

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЛЕПРЫ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МОДЕЛИ

Янчевская Е. Ю. ORCID ID 0000-0002-3741-4528,
Сердюков А. Г. ORCID ID 0000-0001-8304-0048,
Воронина Л. П. ORCID ID 0000-0002-2395-745X

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань,
Российская Федерация, e-mail: apteca-111a@mail.ru*

Лепра (болезнь Хансена) сохраняет значимость как проблема общественного здравоохранения: ежегодно в мире регистрируется около 200 000 новых случаев, а цели ВОЗ по элиминации к 2030 году требуют надёжного инструментария для прогнозирования и оценки вмешательств. Цель - систематически проанализировать методологические подходы к математическому моделированию в эпидемиологии лепры и обосновать алгоритм выбора оптимальной модели в зависимости от исследовательского вопроса и доступных данных. Проведён анализ литературы в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science за 1970–2024 гг.; в список литературы включено 32 источника. В мировой практике применяются три класса моделей: детерминированные компартментные (SIR, SEIR, SIMLEP, SIMCOLEP), стохастические индивидуально ориентированные и модели временных рядов (ARIMA/SARIMA). Компартментные и стохастические модели наиболее целесообразны для оценки R_0 и долгосрочного сценарного анализа; SARIMA показала применимость в отдельных исследованиях краткосрочного прогнозирования по данным надзора. Выявлены ключевые методологические проблемы: занижение регистрации случаев, параметрическая неопределённость, роль зоонозного резервуара и пространственная гетерогенность заболеваемости. Обоснованы минимальные структурные требования к адекватной модели лепры и предложен пятишаговый алгоритм выбора типа модели. Выбор модели должен определяться исследовательским вопросом, горизонтом прогноза и качеством данных; стандартизация подходов к отчётности о моделях является необходимым условием для трансляции результатов в политику здравоохранения.

Ключевые слова: лепра, болезнь Хансена, математическое моделирование, компартментные модели, ARIMA, SARIMA, анализ временных рядов, базовое репродуктивное число, эпидемиологический надзор, элиминация.

MATHEMATICAL MODELING IN LEPROSY EPIDEMIOLOGY: METHODOLOGICAL APPROACHES AND JUSTIFICATION FOR MODEL SELECTION

Yanchevskaya E. Y. ORCID ID 0000-0002-3741-4528,
Serdyukov A. G. ORCID ID 0000-0001-8304-0048,
Voronina L. P. ORCID ID 0000-0002-2395-745X

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the
Russian Ministry of Health, Astrakhan, Russian Federation, e-mail: apteca-111a@mail.ru*

Leprosy (Hansen's disease) remains a significant public health problem: approximately 200,000 new cases are registered worldwide annually, and the WHO elimination goals for 2030 require reliable tools for forecasting and intervention assessment. Aim - to systematically analyze methodological approaches to mathematical modeling in leprosy epidemiology and justify a decision-making algorithm for optimal model selection depending on the research question and available data. A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases for the period 1970–2024; 32 sources were included in the reference list. Three classes of models are used in global practice: deterministic compartmental models (SIR, SEIR, SIMLEP, SIMCOLEP), stochastic individual-based simulations, and time series models (ARIMA/SARIMA). Compartmental and stochastic models are most appropriate for estimating R_0 and long-term scenario analysis; SARIMA has demonstrated applicability in selected short-term forecasting studies based on surveillance data. Key methodological challenges were identified: underreporting of cases, parametric uncertainty, the role of the zoonotic reservoir, and spatial heterogeneity of incidence. Minimum structural requirements for an adequate leprosy model are substantiated, and a five-step model selection algorithm is proposed. Model choice should be

determined by the research question, forecast horizon, and data quality; standardization of modeling and reporting approaches is a necessary condition for translating results into public health policy.

Keywords: leprosy, Hansen's disease, mathematical modeling, compartmental models, ARIMA, SARIMA, time series analysis, basic reproduction number, epidemiological surveillance, elimination.

Введение

Лепра (болезнь Хансена) на протяжении тысячелетий остаётся одним из наиболее социально стигматизированных инфекционных заболеваний человека. Несмотря на то что внедрение многокомпонентной лекарственной терапии (МДТ) в 1980-х годах позволило сократить глобальную распространённость более чем на 99%, болезнь по-прежнему не устранена как проблема общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 200 000 новых случаев, причём основное бремя сосредоточено в трёх странах - Индии, Бразилии и Индонезии, на долю которых приходится свыше 80% выявляемой заболеваемости [1]. Принятая ВОЗ «Дорожная карта по забытым тропическим болезням на 2021–2030 годы» ставит амбициозную цель - достичь нулевого уровня инвалидизации среди впервые выявленных пациентов детского возраста и снизить плотность новых случаев до менее одного на миллион населения [2; 3]. Достижение этих ориентиров требует не только масштабирования программ раннего выявления и лечения, но и глубокого понимания закономерностей распространения инфекции на популяционном уровне.

