



Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения

А. А. СТАРШИНОВА¹, И. Ф. ДОВГАЛЮК², Н. Н. ОСИПОВ^{3,4}, Д. А. КУДЛАЙ^{5,6}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

³ ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, г. Москва, РФ

⁶ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19 привела во всех странах мира к прекращению действия многих программ, направленных на поддержку больных туберкулезом, к снижению охвата скринингом населения для выявления туберкулеза.

Цель исследования: построить модель, описывающую распространение туберкулеза в зависимости от охвата населения профилактическими осмотрами, получить с ее помощью долговременный прогноз распространения инфекции.

Материалы и методы. Проведен анализ официальных данных статистики о заболеваемости, смертности, охвате профилактическим обследованием (ОПО) населения и распространенности туберкулеза с бактериовыделением (РТББ) в Российской Федерации за период с 2008 по 2021 гг. Искомую модель удалось получить благодаря флуктуации указанных показателей в 2020 г., когда из-за пандемии COVID-19 произошло резкое сокращение объема мероприятий, направленных на борьбу с туберкулезом. Статистический анализ проводился с использованием программной среды R (v.4.2.1).

Результаты. Получена простая математическая модель, описывающая зависимость заболеваемости и РТББ в текущем году от РТББ в прошлом году и ОПО населения в текущем и прошедшем году. Скорректированный коэффициент детерминации модели (adjusted R-squared) составил 0.9969, значит, модель почти не содержит случайных составляющих. С ее помощью показано, что случаи туберкулеза, пропущенные из-за низкого ОПО, в будущем приводят к распространению туберкулезной инфекции и существенному увеличению числа новых случаев туберкулеза. Сравнение прогнозируемых показателей и данных за 2022 г. показало, что модели сформированы корректно. При этом прогнозируемые показатели были несколько выше реальных за 2022 г. за счет влияния иных факторов, кроме ОПО населения на туберкулез.

Выводы. Полученные данные демонстрируют необходимость проведения массового скрининга населения в условиях значительного распространения туберкулезной инфекции, чтобы своевременно выявлять больных туберкулезом с бактериовыделением.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, скрининг на туберкулез, заболеваемость, распространенность бактериовыделения, математическая модель, динамическая система.

Для цитирования: Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Осипов Н. Н., Кудлай Д. А. Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 56–65. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65>

Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic: Simulation of the Tuberculosis Epidemic as a Function of Population Coverage with Screening

A.A. STARSHINOVA¹, I.F. DOVGALYUK², N.N. OSIPOV^{3,4}, D.A. KUDLAY^{5,6}

¹ Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁶ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has led to the discontinuation of many support programs for tuberculosis patients worldwide, and lower coverage of population with screening for tuberculosis.

The objective: To build a model describing the spread of tuberculosis depending on the population coverage with preventive screening, and to obtain a long-term forecast of the infection spread using this model.

Subjects and Methods. We analyzed official statistical data on incidence, mortality, preventive screening coverage (PSC), and prevalence of sputum smear-positive tuberculosis in the Russian Federation from 2008 to 2021. The model was built up based on fluctuations in those rates in 2020, when there was a sharp reduction in tuberculosis control interventions due to the COVID-19 pandemic. Statistical analysis was performed using the R Software (v.4.2.1).

Results. A simple mathematical model describing the dependence of incidence and sputum smear-positive tuberculosis in the current year on sputum smear-positive tuberculosis in the past year and population coverage with preventive screening in the current and past years was built up. The adjusted coefficient of determination of the model (adjusted R-squared) was 0.9969, which meant that the model contained almost no random components. It showed that tuberculosis cases missed due to low population coverage with preventive screening lead to future spread of tuberculous infection and a significant increase in the number of new tuberculosis cases. Comparison of projected rates and data for 2022 demonstrated correct formation of models. However, the projected rates were slightly higher than the actual rates for 2022 due to the influence of factors other than the population coverage with preventive screening for tuberculosis.

Conclusions. The findings demonstrate the need for mass screening of the population in the context of significant spread of tuberculosis infection for timely detection of patients with sputum smear-positive tuberculosis.

Key words: tuberculosis, COVID-19, tuberculosis screening, incidence, prevalence of sputum smear-positive tuberculosis, mathematical model, dynamic system.

For citation: Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Osipov N.N., Kudlay D.A. Lessons learned from the COVID-19 pandemic: simulation of the tuberculosis epidemic as a function of population coverage with screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 56–65. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) остается опасным инфекционным заболеванием, которое приводит к большому числу смертельных исходов во всем мире [19]. Особенно это проявляется в сочетании с ВИЧ-инфекцией [2]. Известно, что до пандемии COVID-19 четверть населения земного шара была инфицирована *M.tuberculosis* (МБТ). Около 90% инфицированных МБТ составляют взрослые лица [15], но у большинства туберкулез не развивается. В настоящее время известно, что без лечения в 50% случаев больные ТБ умирают. Назначение правильного и своевременного лечения позволяет достигнуть излечения в 85% случаев при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ и в 75% при множественной лекарственной устойчивости МБТ [2, 9]. В связи с этим, раннее выявление больных туберкулезом и определение у них спектра лекарственной устойчивости МБТ является залогом успешного лечения.

