

Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции

©2012 Носова Е.А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Минздрав, Москва, 127254, Россия*

Аннотация. Рассмотрены основные направления развития математического моделирования контроля и распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции). Основным способом описания эпидемической динамики ВИЧ-инфекции является популяционный подход. В зависимости от доступных данных и поставленных задач распространение вируса описывается как детерминированный или стохастический процесс. С помощью математических моделей описаны проблема иммунологического контроля ВИЧ-инфекции, естественное течение заболевания и развитие синдрома приобретенного иммунодефицита и его роль в эпидемической динамике ВИЧ-инфекции, эпидемия ВИЧ в неоднородных популяциях, экономические последствия развития эпидемии. Математическое моделирование применяется так же при разработке вакцин и новых методов терапии.

Большинство рассмотренных моделей, описывающих эпидемиологию ВИЧ-инфекции, решают частные задачи, связанные с конкретными мероприятиями по противодействию распространению ВИЧ среди населения конкретной территории. Применение данных других регионов для анализа и прогноза ситуации с помощью этих моделей дает недостоверные результаты.

Ключевые слова: ВИЧ, математические модели, социальная дезадаптация.

Сокращения:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ЛЖВС – люди, живущие с ВИЧ/СПИД

РФ – Российская Федерация

UNAIDS – The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

МКБ -10 – Международная классификация болезней 10-й редакции

ПИИ – потребители инъекционных наркотиков

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

АРВТ – антиретровирусная терапия

К. с. – константа скорости

У. с. – удельная скорость

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция и СПИД – заболевания, распространение которых наряду с туберкулезом и малярией находится на особом контроле международного сообщества.

ВИЧ-инфекция распространяется территории Земли неравномерно. UNAIDS классифицирует эпидемию ВИЧ в одних странах как генерализованную, когда угроза инфицирования высока для основной части населения, в других отмечается концентрация заболевания в отдельных группах населения, в третьих – процесс распространения настолько замедлен, что эпидемия классифицируется как низкоуровневая.

Рассматривая динамику числа лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС) по данным того же UNAIDS, можно заметить, что эпидемия в разных странах проходит через разные фазы (рис. 1).

