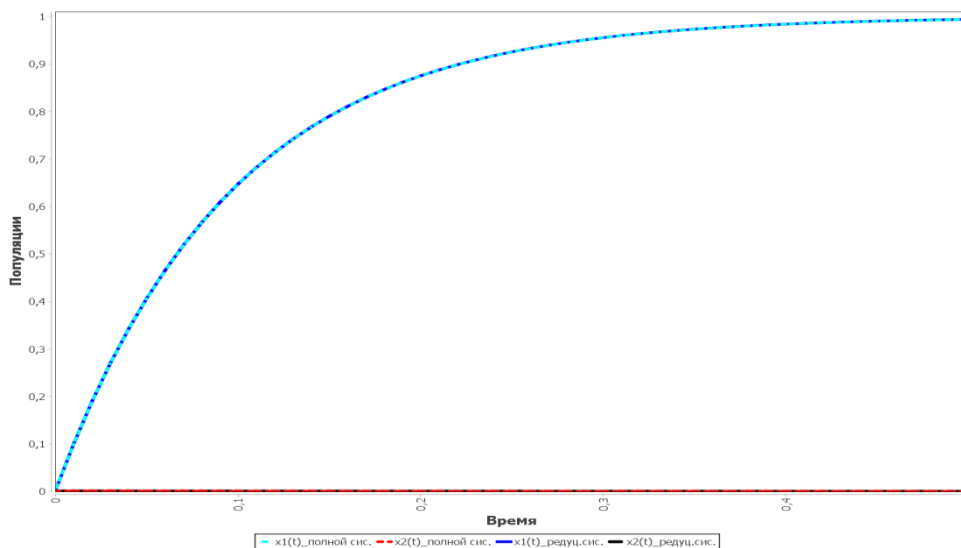


Рис. 5. Решения  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  систем (3) и (6)  $\varepsilon=0,00053$ .

## 7. Заключение

В настоящей работе методами качественного анализа была исследована математическая модель эпидемии туберкулеза. Было показано, что модель содержит несколько временных масштабов, поэтому она может быть представлена в виде сингулярно возмущенной системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Была проведена редукция системы, в результате которой вместо исходной системы из пяти дифференциальных уравнений была исследована ее проекция на медленное интегральное многообразие. Следует отметить, что в силу устойчивости медленного интегрального многообразия редукция осуществлена корректно, и редуцированная система из двух дифференциальных уравнений сохраняет основные качественные свойства исходной модели. Были определены условия, при которых в системе есть глобальная асимптотическая устойчивость положения равновесия. Существование этого положения равновесия означает, что при подходящем подборе лечения и профилактических мер можно полностью подавить распространение эпидемии туберкулеза.

## Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 16-41-630529 и Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы повышения конкурентоспособности Самарского университета (2013–2020).

## Литература

- [1] Song, B. Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts/ B. Song, C. Castillo-Chavez, J.P. Aparicio // *Mathematical Biosciences*. – 2002. – Vol. 180. – P.187-205.
- [2] Castillo-Chavez, C. Dynamical models of tuberculosis and their applications / C. Castillo-Chavez, B. Song // *Mathematical biosciences and engineering*. – 2004. – P. 361-404.
- [3] Авилов, К.К. Математическое моделирование заболеваемости туберкулезом органов дыхания на территории России и оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий: дисс. канд. ф.-м. наук / К.К. Авилов.– Москва, 2007.– 154 с.
- [4] Авилов, К.К. Математические модели распространения и контроля туберкулеза / К.К. Авилов, А.А. Романюха // *Матем. биология и биоинформатика*. – 2007. – Вып. 2. – С. 188-318.
- [5] Братусь, А.С. Динамические системы и модели биологии / А.С. Братусь, А.С. Новожилов, А.П. Платонов. – Москва: Физматлит, 2010. – 400 с.
- [6] Щепакина, Е.А. Интегральные поверхности со сменой устойчивости и траектории-утки / Е.А. Щепакина Е.А., В.А. Соболев // *Известия РАЕН. Математика. Математическое моделирование. Информатика и управление*. – 1997. – Т. 1, № 3. – С. 151– 175.
- [7] Соболев, В.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике/ В.А. Соболев, Е.А. Щепакина. – Москва: Физматлит, 2010. – 319 с.
- [8] Shchepakina, E. Singular Perturbations: Introduction to System Order Reduction Methods with Applications / E. Shchepakina, V. Sobolev, M.P. Mortell. – In: Springer Lecture Notes in Mathematics, Vol. 2114. – Cham: Springer International Publishing, 2014. – 212+XIII p.
- [9] Strygin, V.V. Effect of geometric and kinetic parameters and energy dissipation on orientation stability of dual-spin satellites / V.V. Strygin, V.A. Sobolev // *Cosmic Research*. – 1976. – Vol. 14, No. 3. – P. 331–335.
- [10] Sazhin, S.S. Order reduction of a non-Lipschitzian model of monodisperse spray ignition / S.S. Sazhin, E. Shchepakina, and V. Sobolev // *Mathematical and Computer Modelling*. – 2010. – Vol. 52, No 3-4. – P. 529–537.