COVID-19 внес существенный вклад в уже отложенные процессы выявления и лечения туберкулеза во многих странах мира. Прогнозы специалистов о снижении выявления новых случаев заболевания ТБ и повышении летальных исходов от ТБ в настоящее время оправдались с высокой точностью и достоверностью [13]. По данным ВОЗ, после пандемии COVID-19 в 2021 г. отмечалось увеличение числа умерших от ТБ до 1,5 млн человек, тогда как в 2019 г. их было 1,4 млн. Одновременно отмечается снижение числа зарегистрированных новых случаев ТБ на 18% с 7,1 млн

в 2019 г. до 5,8 млн в 2020 [19]. На ассамблее ООН в 2021 г. в докладе ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом было декларировано, что пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с ТБ во всем мире: впервые за более чем десять лет показатели смертности от туберкулеза возросли [2]. Начиная с первых месяцев пандемии COVID-19, ученые начали проводить моделирование дальнейшей эпидемической ситуации по заболеваемости и смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции с выявлением важных факторов, влияющих на усугубление ситуации в дальнейшем [13].

Проведенный анализ опубликованных данных показал, что снижение скрининга на туберкулез во время пандемии COVID-19 потребует дополнительных усилий для контроля за распространением инфекции на протяжении ближайших нескольких лет.

Российская Федерация – одна из немногих стран мира, где проводится массовый скрининг туберкулезной инфекции как среди взрослых, так и среди детей [1, 20]. Рентгенологическое обследование является основным методом скрининга туберкулеза среди взрослого населения и подростков страны при дообследовании в условиях противотуберкулезных учреждений [7]. Детское население обследуется с применением пробы Манту с 2 ТЕ ежегодно до 8 лет, далее до 15 лет проводится иммунодиагностика с новым российским кожным тестом (проба с Диаскинтестом®) [3, 5]. В 2022 г. проба с Диаскинтестом была рекомендована ВОЗ для иммунодиагностики туберкулеза наряду с дру-

гими методами, такими как ELISPOT, ELISA-based WANTAI TB-IGRA, QuantiFERON-TB Gold Plus, Cy-Tb и C-TST.

Понимание рисков, связанных со снижением ОПО населения на туберкулез, и необходимость заблаговременно определить достаточный уровень охвата населения при проведении рентгенологического и иммунологического обследования привели к проведению математического анализа ситуации и ее моделированию.

Цель исследования

Построить модель, описывающую распространение туберкулеза в зависимости от охвата населения профилактическими осмотрами, получить с ее помощью долговременный прогноз распространения инфекции.

Материалы и методы

Исследование опирается на данные официальной статистики Российской Федерации по туберкулезной инфекции, частично представленные в открытом доступе [8, Official statistical indicators of the Russian Federation (<https://www.fedstat.ru>)]. Данные, которые применялись в моделировании, представляют собой три временных ряда за период с 2008 по 2021 гг. Применяемые параметры: охват профилактическими осмотрами (ОПО) на туберкулез (в процентах), заболеваемость туберкулезом (число вновь выявленных заболевших на 100 тыс. населения), смертность от туберкулеза (число умерших от туберкулеза и его последствий, рассчитанное на 100 тыс. населения) и зарегистрированная на конец года распространенность туберкулеза с бактериовыделением (РТББ) (общее количество больных ТБ, выделяющих МБТ, на 100 тыс. населения) [9]. Указанные данные представлены в табл. 1.

Также обращает на себя внимание сходство показателя заболеваемости в определенном году с РТББ в предыдущем году, которое резко нарушается в 2020 году на фоне резкого падения ОПО населения на туберкулез. На первом этапе мы провели предварительный статистический анализ, подтверждающий, что падение заболеваемости в 2020 г.

было действительно аномальным. Было сформировано несколько гипотез:

- падение уровня скрининга на туберкулез привело к недо выявлению случаев заболевания;
- мероприятия, направленные на борьбу с пандемией, привели к резкому снижению заболеваемости туберкулезом, однако такая трактовка прямо противоречит тенденциям, которые наблюдались в мире и которые отражены в отчете ВОЗ;
- пропущенные случаи туберкулеза при снижении скрининга туберкулеза существенно влияют на заболеваемость, смертность и РТББ в стране.

Нами была построена простая математическая модель, описывающая зависимость заболеваемости туберкулезом, смертности от туберкулеза и РТББ в текущем году от увеличения числа РТББ в предыдущем году и от ОПО в текущем и предыдущим годах.