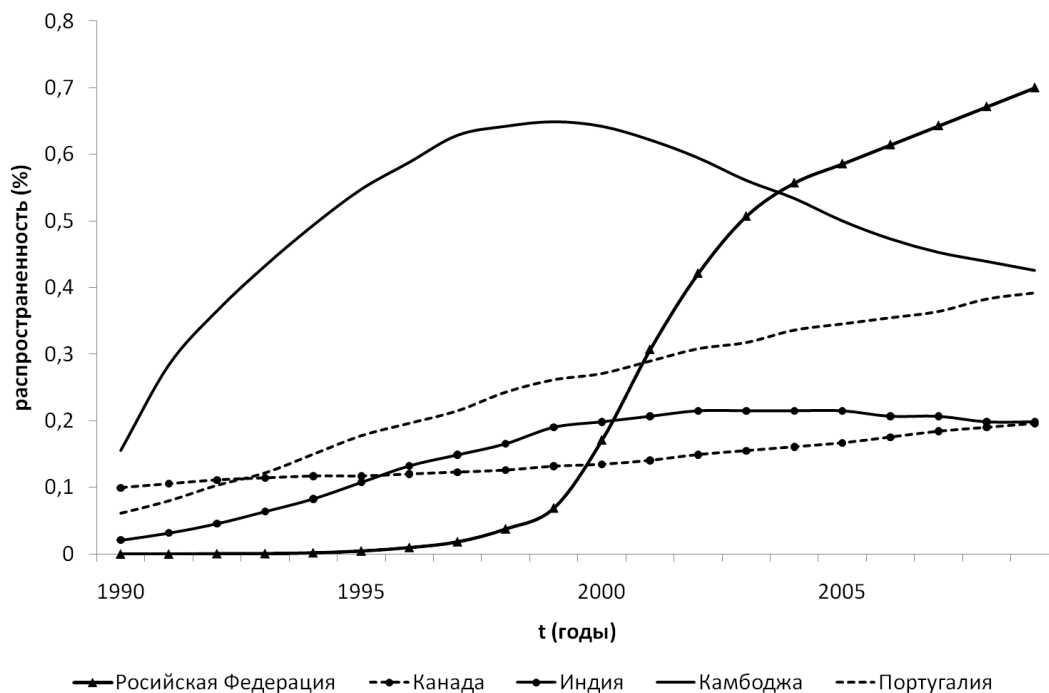


Рис. 1. Динамика распространенности ВИЧ-инфекции в странах мира по данным UNAIDS. (Распространенность измеряется как % ВИЧ инфицированных от всего населения) [1].

Например, в Канаде и Португалии ВИЧ-инфекция распространяется медленно. В Камбодже и Индии, несмотря на различный масштаб эпидемии, наблюдается схожее явление – число ЛЖВС проходит максимум в период 1995–2000 гг., и в настоящее время распространенность ВИЧ снижается. Что касается Российской Федерации, то на рис. 2 видно, что в 2000 г. имел место резкий рост распространенности и стабилизация процесса. В настоящее время число ЛЖВС в РФ растет умеренными темпами.

С чем могут быть связаны различия?

Один из ответов – различное время проникновения возбудителя в популяцию. В странах Южной Африки и Юго-Восточной Азии ВИЧ появился, по-видимому, значительно раньше, чем в остальном мире и долгое время не подвергался никакому контролю со стороны общества. Поэтому исследователи все чаще прибегают к использованию богатой базы данных о развитии эпидемии в этом регионе для настройки математических моделей.

Пример таких крупных государств как Россия и США показывает, что не только время проникновения ВИЧ на территорию влияет на характер течения эпидемии. На рис. 2 и 3 видно, что в одном государстве распространенность инфекции в регионах может отличаться в десятки раз. Распространенность ВИЧ варьируется от порядка 10 до 1000 случаев на 100 000 населения. Следовательно, локальные, региональные факторы оказывают существенное влияние на распространение инфекции. Описание и оценка вклада этих факторов является важной задачей эпидемиологии.



Рис. 2. Неравномерность распространения ВИЧ/СПИД в Российской Федерации (в 2007 году) по данным Федерального центра по профилактике и борьбе с распространением ВИЧ/СПИД [2].