Уникальные биологические характеристики возбудителя - *Mycobacterium leprae* - существенно осложняют эпидемиологический анализ лепры традиционными методами. Медленная репликация микроорганизма обуславливает инкубационный период, составляющий в среднем от двух до пяти лет, а в отдельных случаях превышающий два десятилетия [4]. Значительная доля инфицированных лиц никогда не манифестирует клинически, формируя субклинический резервуар инфекции, объём которого остаётся предметом дискуссий [5]. Задержка между моментом заражения и постановкой диагноза, достигающая нескольких лет, делает крайне затруднительной прямую оценку силы инфекции и базового репродуктивного числа R_0 на основе рутинных данных эпидемиологического надзора [6]. В совокупности перечисленные особенности формируют методологический вызов, для преодоления которого классические описательные подходы оказываются недостаточными.

Математическое моделирование предоставляет инструментарий, позволяющий преодолеть эти ограничения. Формализуя ненаблюдаемые механизмы трансмиссии в виде математических структур, модели дают возможность оценивать ключевые эпидемиологические параметры, генерировать сценарии развития эпидемического процесса и количественно сопоставлять ожидаемую эффективность альтернативных стратегий контроля

- профилактического лечения контактных лиц, расширения охвата МДТ, вакцинации БЦЖ. Начиная с пионерских работ Lechat и соавторов в 1970-х годах, математическое моделирование прочно вошло в методологический арсенал эпидемиологии лепры [7]. Детерминированные компартментные модели позволили проводить долгосрочный сценарный анализ и оценивать эффект программных вмешательств [8; 9]. Разработка агент-ориентированных симуляций обеспечила возможность учёта гетерогенности популяции и внутридомовой структуры передачи инфекции [10; 11]. Компартментные модели, адаптированные для отдельных эндемичных регионов, позволили учитывать локальную специфику эпидемического процесса [12]. Методы анализа временных рядов открыли возможности для краткосрочного прогнозирования заболеваемости по данным рутинного надзора. Каждый из перечисленных подходов обладает специфическими преимуществами и ограничениями в зависимости от поставленной исследовательской задачи.

Вместе с тем до настоящего времени в литературе отсутствует систематизированный сравнительный анализ применявшихся методологических подходов с позиций их адекватности биологическим особенностям лепры и соответствия конкретным задачам эпидемиологического исследования. Исследователи нередко воспроизводят ранее использованные модельные структуры без должного обоснования выбора, что ограничивает интерпретируемость и сопоставимость получаемых результатов [13].

Цель исследования - систематически проанализировать методологические подходы к математическому моделированию, применявшиеся в эпидемиологии лепры, критически оценить их достоинства и ограничения, а также предложить обоснованный алгоритм выбора типа модели в зависимости от исследовательского вопроса и доступных данных.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Проведён систематизированный обзор литературы с элементами систематического поиска отечественной и зарубежной литературы. Рассматривались проблемы математического моделирования в эпидемиологии инфекционных заболеваний. Акцент сделан на лепру. Используются методы сравнительного анализа.

Источники данных и стратегия поиска. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science за период с 1970 по 2024 год с использованием терминов MeSH «leprosy», «Hansen disease», «mathematical model», «transmission model», «compartmental model», «time series», «ARIMA», «epidemiological model», «R0», «basic reproduction number» и их сочетаний; дополнительно анализировались списки литературы ключевых публикаций и доклады ВОЗ. Последний поиск выполнен 15 декабря 2024 г. Полные поисковые строки, использованные при систематическом поиске: для PubMed/MEDLINE: (leprosy[MeSH] OR "Hansen disease"[MeSH]) AND (mathematical model[MeSH] OR

"transmission model" OR "compartmental model" OR ARIMA OR SARIMA OR "time series" OR "epidemiological model" OR "basic reproduction number" OR R0); для Scopus: TITLE-ABS-KEY ((leprosy OR "Hansen disease") AND ("mathematical model" OR "transmission model" OR "compartmental model" OR ARIMA OR SARIMA OR "time series" OR "reproduction number")); для Web of Science: TS=((leprosy OR "Hansen disease") AND ("mathematical model" OR "compartmental model" OR ARIMA OR SARIMA OR "time series" OR "R0" OR "reproduction number")).

Критерии отбора и анализ. Первоначально было идентифицировано 127 источников. После удаления дубликатов осталось 112 публикаций. Затем проведён анализ названий и аннотаций. Для углублённого изучения отобрано 86 работ. Критерии включения: оригинальность исследования, наличие чёткого описания методологии моделирования, релевантность теме эпидемиологии лепры или общая значимость для методологии прогнозирования инфекционных заболеваний. Критерии исключения: отсутствие достаточного описания математического аппарата; работы, не связанные с количественным моделированием инфекционного процесса; дублирующие публикации; публикации на языках, отличных от русского и английского. На следующем этапе выполнен анализ полных текстов. В окончательный список литературы настоящей статьи включено 32 источника.

Оценка качества включённых исследований. Для оценки качества включённых исследований применялся подход, адаптированный из руководства по оценке качества исследований в области математического моделирования инфекционных заболеваний. Каждое включённое исследование оценивалось по следующим критериям: (1) прозрачность описания модельной структуры и допущений; (2) обоснованность источников параметров и методов калибровки; (3) наличие анализа чувствительности и/или анализа неопределённости; (4) воспроизводимость результатов (доступность кода или детального математического описания); (5) внешняя валидация модели на независимых данных. По результатам оценки большинство включённых исследований (24 из 32) имели удовлетворительное или высокое качество по критериям 1–3; вместе с тем лишь 6 работ предоставляли программный код или исчерпывающее математическое описание, достаточное для полного воспроизведения, и только 4 исследования проводили внешнюю валидацию на независимых выборках. Эти ограничения учитывались при интерпретации и обобщении результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиологические особенности лепры как основа для выбора модели

Лепра обладает несколькими уникальными эпидемиологическими характеристиками, которые напрямую влияют на выбор математического аппарата для моделирования и прогнозирования [6; 7].