Построение данной модели стало возможно только благодаря нестандартному изменению показателей в 2020 г. во время пандемии COVID-19. Модель будет почти детерминированной и будет представлять собой динамическую систему с управлением, где в роли управления будет выступать охват профилактическими осмотрами. С помощью нее мы сможем показать, как пропущенные из-за снижения ОПО случаи заболевания ТБ повлияют на рост числа больных туберкулезом в будущем из-за увеличения инфекционного ядра в стране. Благодаря проведенному анализу мы смогли численно оценить и доказать наличие роста РТББ, смоделировав и сравнив между собой два сценария на ближайшие пять лет: с низким и высоким ОПО. Далее нами было проведено сравнение данных, полученных в результате моделирования, и истинных эпидемиологических показателей в 2022 г.

Статистический анализ

Все вычисления выполнялись в программной среде R [14, 18]. Все данные приводились к единой *logit*-шкале. Гипотеза о том, что падение заболеваемости туберкулезом в 2020 г. было аномальным, проверяется с помощью критерия Граббса (the Grubbs test [12]), реализованного в пакете *outliers* [https://github.com/nicknick85/TB-Forecast/blob/main/Data_and_code.r] и предназначенного для поиска «выбросов»

Таблица 1. Динамика эпидемиологических показателей с 2008 по 2021 год

Table 1. Changes in epidemiological rates from 2008 to 2021

Показатель/Год	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Охват населения скринингом на туберкулез (%)	61,4	62,5	63,8	64,4	65,7	65,8	66,6	68,1	69,3	71,3	72,7	73,7	66,7	71,0
Заболеваемость (на 100 тыс.)	85,1	82,6	77,2	73,0	68,1	63,0	59,5	57,7	53,3	48,3	44,4	41,2	32,4	31,1
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением (на 100 тыс.)	79,5	77,2	72,9	69,0	64,7	60,5	56,8	54,0	50,7	46,0	42,8	37,8	30,7	28,5

Цветовая схема в таблице подчеркивает сходство (по диагонали) между заболеваемостью (в определенном году) и РТББ (годом ранее)
The color scheme in the table highlights the similarities (along the diagonal) between the incidence (in a given year) and sputum smear-positive tuberculosis (the year before)

в данных. Также мы применили критерии Льюнг–Бокса (the Ljung–Box test)[16] и Шапиро–Уилка (the Shapiro–Wilk test [19]) для проверки независимости и нормальности остальных ежегодных изменений заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза. После приведения данных к logit-шкале все зависимости в изучаемых далее моделях стали линейными, и для поиска соответствующих коэффициентов использован стандартный линейный регрессионный анализ. С помощью него мы нашли зависимость между показателем заболеваемости, смертности и РТББ в текущем году в зависимости от РТББ в предыдущем году и от ОПО на туберкулез населения в текущем и предыдущем году.

Результаты исследования

Предварительный анализ. Приведем данные к единой logit-шкале, в которой гипотезы о нормальности и линейные преобразования формально допустимы. Обозначим временные ряды исходных показателей — охват осмотрами (St), заболеваемость (It), распространенность туберкулеза с бактериовыделением (Mt). Преобразованные временные ряды обозначим как

$$st = \text{logit} (St/100\,000), \quad it = \text{logit} (It/100\,000),$$
$$mt = \text{logit} (Mt/100\,000)$$

Все значения приведены в табл. 2.

Упомянутое сходство между выявляемой заболеваемостью и РТББ за предыдущий год ($t-1$), а также отсутствие данной закономерности в 2020 г. стали более явными. Для сравнения: 2008 (– 7.14) против 2009 (– 7.10), тогда как в 2019 (– 7.88) против 2020 (– 8.03) данное соотношение не соблюдается.

Однако, глядя лишь на данные по заболеваемости, можно отметить, что уменьшение количества вновь выявленных заболевших ТБ в 2020 году было аномально резким. Действительно, применяя к обсуждаемой последовательности разностей, за исключением указанной последней точки, критерий Льюнг–Бокса для проверки независимости (the Ljung–Box test[16]) и критерий Шапиро–Уилка для проверки нормальности (the Shapiro–Wilk test [19]), получаем p -значения, равные 0,590 и 0,605 соответственно.