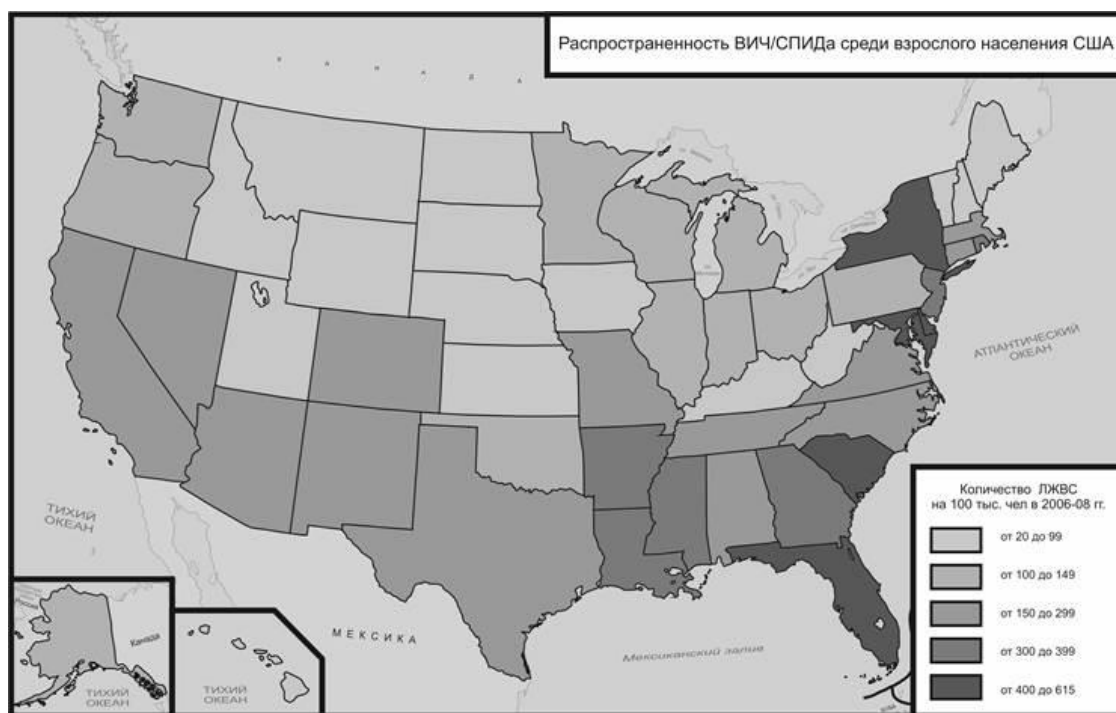


Рис. 3. Неравномерность распространения ВИЧ/СПИД среди взрослого населения США по данным CDC [3].

Пути и темп распространения вируса иммунодефицита человека определяются поведением индивидов. Поэтому важную роль в эпидемической динамике заболевания, вызванного этим вирусом, играют социальные и демографические характеристики населения, а в некоторых случаях и географические особенности территории проживания. Наличие подобных факторов в механизмах формирования эпидемии делает невозможным использование одних и тех же математических моделей и одинаковых значений параметров для прогноза ситуации в разных регионах мира и требует применения разных стратегий противодействия.

Можно ли называть распространение ВИЧ эпидемией?

Масштабы эпидемии ВИЧ-инфекции действительно относительно невелики – во всем мире инфицировано около 70 млн. человек¹. В то же время ежегодная заболеваемость весьма высока – до 3 млн. случаев в год, а средний возраст инфицированных находится в пределах 20–30 лет. ВИЧ-инфекция на сегодняшний день неизлечима и без поддерживающей терапии в среднем через 7–10 лет приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и гибели. Высокоактивная антиретровирусная терапия, позволяющая продлить жизнь и трудоспособность инфицированного ВИЧ индивида, имеет высокую стоимость. Таким образом, распространение ВИЧ влечет серьезные экономические потери.

В связи с важностью контроля распространения ВИЧ-инфекции большие средства выделяются на изучение эпидемических механизмов и методов противодействия, разработку вакцины и лекарств. Часть программ нацелена на сокращение новых случаев заболевания через профилактику заражения, другие ставят целью продление и улучшение качества жизни ВИЧ-инфицированных индивидов. В биологическом смысле две эти цели противоположны. С одной стороны, общество стремится ограничить распространение инфекции, с другой – поддерживает жизнеспособность ее резервуара.

Что можно считать критерием эффективности борьбы с ВИЧ?

Для анализа механизмов распространения ВИЧ, прогноза развития эпидемии и количественной оценки эффективности мероприятий широко применяются методы математического моделирования.

В настоящей статье приведен обзор существующих на сегодняшний день направлений развития моделирования эпидемической динамики ВИЧ. Число работ, содержащих модели распространения ВИЧ достаточно велико, поэтому мы ограничились наиболее базовыми на наш взгляд моделями и их наиболее успешными модификациями.

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1. Патогенез и естественное течение

ВИЧ-инфекция – заболевание вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

В Международной Классификации Болезней X редакции (МКБ-10) выделяют пять основных проявлений ВИЧ-инфекции: в виде инфекционных и паразитарных болезней, злокачественных новообразований, других уточненных болезней и состояний, а так же неуточненное. Многообразие форм, которые принимает данное заболевание, вызвано особенностями патогенеза ВИЧ.