Первая особенность - низкая контагиозность. Заражение требует длительного и тесного контакта с больным. Как следствие, распространение инфекции носит преимущественно семейно-очаговый характер [6]. Отсюда вытекает выраженная неоднородность риска.

Вторая особенность - наличие субклинических и латентных форм. Значительная часть инфицированных лиц никогда не развивает развёрнутой клинической картины, формируя скрытый резервуар возбудителя, который официальная статистика не фиксирует [5].

Третья особенность - полярность клинических форм. Выделяют многобациллярную (МБЛ) и малобациллярную (МЛБЛ) формы, различающиеся по контагиозности и иммунологическим характеристикам, что создаёт дополнительные сложности при моделировании [6].

Четвёртая особенность - длительный и вариабельный инкубационный период, составляющий от нескольких месяцев до 20 лет и более. Средние значения: 3–7 лет для туберкулоидной формы, 8–12 лет для лепроматозной [4]. Это вносит существенную стохастичность в эпидемический процесс.

Пятая особенность - спорадический характер заболеваемости в современных условиях, особенно на территории Российской Федерации, где ежегодно регистрируется от 0 до 6 новых случаев, что делает применение классических компартментных моделей проблематичным.

Обзор моделей, применявшихся в эпидемиологии лепры

Ранние детерминированные модели: работы Lechat (1970–1990-е годы)

Первая математическая модель лепры была разработана Lechat и соавторами в 1974 году и представляла собой детерминированную компартментную систему, описывающую динамику инфицирования в популяции при различных сценариях контроля [7]. Модель включала компартменты латентно инфицированных, клинически манифестных и пролеченных лиц и позволяла моделировать эффект монотерапии дапсоном, МДТ и вакцинации БЦЖ в долгосрочной перспективе. В 1981 году Lechat опубликовал методологическую рефлексию, описав как достоинства, так и принципиальные ограничения подхода, прежде всего - неопределённость в оценке параметра инкубационного периода и доли субклинически инфицированных [14]. Несмотря на упрощённые допущения об однородности популяции и постоянстве коэффициента трансмиссии, эти работы заложили концептуальный фундамент для всех последующих моделей лепры и впервые формально показали, что снижение заболеваемости, наблюдавшееся в ряде стран, может быть объяснено не только программными вмешательствами, но и изменением фоновой силы инфекции.

Модель SIMLEP: расширенная компартментная структура (Meima et al., 1999)

В 1999 году Meima и соавторы разработали новую модельную платформу SIMLEP, построенную на основе подхода Lechat, но существенно расширенную [8]. SIMLEP позволяла

варьировать допущения относительно естественного иммунитета, длительности инкубационного периода и доли бессимптомной инфекции, а также включала задержки между заражением, появлением симптомов и постановкой диагноза. Модель была применена для анализа исчезновения лепры из Норвегии в XIX - начале XX века [15]. В 2004 году на основе SIMLEP был проведён сценарный анализ будущей заболеваемости лепрой в глобальном масштабе [9]. Ключевым ограничением SIMLEP оставалось отсутствие внутридомовой структуры передачи и невозможность моделировать гетерогенность восприимчивости на уровне домохозяйств.

Модель SIMCOLEP: индивидуально ориентированный стохастический подход (Fischer et al., 2010)

Для преодоления ограничений компартментных моделей Fischer и соавторы в 2010 году разработали индивидуально ориентированную микросимуляционную модель SIMCOLEP [10]. В последующем Blok и соавторы (2021) применили данную стохастическую микросимуляцию для прогнозирования долгосрочной динамики трансмиссии и определения объемов постконтактной профилактики (PEP), необходимых для полного прекращения передачи инфекции. Моделирование показало, что сочетанное внедрение активного выявления случаев и географически ориентированной профилактики позволяет радикально снизить глобальное бремя заболевания в эндемичных регионах [11]. В последующих работах SIMCOLEP была калибрована для штатов Бразилии [16], применена для моделирования динамики трансмиссии в эндемичных условиях [17], а также использована для оценки масштабов профилактического лечения: было показано, что для снижения глобальной заболеваемости на 90% в течение 22 лет потребуется охватить профилактикой более 40 миллионов человек [11].

Модель лепра–туберкулёз: анализ перекрёстного иммунитета (Lietman et al., 1997)

Особое место в истории моделирования лепры занимает работа Lietman, Porco и Blower (1997), в которой была формализована гипотеза о перекрёстном иммунитете между *M. tuberculosis* и *M. leprae* [18]. Авторы показали, что при достаточно высоком уровне перекрёстного иммунитета и относительно низком базовом репродуктивном числе лепры распространение туберкулёза теоретически могло способствовать исчезновению лепры из Западной Европы.