Таблица 2. Эпидемиологические показатели в logit-шкале
Table 2. Epidemiological rates in logit scale

t	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
s_t	0,46	0,51	0,57	0,59	0,65	0,65	0,69	0,76	0,81	0,91	0,98	1,03	0,69	0,89
i_t	-7,07	-7,10	-7,17	-7,22	-7,22	-7,37	-7,43	-7,46	-7,54	-7,64	-7,72	-7,79	-8,03	-8,08
m_t	-7,14	-7,17	-7,22	-7,28	-7,34	-7,41	-7,47	-7,52	-7,59	-7,68	-7,76	-7,88	-8,09	-8,16

Цветовая схема в таблице подчеркивает сходство (по диагонали) между it и mt_{-1}
The color scheme in the table highlights the similarities (diagonally) between it and mt_{-1}

Далее ко всей выборке разностей мы применили функцию *boxplot*, которая находит выбросы с помощью межквартильного расстояния (interquartile range) и строит диаграмму размаха. Результат представлен на рис. 1, где красная точка — выброс, который соответствует разнице между 2020 и 2019 гг.

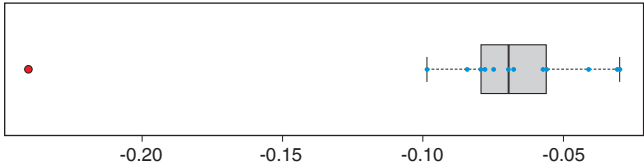


Рис. 1. Визуализация выборки $i_t - i_{t-1}$
Fig. 1. Visualization of sample $i_t - i_{t-1}$

Полученный результат подтверждает наличие статистически значимого аномально резкого снижения выявленной заболеваемости для данного периода под влиянием каких-либо факторов. При этом именно в 2020 г. во время пандемии COVID-19 произошло падение ОПО населения на туберкулез, чего не наблюдалось ранее и было зафиксировано однократно на рассматриваемом временном интервале между 2008 и 2021 гг.

Модель заболеваемости туберкулезом

Было показано, что заболеваемость в текущем году главным образом зависит от РТББ в предшествующем году, что определяет инфекционное ядро в популяции. При этом данные, полученные во время пандемии, заставляют предположить, что должны быть еще эффекты *второго порядка*: так, уменьшение ОПО населения ведет к пропущенным случаям заболевания туберкулезом и уменьшению показателя заболеваемости в том же году.

Таким образом, мы можем ожидать, что модель должна выглядеть следующим образом:

$$it = \beta_0 + \beta_1 mt - 1 + \beta_2 st - 1 + \beta_3 st + \varepsilon t,$$

где $\beta_1 \approx 1$; $\beta_2 < 0$; $\beta_3 > 0$

Примечание: $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ — коэффициент, применяемый при регрессионном анализе

Данные пропущенные случаи заболевших ТБ могут быть выявлены в следующем году, что должно увеличить соответствующий показатель забо-

Таблица 3. Модель заболеваемости с учетом проведенного регрессивного анализа

Table 3. Incidence model with the regression analysis performed

Показатели	β_0	β_1	β_2	β_3
Значение коэффициента	0,14	1,01	-0,36	0,23
p-значение	Не применимо	$8,02 \times 10^{-11}$	$4,12 \times 10^{-05}$	0,001
Остаточная стандартная ошибка	0,017			
Скорректированный R-квадрат	0,99			

леваемости. Результаты проведенного регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Исходя из результатов проведенного регрессивного анализа и полученных закономерностей, можно сделать следующее выводы:

- Полученные p-значения для гипотез о незначимости коэффициентов малы — следовательно, статистическая значимость зависимости от всех трех параметров очень высокая;
- Значения коэффициентов такие, как ожидалось. В частности, знаки при коэффициентах β_2 и β_3 говорят о том, что большой ОПО увеличивает текущее число выявленных случаев ТБ и уменьшает их число в будущем;
- Общие показатели, представленные в конце табл. 3, говорят о том, что модель обладает высокой точностью и почти не содержит вероятностной составляющей;
- Можно убедиться, что без данных, соответствующих временной точке t 2020 г. (пандемия COVID-19), ничего, кроме зависимости заболеваемости от РТББ, установить бы не удалось.

Модель распространения туберкулеза с бактериовыделением

Полученная выше модель заболеваемости туберкулезом прямо не говорит о том, что случаи, пропущенные из-за снижения ОПО на туберкулез населения, приведут к увеличению РТББ. На данном этапе достоверно показано, что пропущенные случаи заболевания туберкулезом, обнаруженные в дальнейшем, повлияют на показатель заболеваемости. Однако тот факт, что абсолютное значение коэффициента β_2 существенно превышает коэффициент β_3 , может косвенно свидетельствовать о том, что те больные туберкулезом, которые не выявлены, могут повлиять на увеличение числа инфицированных МБТ людей. Мы убедимся, что этот эффект *третьего порядка* действительно имеет место, построив два сценария с низким и высоким охватом профилактическими осмотрами.

Для того, чтобы построение таких сценариев стало возможным, нам была нужна еще одна модель, предсказывающая РТББ. Ясно, что число зарегистрированных к концу года больных туберкулезом

с бактериовыделением (РТББ), должно зависеть от числа таких больных в предыдущем году и от текущей заболеваемости, которая, как было показано ранее, также зависит от показателя РТББ, а также от текущего и прошлогоднего ОПО.