Источником и резервуаром ВИЧ-инфекции является человек на всех стадиях заболевания. Исходно вирус был занесен человеку от человекообразных обезьян Экваториальной Африки, однако в настоящее время этот перенос не имеет эпидемического значения.

Накопление вируса происходит в клетках крови. В других жидкостях организма его концентрация недостаточна для заражения. Основную опасность представляют парентеральные (переливание и введение препаратов крови, трансплантация, загрязненные медицинские инструменты) и половые контакты. Данные пути передачи вируса называются горизонтальными. ВИЧ передается также вертикально от инфицированной матери к ребенку внутриутробно, во время родов, при грудном вскармливании.

¹ Для сравнения, микобактерией туберкулеза в мире инфицировано 2 млрд. человек

Проникая в организм человека, вирус иммунодефицита поражает только специфические клетки, имеющие на своей поверхности CD4+-рецепторы, главным образом, клетки иммунной системы – Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и клетки микроглии. В результате пораженная клетка становится неспособной выполнять свою функцию и погибает от непосредственного разрушения вирусом, взаимодействия с Т-киллером или апоптоза, что приводит к постепенному развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) с последующим летальным исходом.

Определение 1. *Под естественным течением (natural history) заболевания понимают последовательность изменений, происходящих в организме с момента инфицирования до наступления законченного случая (смерти либо выздоровления).*

Для ВИЧ-инфекции было разработано несколько подходов к описанию процесса прогрессирования заболевания от момента проникновения вируса в организм до развития СПИД.

Одна из ранних версий классификации стадий ВИЧ-инфекции была разработана в США и называется классификацией Уолтера–Рида [4]. Индивиды подразделяются в ней на пять групп:

- 1А – серонегативные с высоким риском заражения,
- 1В – серопозитивные бессимптомные,
- 2А – ВИЧ-инфицированные с синдромом лимфаденопатии,
- 2В – ВИЧ-инфицированные со СПИД-ассоциированными заболеваниями,
- 3 – больные СПИДом.

Данная классификация использовалась в ранних работах по моделированию естественного течения ВИЧ-инфекции, но не распространена из-за трудностей применения.

Наиболее известна за рубежом классификация, разработанная CDC. С 1993 г. она официально применяется в США и ряде других стран.

Первоначальная версия данной классификации, основанная на отдельных клинических проявлениях заболевания, была разработана в 1986 г. и активно использовалась при разнообразных эпидемиологических исследованиях. В 1993 году классификация по клиническим проявлениям была дополнена условиями на количество CD4+ лимфоцитов в крови пациента. Наименования стадий приведены в табл. 1.

Таблица 1. Классификация стадий ВИЧ-инфекции CDC [4]

Стадия	Клинические проявления	Концентрация CD4+(клеток/мкл)
A1	Асимптоматическая и острая первичная ВИЧ-инфекция, персистирующая генерализованная лимфаденопатия.	> 500
A2		499–200
A3		< 200
B1	Симптомы, не включенные в список категории С и удовлетворяющие, по крайней мере, одному из следующих условий: <ul style="list-style-type: none"> • ассоциированы с ВИЧ-инфекцией или являются признаками нарушения клеточного иммунитета; • по мнению врачей, имеют клиническое течение, осложненное ВИЧ-инфекцией. 	> 500
B2		499–200
B3		< 200
C	СПИД-ассоциированные заболевания.	-