Компартментная модель для регионов Бразилии (Smith, 2016)

Smith (2016) предложила упрощённую компартментную модель непрерывного времени, специально адаптированную для региональных данных Бразилии [12]. Модель была откалибрована методом приближённых байесовских вычислений (ABC) и показала, что в трёх регионах с наибольшим бременем болезни элиминация потребует 44–45 лет при сохранении текущей политики выявления случаев.

Сравнительный анализ подходов к прогнозированию (Blok et al., 2017)

Blok и соавторы (2017) формально сопоставили четыре принципиально различных подхода к прогнозированию заболеваемости лепрой в четырёх штатах Бразилии [19]. Это исследование наглядно показало, что выбор модели критически влияет на долгосрочные прогнозы и на рекомендации в области политики здравоохранения.

Модели временных рядов (ARIMA/SARIMA) в эпидемиологии лепры

Gregório и соавторы (2021) применили модель SARIMA для анализа динамики выявляемости лепры в гиперэндемичном регионе Бразилии и показали, что SARIMA адекватно описывает нисходящий тренд с сезонными колебаниями и может служить практическим инструментом оперативного планирования [20]. Сравнительная точность SARIMA в разных регионах не установлена. Существенное ограничение подхода - неспособность оценить влияние вмешательств на трансмиссию и невозможность экстраполяции за пределы наблюдавшейся динамики [19].

Сравнительная характеристика математических моделей в эпидемиологии лепры представлена в таблице 1.

Таблица 1

Математические модели в эпидемиологии лепры: сравнительная характеристика

Модель, авторы, год	Методологический класс	Исследовательская задача	R ₀	Главное ограничение
Первая компартментная Lechat et al., 1974 [7]	Детерминированная (S–E–I–T)	Оценка эффекта дапсона и вакцинации БЦЖ	Не оценивался	Однородная популяция; нет внутридомовой структуры передачи
SIMLEP Meima et al., 1999, 2004 [8; 9]	Детерминированная (S–E–I–T, МЛБЛ/МБЛ)	Сценарный прогноз; анализ исчезновения лепры из Норвегии	< 1 (Норвегия XIX в.)	Нет гетерогенности восприимчивости; нет пространственной структуры
SIMCOLEP Fischer et al., 2010 [10; 11]	Стохастическая агент-	Оценка вмешательств на уровне	1,0–2,0	Высокие вычислительные требования;

	ориентированная (ABM)	домохозяйств; химиопрофилактика контактов		трудоёмкая калибровка
Лепра–ТБ Lietman et al., 1997 [18]	Детерминированная двухпатогенная	Анализ роли перекрёстного иммунитета в исчезновении лепры из Европы	< 1 (Европа)	Высокая параметрическая неопределённость; не воспроизводилась независимо
Региональная (Бразилия) Smith, 2016 [12]	Детерминированная (S–E–I–T, МЛБЛ/МБЛ); калибровка методом ABC	Региональный прогноз элиминации; оценка задержки диагностики	~1,5–2,0	Нет пространственной структуры; фиксированная доля резистентных (90%)
Сравнительный анализ Blok et al., 2017 [19]	4 подхода: ABM, компартментная, обратный расчёт, смешанная линейная	Сопоставление прогностической точности моделей	Зависит от модели	Данные только Бразилии; не тестировался в других эндемичных регионах
SARIMA Gregório et al., 2021 [20]	Статистическая (анализ временных рядов)	Краткосрочное прогнозирование заболеваемости по данным надзора	Не применимо	Нет механизма трансмиссии; невозможна оценка эффекта вмешательств

Примечание: ABM - агент-ориентированная модель; МЛБЛ - малобациллярная форма; МБЛ - многобациллярная форма; ABC - приближённые байесовские вычисления; R_0 - базовое репродуктивное число; ТБ – туберкулёз. Составлено авторами по результатам данного исследования на основе анализа литературы.

Специфические методологические проблемы моделирования лепры

Проблема занижения регистрации и задержки диагностики

Bailey и соавторы разработали байесовскую пространственную модель для оценки занижения регистрации лепры и показали, что в экономически депривированных районах

реальная заболеваемость систематически превышает регистрируемую [21]. Применение байесовской иерархической модели к данным 557 бразильских микрорегионов позволило оценить, что в среднем 9,6% новых случаев оставались незарегистрированными [22]. Если данные наблюдения отражают лишь часть истинного потока случаев, калибровка модели по официальной статистике систематически занижает силу инфекции и приводит к недооценке R_0 [6].

Crump и Medley предложили метод обратного расчёта в байесовском контексте, позволяющий реконструировать историческую кривую инфицирования с явным учётом распределения задержек [23]. Применение метода к данным Таиланда показало, что общее число недиагностированных инфекций в 2015 году более чем вдвое превышало число зарегистрированных случаев.

Параметрическая неопределённость и идентифицируемость модели

Базовое репродуктивное число R_0 для лепры не может быть оценено стандартными серологическими методами ввиду отсутствия надёжного иммунологического маркера перенесённой инфекции, что делает оценку R_0 принципиально зависимой от модельных допущений [13]. Blok и соавторы показали, что модели, калиброванные по одним и тем же данным, но использующие разные структурные допущения, дают существенно расходящиеся прогнозы в долгосрочной перспективе [19].