Это приводит нас к модели, аналогичной той, которую мы использовали для расчета заболеваемости:

$$m_t = \gamma_0 + \gamma_1 m_{t-1} + \gamma_2 s_{t-1} + \gamma_3 s_t + \varepsilon_t.$$

Примечание: $\gamma_0, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ — коэффициенты, применяемые для регрессионного анализа

Результаты регрессионного анализа для этой модели представлены в табл. 4.

Таблица 4. Модель распространения туберкулеза с бактериовыделением

Table 4. Model of sputum smear-positive tuberculosis prevalence

Показатели	γ_0	γ_1	γ_2	γ_3
Значение коэффициента	0,38	1,055	-0,29	0,23
p-значение	не применимо	$2,51 \times 10^{-11}$	$9,18 \times 10^{-05}$	0,001
Остаточная стандартная ошибка	0,016			
Скорректированный R-квадрат	0,99			

Представленные в табл. 4 результаты демонстрируют закономерности, сходные с теми, которые были выявлены ранее в табл. 3. На следующем этапе мы перешли к построению двух сценариев: с низким и высоким охватом профилактических осмотров. Мы используем для данных сценариев значения охвата скринингом населения с одинаковым для обоих сценариев конечным значением ОПО населения в 90% (к 2027 г.). Полученные результаты представлены в табл. 5.

Как представлено в табл. 5, первоначально больший ОПО на туберкулез приводит к улучшению выявления и большему числу зарегистрированных

Таблица 5. Прогноз распространения туберкулеза с бактериовыделением

Table 5. Projected sputum smear-positive tuberculosis prevalence

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Скрининг (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением на 100 тыс. населения	19,9	20,4	18,3	16,5	14,6	18,3
Скрининг (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением на 100 тыс. населения	28,6	25,2	20,9	17,5	14,0	10,9

Таблица 6. Прогноз заболеваемости при оптимистичном и консервативном сценарии ОПО

Table 6. Projected incidence for optimistic and conservative scenarios of the population coverage with preventive screening

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
ОПО (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. населения	21,2	23,6	20,6	18,7	16,5	21,2
ОПО (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Заболеваемость на 100 тыс. населения	31,2	26,4	21,8	18,3	14,6	11,4

больных с бактериовыделением. Однако следует обратить внимание, что к 2026 г. больных становится меньше, чем при самых низких показателях ОПО на туберкулез. Данный факт можно констатировать даже без учета тех больных, которые в консервативном сценарии не были выявлены. При этом, если в 2027 г. в обоих сценариях ОПО предполагается в 90%, то в консервативном сценарии выявляются больные ТБ с бактериовыделением в 1,68 раз чаще, чем при оптимистичном сценарии. В табл. 6 представлен прогноз при оптимистичном сценарии, где прослеживаются аналогичные закономерности по заболеваемости туберкулезом с учетом ОПО на туберкулез.

Первоначально заболеваемость туберкулезом выше в оптимистичном сценарии благодаря лучшему выявлению больных туберкулезом, но уже с 2025 г. ситуация меняется на противоположную. В 2027 г. выявляются больные, которые не были выявлены ранее. При этом заболеваемость туберкулезом в консервативном сценарии оказывается в 1,86 раза выше, чем при оптимистичном сценарии.

Модель смертности от туберкулеза

Аналогично тому, как мы строили модели для заболеваемости и РТББ, мы можем построить модель для показателя смертности. Обозначим через D_t временной ряд показателя смертности от туберкулеза на 100 000 человек. Как и в случае остальных показателей, перейдем к logit-шкале:

$$d_t = \text{logit} (D_t/100000).$$

Исходный и преобразованный временные ряды приведены в табл. 7.

Таблица 7. Показатели смертности от туберкулеза за период с 2008 по 2021 год (на 100000 населения и в logit-шкале)

Table 7. Tuberculosis mortality rates from 2008 to 2021 (per 100,000 population and logit scale)

t	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
D_t	17,9	16,8	15,4	14,2	12,5	11,3	10,1	9,2	7,8	6,5	5,9	5,1	4,7	4,3
d_t	-8,63	-8,69	-8,78	-8,86	-8,99	-9,10	-9,20	-9,29	-9,46	-9,64	-9,74	-9,88	-9,97	-10,05

Рассмотрим модель, которая имеет вид, аналогичный моделям, построенным выше:

$$d_t = \alpha_0 + \alpha_1 m_{t-1} + \alpha_2 s_{t-1} + \alpha_3 s_t + \varepsilon_t.$$

Примечание: $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – коэффициент, применяемый в регрессионном анализе

Однако теперь мы можем ожидать, что увеличение ОПО и в текущем, и в предыдущем годах будет приводить к уменьшению текущего показателя смертности, т. е., что $\alpha_2 < 0$ и $\alpha_3 < 0$.