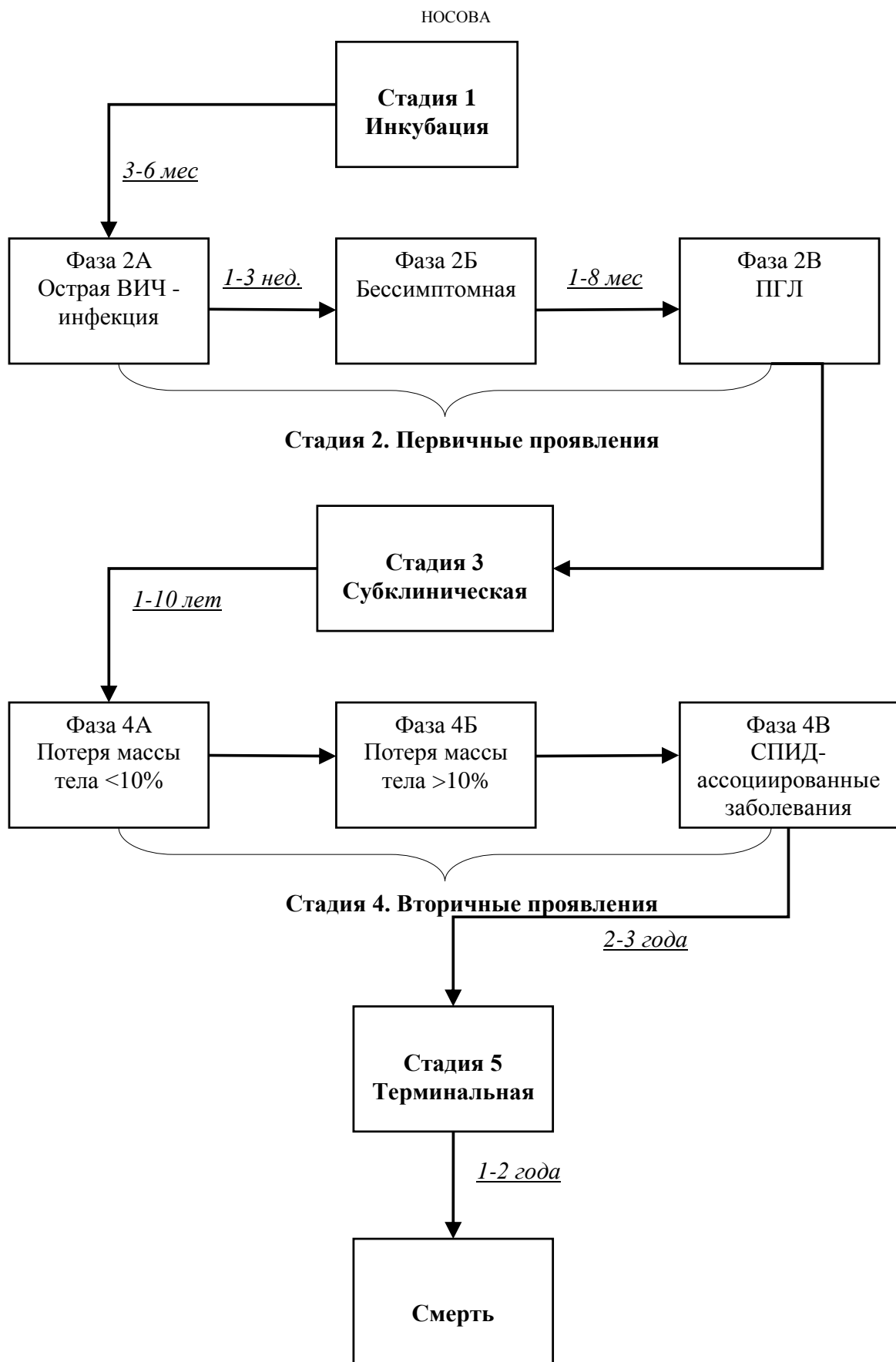


Рис. 4. Классификация стадий ВИЧ-инфекции по В.И. Покровскому [4].