Проблема зооозного резервуара

Броненосцы (*Dasypus novemcinctus*) являются единственным известным природным нечеловеческим резервуаром *M. leprae* [24]. Аналогичные данные получены для Бразилии и Эквадора [24; 25]. По данным систематического анализа опубликованных моделей, ни одна из существующих популяционных моделей лепры не включала явного зооозного компартмента [24; 25], что представляет собой актуальный методологический пробел, требующий дальнейшего изучения.

Гетерогенность популяции и восприимчивость хозяина

Генетическая детерминированность восприимчивости к лепре подтверждена идентификацией специфических геномных локусов риска в популяциях Западной и Южной Африки [26]. Fischer и соавторы продемонстрировали на модели SIMCOLEP, что различные механизмы гетерогенности восприимчивости дают принципиально различные предсказания в отношении кластеризации случаев внутри домохозяйств [10].

Пространственная гетерогенность и геостатистические подходы

Grantz и соавторы провели анализ пространственно-временных трендов заболеваемости в 604 районах Индии и показали, что общенациональные показатели маскируют существенную неоднородность на районном и штатовом уровне [27].

Пространственные модели, интегрирующие данные ГИС с социально-экономическими переменными, демонстрируют значительный потенциал для выявления приоритетных районов вмешательства [28].

Обоснование выбора модели: критерии и алгоритм принятия решений

Принцип соразмерности сложности модели исследовательскому вопросу

Фундаментальным принципом математического моделирования инфекционных болезней является соответствие структурной сложности модели конкретному исследовательскому вопросу и объёму доступных данных [29]. Излишняя сложность модели порождает проблему параметрической неидентифицируемости [30]. Для формального сравнения конкурирующих моделей используются информационные критерии AIC и BIC [31]; вместе с тем следует отметить, что данные критерии применимы не ко всем типам моделей и требуют сопоставимой вероятностной структуры сравниваемых моделей.

Критерии выбора в зависимости от исследовательской цели

Для оценки R_0 или реконструкции исторической кривой инфицирования оптимальны компартментные модели с методом обратного расчёта [23]. Для оценки эффекта вмешательств предпочтительны стохастические модели типа SIMCOLEP [11; 15]. Для краткосрочного прогнозирования методы временных рядов SARIMA обеспечивают сопоставимую точность при меньших требованиях к данным [20]. Сравнительный анализ Blok и соавторов подтвердил, что для краткосрочного прогноза все рассмотренные подходы давали схожие результаты, тогда как в долгосрочной перспективе механистические модели обнаруживали принципиальные расхождения [19].

Доступность данных как ограничивающий фактор

Применение ABC требует длинных, высококачественных временных рядов с клиническим расщеплением на МЛБЛ- и МБЛ-формы [12; 32]. Dankwa и соавторы показали, что структурная идентифицируемость компартментных моделей существенно зависит от типа данных, используемых в качестве калибровочной цели [30].

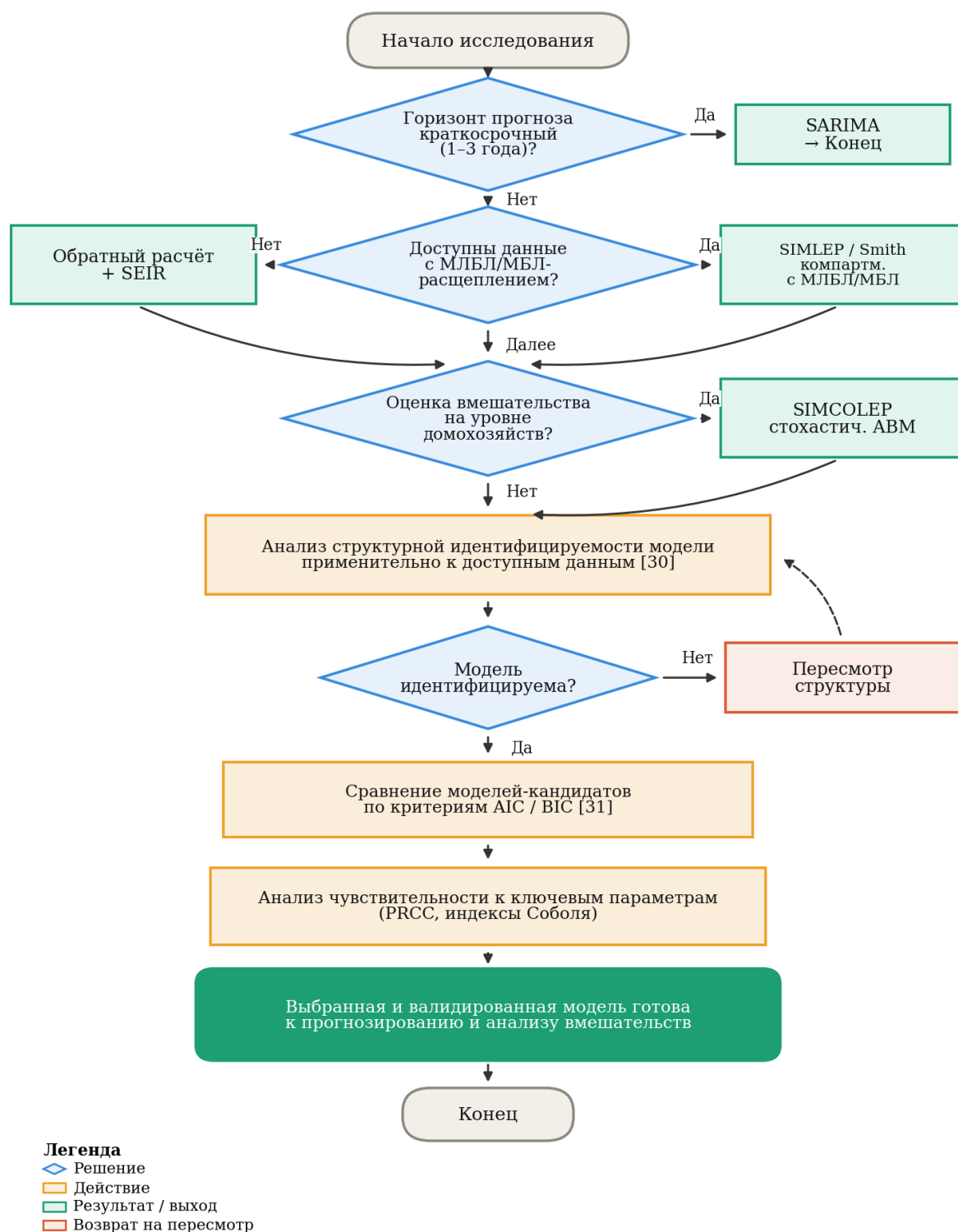
Рекомендуемая минимальная структура модели для лепры