Применяя регрессионный анализ, приходим к результатам, представленным в табл. 8.

Таблица 8. Модель смертности от туберкулеза

Table 8. Tuberculosis mortality model

Показатели	α_0	α_1	α_2	α_3
Значение коэффициента	-0,13722	1,13083	-0,62782	-0,37935
p-значение	не используется	$4,91 \times 10^{-9}$	$4,86 \times 10^{-05}$	0,00235
Остаточная стандартная ошибка	0,03092			
Скорректированный R-квадрат	0,9956			

Как и ранее, мы наблюдаем большую статистическую значимость всех параметров модели, а также крайне высокий коэффициент детерминации. Далее проведено построение динамики показателя смертности от туберкулеза по двум ранее заявленным сценариям: с низким и высоким ОПО, которая представлена в табл. 9.

Как представлено в табл. 9, по двум сценариям отмечается планомерное снижение показателя смертности от туберкулеза как при консервативном, так

Таблица 9. Прогноз смертности от туберкулеза

Table 9. Projected tuberculosis mortality

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
ОПО (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Смертность на 100 тыс. населения	5,1	5,3	3,9	3,3	2,8	1,2
ОПО (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Смертность на 100 тыс. населения	2,7	1,7	1,2	0,9	0,6	0,4

и при оптимистичном сценарии, он должен достичь минимальных значений 1,2 и 0,4 на 100 тыс. населения к 2027 г. соответственно.

Сравнение эпидемиологических показателей за 2022 год, полученных в моделях и реальных

После построения и расчета данных в представленных моделях нами была проведена оценка заявленных моделей по полученным в 2022 г. данным эпидемических показателей: охвату профилактическими осмотрами, заболеваемости, распространности туберкулеза с бактериовыделением и смертности от туберкулеза. Данные по ОПО на туберкулез (73,6% в 2022 г.) позволили построить прогноз остальных показателей и сравнить прогнозируемые значения с реальными. Согласно полученным данным, реальная эпидемическая ситуация в 2022 году по показателям заболеваемости и смертности статистически значимо хуже, чем прогнозируемая (табл. 10).

Таблица 10. Прогнозируемые и реальные значения эпидемиологических показателей в 2022 г.

Эпидемиологический показатель	Прогноз на 2022 год (показатель на 100 тыс. нас; 95% ИП)*	Реальные показатели в 2022 году (показатель на 100 тыс.нас.)
Заболеваемость туберкулезом	27,7 (26,37–29,16)	31,1
Распространенность ТБ с бактериовыделением	25,6 (24,47–26,83)	26,6
Смертность от туберкулеза	3,3 (3,02–3,61)	3,8

* ИП – 95% интервал прогнозирования
* PI – 95% prediction interval

Согласно данным в табл. 10, прогнозируемые значения всех трех показателей показывают абсолютную корректность, интерпретируемость и согласованность между собой полученных моделей. Однако, как можно видеть, в 2022 г. все прогнозируемые показатели оказались несколько ниже, чем реальные. Исходя из этого, мы можем предположить наличие дополнительных факторов (не предусмотренных в моделях), ухудшающих показатели в реальности.

Обсуждение результатов

Скрининг и раннее выявление больных с применением как иммунологических, так и рентгенологических методов, является основным мероприятием для контроля распространения туберкулезной инфекции [9]. Однако уже в 2021 г. ВОЗ констатировал, что около 4,1 млн больных туберкулезом в 2020 г. не прошли диагностику туберкулеза или не попали в официальную статистику стран [19].

Благодаря имеющейся в Российской Федерации отлаженной системе профилактического обследования на туберкулез удалось справиться с тяжелой эпидемической ситуацией, которая сформировалась после распада Советского Союза [2, 13]. С 2009 по 2021 гг. отмечается планомерное снижение заболеваемости (82,6 до 31,1 на 100 тыс. населения) и смертности от туберкулеза (16,8 до 4,3 на 100 тыс. населения) [4].

В проведенном нами математическом анализе было доказано, что снижение в течение нескольких лет охвата населения профилактическим обследованием через несколько лет приведет не столько к росту заболеваемости или смертности, эти показатели изменятся позже, а первоначально приведет к увеличению числа больных туберкулезом с бактериовыделением внутри страны и росту распространения ТБ. При высоком бремени туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией будет увеличиваться риск инфицирования их МБТ и рост смертности от туберкулеза. Данный сценарий потребует дополнительных ресурсов и вмешательств по предотвращению распространения туберкулеза внутри страны или региона [6, 11].