Для большинства задач целесообразно рассматривать включение следующих компонентов: явный латентный компартмент (E) с гамма-распределённым временем пребывания [6]; компартмент субклинически инфицированных (A) [15]; отдельное моделирование МЛБЛ- и МБЛ-форм [9]; задержку диагностики как явный параметр [23].

Алгоритм принятия решений при выборе типа модели

На первом этапе необходимо сформулировать исследовательский вопрос и горизонт прогноза: краткосрочное прогнозирование обосновывает применение SARIMA [20]. На втором этапе следует оценить качество данных: при агрегированных данных оптимальны

простые компартментные модели с обратным расчётом [23]; при наличии МЛБЛ/МБЛ-расщепления - модели типа Smith или SIMLEP [8; 12]. На третьем этапе: если цель - оценка эффекта вмешательства на уровне домохозяйств - необходима SIMCOLEP [10; 11]. На четвёртом этапе обязателен формальный анализ структурной идентифицируемости [30]. На пятом этапе финальный выбор модели формализуется с помощью AIC/BIC [31]. Предложенный алгоритм представлен в графическом виде на рисунке. Следует подчеркнуть, что данный алгоритм является авторской экспертной схемой, разработанной на основе систематического анализа литературы («основано на литературе»); он представляет экспертное предложение авторов и не прошёл внешнюю валидацию. Алгоритм не валидирован и требует проверки в независимых исследованиях перед применением в практике здравоохранения.



Алгоритм выбора математической модели для исследований в области эпидемиологии лепры (составлено авторами на основе литературных данных).

Примечание: АВМ - агент-ориентированная модель; МЛБЛ - малоациллярная форма; МБЛ - многоациллярная форма; AIC - информационный критерий Акаике; BIC - байесовский информационный критерий; PRCC - частичный ранговый коэффициент корреляции

Заключение

Настоящий обзор систематизировал полувековую историю математического моделирования в эпидемиологии лепры - от первых детерминированных компартментных схем Lechat до современных стохастических симуляций и методов анализа временных рядов.

Во-первых, ни один из рассмотренных модельных подходов не является универсальным: детерминированные компартментные модели наиболее целесообразны для оценки R_0 и долгосрочного сценарного анализа, стохастические модели - для количественной оценки эффекта вмешательств в гетерогенных популяциях, а модели класса SARIMA - для краткосрочного прогнозирования при наличии качественных временных рядов; однако данный вывод основан преимущественно на отдельных региональных исследованиях и требует подтверждения в разных эпидемиологических контекстах [17; 20]. Выбор подхода должен определяться исследовательским вопросом, горизонтом прогноза и объёмом доступных данных.

Во-вторых, уникальные биологические характеристики лепры - сверхдлинный инкубационный период, субклинический резервуар, выраженная гетерогенность восприимчивости - систематически нарушают допущения стандартных компартментных моделей и требуют явного включения соответствующих компонентов в структуру модели.

В-третьих, занижение регистрации случаев остаётся критическим методологическим препятствием: по оценкам байесовских моделей, в Бразилии незарегистрированными остаётся около 10% новых случаев, а реальное число субклинически инфицированных, по данным метода обратного расчёта, вдвое превышает число диагностированных.

В-четвёртых, результаты сравнительного анализа четырёх модельных подходов показали в рамках рассмотренных данных и допущений, что в краткосрочной перспективе различные методы дают сопоставимые прогнозы, тогда как в долгосрочной перспективе структурные допущения модели становятся определяющими.

В-пятых, применение предложенного алгоритма принятия решений - включающего последовательный анализ исследовательской цели, качества данных, структурной идентифицируемости и формального сравнения моделей по критериям AIC/BIC - позволит стандартизировать выбор модели и повысить воспроизводимость результатов.

Математическое моделирование продемонстрировало свой потенциал в решении ряда практических задач: прогнозы на основе SIMCOLEP показали, что страновые целевые показатели ВОЗ могут быть достижимы, однако в наиболее эндемичных субнациональных регионах проблема сохранится значительно дольше. Модельный анализ показал, что минимально необходимый 15-летний период наблюдения биологически обоснован.

Планируемое масштабирование SDR-PEP потребует охвата более 40 миллионов человек - и именно модельные расчёты позволили количественно оценить этот масштаб.

Существенные пробелы остаются: ни одна из проанализированных моделей не включает явного зоонозного компартмента [24; 25]; интеграция данных геномной эпидемиологии в динамические модели остаётся нереализованной; отсутствует стандартизированная отчётность о моделях. Настоящий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, неполнота данных эпидемиологического надзора в эндемичных регионах ограничивает валидность рассмотренных моделей. Во-вторых, существует публикационное смещение: модели с положительными или статистически значимыми результатами публикуются чаще, что могло повлиять на представленность различных подходов в литературе. В-третьих, значительная неоднородность эндемичных регионов по социально-экономическим условиям, системам здравоохранения и эпидемиологическим характеристикам затрудняет прямое сопоставление результатов разных исследований. В-четвёртых, включённые исследования методологически слишком гетерогенны для проведения формального метаанализа количественных оценок, что ограничивает степень обобщения выводов. В-пятых, все модельные выводы, приведённые в настоящем обзоре, сопряжены с присущей математическому моделированию неопределённостью: неопределённостью параметров (включая латентный период, R_0 и долю субклинических случаев), зависимостью от качества калибровки, ограничениями структурной идентифицируемости и чувствительностью результатов к выбору модельных допущений. Эти ограничения должны учитываться при интерпретации любых количественных выводов.

Для исследователей: SARIMA-прогнозирование может быть использовано для краткосрочного планирования при наличии достаточных по длине и качеству временных рядов надзора; механистические модели могут быть применены для долгосрочной оценки вмешательств при наличии калиброванных данных - оба подхода требуют локальной валидации и не должны заменять эпидемиологическую экспертизу. Для менеджеров программ здравоохранения: результаты математического моделирования целесообразно рассматривать как вспомогательный инструмент для поддержки принятия решений, а не как прогноз с гарантированной точностью; любые практические выводы, основанные на моделях, должны сопровождаться анализом чувствительности и оценкой неопределённости параметров. Для органов ВОЗ: создание единой открытой базы проспективных когортных данных с МЛБЛ/МБЛ-расщеплением представляется целесообразным для повышения воспроизводимости результатов моделирования и обеспечения возможности внешней валидации моделей.

Математическое моделирование - инструмент, ценность которого определяется адекватностью выбора, прозрачностью допущений и честностью в отношении неопределённости. Именно такой подход способен внести реальный вклад в достижение цели элиминации лепры как проблемы общественного здравоохранения.

Список литературы

1. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: elimination of leprosy disease is possible – time to act! *Wkly Epidemiol Rec.* 2024;99(37):501–521. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/378893>.
2. World Health Organization. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: WHO; 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>.
3. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination. *Wkly Epidemiol Rec.* 2023;98(37):409–430. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9837-409-430>.
4. Avanzi C, Singh P, Truman RW, Suffys PN. Molecular epidemiology of leprosy: An update. *Infect Genet Evol.* 2020;86:104581. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104581. PMID: 33022427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022427>.
5. Pierneef L, van Hooij A, Taal A, et al. Detection of anti-M. leprae antibodies in children in leprosy-endemic areas: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(8):e0009667. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009667. PMID: 34449763. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449763>.
6. Blok DJ, de Vlas SJ, Fischer EAJ, Richardus JH. Mathematical modelling of leprosy and its control. *Adv Parasitol.* 2015;87:33–51. DOI: 10.1016/bs.apar.2014.12.002. PMID: 25765193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765193>.
7. Lechat MF, Misson JY, Vellut CM, Misson CB, Bouckaert A. An epidemetric model of leprosy. *Bull World Health Organ.* 1974;51(4):361–373. PMID: 4549490. PMC: PMC2366301. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2366301>.
8. Meima A, Gupte MD, van Oortmarssen GJ, Habbema JDF. SIMLEP: a simulation model for leprosy transmission and control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999;67(3):215–236. PMID: 10575401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10575401>.
9. Meima A, Smith WC, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JDF. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(5):373–380. PMID: 15298228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298228>.