Математическое моделирование, которое получило широкое распространение во времена пандемии COVID-19, уже сегодня представляет различные варианты течения эпидемического процесса с учетом полученных в 2020-2021 гг. реальных процессов. Данный вывод был также получен в исследовании, посвященном прогнозу течения эпидемического процесса относительно ВИЧ-инфекции [19]. Коллеги также обращают внимание на появление реальных последствий пандемии COVID-19 только через несколько лет.

В данных условиях создание региональных баз данных и персонального мониторинга диагностики и контроля эффективности лечения больных туберкулезом может быть реальным инструментом для коррекции сложившейся ситуации. Сегодня специалисты по лучевой диагностике говорят о необходимости более активного применения искусственного интеллекта и объединения усилий всех сообществ для проведения анализа данных с целью своевременного выявления туберкулеза даже на этапе появления минимальных изменений в легких. Очевидно, что работа по выявлению туберкулезной инфекции наиболее эффективна с применением методов иммунодиагностики, когда на этапе латентной туберкулезной инфекции можно провести профилактические мероприятия лицам с высоким риском развития туберкулеза [1, 6]. Так, иммунологические методы чаще всего в мировой практике применяются в группах высокого риска. Их информативность, как *in vitro* (ELISPOT, QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus), так и *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с Диаскинтестом® или пробы с другим аллергеном туберкулезным рекомбинантным) в ранней диа-

гностике туберкулезной инфекции была доказана [15]. При этом все применяемые тесты имеют определенные ограничения в диагностике туберкулеза на фоне иммуносупрессии [9]. Рентгенологические методы позволяют проводить массовый скрининг на туберкулез, могут применяться в отдаленных регионах страны [17].

В связи с нарушениями в работе отлаженной программы по профилактическому обследованию населения Российской Федерации во время COVID-19 возможно получение неблагоприятных отдаленных результатов [4]. Наибольшую информативность комплекс обследования на туберкулез имеет при сочетанном применении нескольких быстрых и высокоинформативных методов, например, при сочетании лучевых и молекулярно-генетических (Xpert MTB/RIF (Xpert) методов диагностики [11]. С расширением применения онлайн технологий телемедицина стала новым методом ведения больных с различными патологическими состояниями, в том числе и при туберкулезе.

Заклучение

Математическое моделирование с первых месяцев пандемии помогает понять развитие эпидемического процесса в отношении других инфекций на фоне COVID-19. Согласно полученным нами данным, можно ожидать роста заболеваемости туберкулезом, если все мероприятия по выявлению больных будут проводиться правильно и своевременно. В то же время, при отсутствии адекватных и усиленных мероприятий по раннему выявлению туберкулеза возможно ожидать роста смертности от туберкулеза, особенно в регионах с высоким бременем туберкулеза. При этом необходимо учитывать изменение состояния легочной ткани и иммунологического статуса пациентов, перенесших COVID-19.

Полученные данные демонстрируют необходимость проведения массового скрининга населения в условиях значительного распространения туберкулезной инфекции, чтобы своевременно выявлять больных туберкулезом, особенно с наличием бактериовыделения.

Поддержка публикации. Расчеты выполнены при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2021-602.

Publication Support. The calculations were supported by the grant of the Government of the Russian Federation for state support of scientific research carried out under the guidance of leading scientists, Agreement No. 075-15-2021-602.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С.59-67.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. –2022. –Т. 100, №3. – С.6-12..
3. Салина Т.Я., Морозова Т.И., Кудлай Д.А. Результаты кожной пробы диаскинтеста у больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами *M.tuberculosis*/ Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С.66-67
4. Старшинова А.А., Довгальук И.Ф., Кудлай Д.А., Бельтюков М.В., Яблонский П.К. Туберкулез взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки // Туберкулез и болезни легких. –2022. – Т.100, №9. – С.46-58.
5. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации (обзор литературы) // Педиатрия им. Сперанского. –2019. – №4. – С.229–35.
6. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгальук И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2012. –Т.89, №8. – С.40-43.
7. Стерликов С.А. Организационные аспекты повышения эффективности профилактических флюорографических осмотров // Медицинский Альянс. – 2013. –№ 4. – С.28-34.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.: ООО «Издательство «Триада», 2015. 280 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)
3. Salina T.Ya., Morozova T.I., Kudlay D.A. Results of the skin test Diaskintest in pulmonary tuberculosis patients caused by different genotypes of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 66-67. (In Russ.)
4. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A., Beltyukov M.V., Yablonskiy P.K. Tuberculosis adults and children in the Northwestern Federal District: changes in epidemiological rates and criteria for their assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 9, pp. 46-58. (In Russ.)
5. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation (Literature Review). *Pediatrics im. Speranskogo*, 2019, no. 4, pp. 229-35. (In Russ.)
6. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Yakunova O.A. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
7. Sterlikov S.A. Organizational aspects of increasing the effectiveness of preventive fluorographic examinations. *Meditinsky Alyans*, 2013, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)
8. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2011 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 280 p.

9. Auguste P, Tsertsvadze A., Pink J., Court R., Seedat F., Gurung T., et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* – 2016. – Vol.20, №38. – P.1-678.
10. Cilloni L., Fu H., Vesga F.J., Dowdy D., Pretorius C., Ahmedov S., Nair A.S., Mosneaga A., Masini E., Sahu S., Arinaminpathy N. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis // *Clinical Medicine.* – 2020. – №28. – P.100603.
11. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
12. Grubbs, Frank E. "Sample Criteria for Testing Outlying Observations" // *The Annals of Mathematical Statistics.* – 1950. – Vol.21, №1. – P. 27–58.
13. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet.* – 2020. – № 395. P.497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
14. Komsta L. "outliers: Tests for Outliers", 2022, Available at: <https://cran.r-project.org/package=outliers> [Accessed 19 Sep 2023].
15. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233> [Accessed 23 Feb 2023].
16. Ljung G. M., and G. E. P. Box. On a Measure of Lack of Fit in Time Series Models // *Biometrika.* – 1978. – Vol.65, №2. – P. 297–303.
17. Qin Z.Z., Ahmed S., Sarker M.S.S, Paul K., Adel A.S.S, Naheyan T., et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms // *Lancet Digit Health.* – 2021. – №3. – P.e543-e554. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00116-3)
18. R Core Team. "R: A language and environment for statistical computing." R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <https://www.R-project.org/> [Accessed 19 Sep 2023].
19. Shapiro S. S., and M. B. Wilk. "An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)." // *Biometrika.* – 1965. – Vol. 52, № 3/4. – P. 591–611. <https://doi.org/10.2307/2333709>
20. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – №191. – P.372-376.
9. Auguste P, Tsertsvadze A., Pink J., Court R., Seedat F., Gurung T. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678.
10. Cilloni L., Fu H., Vesga F.J., Dowdy D., Pretorius C., Ahmedov S., Nair A.S., Mosneaga A., Masini E., Sahu S., Arinaminpathy N. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *Clinical Medicine*, 2020, no. 28, pp. 100603.
11. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
12. Grubbs E.E. Sample Criteria for Testing Outlying Observations. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1950, vol. 21, no. 1, pp. 27-58.
13. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, no. 395, pp. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
14. Komsta L. Outliers: Tests for Outliers, 2022, Available: <https://cran.r-project.org/package=outliers> Accessed 19 Sep 2023
15. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, World Health Organization, 2018 Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233> Accessed 23 Feb 2023.
16. Ljung G.M., G.E.P. Box. On a Measure of Lack of Fit in Time Series Models. *Biometrika*, 1978, vol. 65, no. 2, pp. 297-303.
17. Qin Z.Z., Ahmed S., Sarker M.S.S, Paul K., Adel A.S.S, Naheyan T. et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms. *Lancet Digit Health*, 2021, no. 3, pp. e543-e554. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00116-3)
18. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available: <https://www.R-project.org/> Accessed 19 Sep 2023
19. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965, vol. 52, no. 3/4, pp. 591–611. <https://doi.org/10.2307/2333709>
20. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, no. 191, pp. 372-376.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Старшинова Анна Андреевна

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии,
начальник Управления научными исследованиями
Тел.: +7 (905) 204-38-61
E-mail: starshinova_777@mail.ru
E-mail: starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

Довгальук Ирина Федоровна

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия»
Тел.: +7 (812) 297-22-63
E-mail: prdovgaluk@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8383-8519

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center
2 Akkuratova St., St. Health, St., 197341

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department,
Head of Research Management Directorate
Phone: +7 (905) 204-38-61
Email: starshinova_777@mail.ru
Email: starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher,
Head of Phthisiopediatrics Direction
Phone: +7 (812) 297-22-63
Email: prdovgaluk@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8383-8519

ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение
Математического института им. В. А. Стеклова» РАН
191023, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 27

Осипов Николай Николаевич

Кандидат физико-математических наук, старший
научный сотрудник, научный сотрудник ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru
ORCID: 0000-0002-5391-3917

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских
наук, профессор кафедры фармакологии Института
фармации. Ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной
иммунологии № 71 ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии»
Тел.: +7 (985) 761-02-37
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034 П

St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute
of Russian Academy of Sciences
27, Nab. Reki Fontanki, St. Petersburg, 191023

Nikolay N. Osipov

Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Senior Researcher, Researcher,
St. Petersburg University
Email: nicknick@pdmi.ras.ru
ORCID: 0000-0002-5391-3917

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical
Science Institute. Leading Researcher of Laboratory of
Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71,
Immunology Research Institute
Phone: +7 (985) 761-02-37
Email: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034 П

Поступила 10.07.2023

Submitted as of 10.07.2023