10. Fischer EAJ, de Vlas SJ, Meima A, Habbema JDF, Richardus JH. Different mechanisms for heterogeneity in leprosy susceptibility can explain disease clustering within households. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e14061. DOI: 10.1371/journal.pone.0014061. PMID: 21124916. PMC: PMC2988824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21124916>.
11. Blok DJ., Steinmann P, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, Arif MA, Banstola NL, et al. The long-term impact of the Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) program on leprosy incidence: A modelling study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009279. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009279. URL: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009279>.
12. Smith RL. Proposing a compartmental model for leprosy and parameterizing using regional incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004925. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004925. PMID: 27532862. PMC: PMC4993072. URL: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004925>.
13. Medley GF, Blok DJ, Crump RE, Hollingsworth TD, Galvani AP, Ndeffo-Mbah M.L, Porco T.C, Richardus JH. Policy lessons from quantitative modeling of leprosy. *Clin Infect Dis*. 2018;66(Suppl 4):S281–S285. DOI: 10.1093/cid/ciy005. PMID: 29860289. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860289>.
14. Lechat MF. The torments and blessings of the leprosy epidemiometric model. *Lepr Rev*. 1981;52(Suppl 1):187–196. DOI: 10.5935/0305-7518.19810069. PMID: 7339395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7339395>.
15. Meima A, Irgens LM, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JDF. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modelling approach. *Int J Epidemiol*. 2002;31(5):991–1000. DOI: 10.1093/ije/31.5.991. PMID: 12435774. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435774>.
16. de Matos HJ, Blok DJ, de Vlas SJ, Richardus JH. Leprosy new case detection trends and the future effect of preventive interventions in Pará State, Brazil: a modelling study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004507. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004507. PMID: 26938738. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938738>.
17. Hambridge T, Nanjan Chandran SL, Geluk A, Saunderson P, Richardus JH. *Mycobacterium leprae* transmission characteristics during the declining stages of leprosy incidence: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(5):e0009436. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009436 URL: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009436>.
18. Lietman T, Porco T, Blower S. Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-immunity. *Am J Public Health*. 1997;87(12):1923–1927. DOI: 10.2105/ajph.87.12.1923. PMID: 9431277. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9431277>.

19. Blok DJ, Crump RE, Sundaresh R, Ndeffo-Mbah M, Galvani AP, Porco TC, et al. Forecasting the new case detection rate of leprosy in four states of Brazil: a comparison of modelling approaches. *Epidemics*. 2017;18:92–100. DOI: 10.1016/j.epidem.2017.01.005. PMID: 28279460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279460>.
20. Gregório V, Pedroza D, Barbosa C, Bezerra G, Montarroyos U, Bonfim C, Medeiros Z. Predicting the detection of leprosy in a hyperendemic area of Brazil: using time series analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(5):651–659. DOI: 10.25259/IJDVL_1082_19. PMID: 33666042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666042>.
21. Bailey TC, Carvalho MS, Lapa TM, Souza WV, Brewer MJ. Modeling of under-detection of cases in disease surveillance. *Ann Epidemiol*. 2005;15(5):335–343. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.09.013. PMID: 15840546. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840546>.
22. de Oliveira GL, Oliveira JF, Pescarini JM, Andrade RFS, Nery JS, Ichihara MY, et al. Estimating underreporting of leprosy in Brazil using a Bayesian approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):e0009700. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009700. PMID: 34432805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432805>.
23. Crump RE, Medley GF. Back-calculating the incidence of infection of leprosy in a Bayesian framework. *Parasit Vectors*. 2015;8:534. DOI: 10.1186/s13071-015-1142-5. PMID: 26490744. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490744>.
24. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1626–1633. DOI: 10.1056/NEJMoa1010536. PMID: 21524213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21524213>.
25. Romero-Alvarez D, Calvopiña M, Cisneros-Vásquez E, Garzon-Chavez D, Warren AK, Bennett LS, et al. *Mycobacterium leprae* in nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*), Ecuador. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(12):2629–2632. DOI: 10.3201/eid3012.231143. PMID: 39592404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39592404>.
26. Gilchrist JJ, Auckland K, Parks T, Mentzer AJ, Goldblatt L, Naranbhai V, et al. Genome-wide association study of leprosy in Malawi and Mali. *PLoS Pathog*. 2022;18(9):e1010312. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010312. PMID: 36121873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36121873>.
27. Grantz KH, Chabaari W, Samuel RK, Gershom B, Blum L, Worden L, et al. Spatial distribution of leprosy in India: an ecological study. *Infect Dis Poverty*. 2018;7(1):20. DOI: 10.1186/s40249-018-0402-y. PMID: 29580296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580296/>
28. Bulstra CA, Blok DJ, Alam K, Butlin CR, Roy JC, Bowers B, et al. Geospatial epidemiology of leprosy in northwest Bangladesh: a 20-year retrospective observational study. *Infect Dis Poverty*.

2021;10(1):36. DOI: 10.1186/s40249-021-00817-4. PMID: 33752751. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752751/>.

29. Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. Clin Dermatol. 2016;34(1):24–31. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.11.001. PMID: 26773620. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773620/>.

30. Dankwa EA, Brouwer AF, Donnelly CA. Structural identifiability of compartmental models for infectious disease transmission is influenced by data type. Epidemics. 2022;41:100643. DOI: 10.1016/j.epidem.2022.100643. PMID: 36308994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36308994/>.

31. Silal SP, Little F, Barnes KI, White LJ. Sensitivity to model structure: a comparison of compartmental models in epidemiology. Health Syst (Basingstoke). 2016;5(3):178–191. DOI: 10.1057/hs.2015.2. PMC: PMC7613485. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1057/hs.2015.2>.

32. Minter A, Retkute R. Approximate Bayesian Computation for infectious disease modelling. Epidemics. 2019;29:100368. DOI: 10.1016/j.epidem.2019.100368. PMID: 31563466. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563466>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.