В современной зарубежной литературе при классификации состояний инфицированного индивида принято различать два основных параметра: уровень CD4+ клеток и вирусную нагрузку. Первый показатель характеризует резерв иммунной системы организма, второй равен числу копий РНК ВИЧ в сыворотке крови инфицированного индивида. Методы терапии при ВИЧ-инфекции соответственно разделены по направлениям: стабилизация и повышение уровня CD4+ клеток и снижение вирусной нагрузки.

В Российской Федерации используется клиническая классификация стадий ВИЧ-инфекции, предложенная В.И. Покровским [4], которая является вариантом классификации по клиническим проявлениям и позволяет точнее учесть индивидуальные проявления ВИЧ-инфекции.

Уровень CD4+ лимфоцитов в крови пациента не учитывается классификацией, так как уровень развития, внедрения и синхронизации методик определения данного показателя на территории России недостаточен.

На рис. 4 представлена схема развития ВИЧ-инфекции по классификации В.И. Покровского.

Особенностью классификации, действующей на территории России, является наличие стадии инкубации, то есть периода, в течение которого ВИЧ-инфицированный индивид не может быть выявлен из-за недостаточной концентрации вируса и антител к нему в организме.

Вопрос о связи ВИЧ и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) до сих пор подвергается сомнению рядом исследователей, но большинство представителей медицинского сообщества находит доказательства взаимосвязи убедительными, что зафиксировано в соглашении, подписанном в 2000 году на конференции в Дурбане.

2. Эпидемиология и контроль распространения ВИЧ-инфекции

Для оценки тяжести эпидемического процесса ВИЧ-инфекции используются два основных показателя – распространенность и заболеваемость.

Определение 2. *Распространенностью называется величина, равная доле инфицированных индивидов в общей численности популяции в наблюдаемый момент времени.*

Определение 3. *Заболеваемостью называется величина, равная числу индивидов, инфицированных в некоторый заданный промежуток времени, отнесенному к общей численности популяции.*

Определение 4. *Поведение, при котором индивид не прибегает к мерам защиты от инфицирования, называется рискованным.*

Определение 5. *Ядерная группа (Core-group, ядро эпидемии) – множество индивидов, уровень рискованного поведения которых достаточен для порождения жизнеспособных цепей передачи заболевания, и отсутствие которых приводит к полному исчезновению инфекции в популяции [5].*

Определение 6. *Индивиды, практикующие рискованные контакты с представителями как ядерной группы, так и остальной части популяции, образуют мостовую группу (bridge-group, группа-мост) [5].*

Множество индивидов, не относящихся ни к ядру, ни к мосту, будем называть основной популяцией.

Определение 7. *Группы населения, находящиеся в условиях повышенного риска инфицирования ввиду социально-экономических или поведенческих причин, называются группами риска [5].*

Для ВИЧ-инфекции выделяют следующие группы риска: мужчины би- и гомосексуальной ориентации, работники коммерческого секса и потребители инъекционных наркотиков, больные, зависимые от переливаний крови, вахтовые рабочие, водители дальнобойщики, дети-сироты.

На рис. 5 приведена классическая структура популяции относительно интенсивности передачи вируса с указанием групп риска.

Риск проникновения вируса за пределы ядерной группы определяется различными факторами: проницаемость границы для взаимодействий, размер группы-моста. Очевидно, что в зависимости от социальных и экономических условий, культурных традиций структура и численность субпопуляций может меняться.



Рис. 5. Структура популяции относительно риска распространения ВИЧ [5]. Серым тоном обозначена ядерная группа, пунктирной границей – группа-мост. Показана доля соответствующих субпопуляций в общей численности взрослого населения, толщина стрелок отражает оценочную интенсивность передачи вируса между субпопуляциями.

Описанная структура популяции приводит к усложнению динамики эпидемического процесса, возникновению фаз эпидемии и переходов между ними.

Определение 8. *Фазой эпидемии называется состояние популяции, при котором заболевание распространяется в основном в одной или нескольких ее частях, отличающихся характерным риском инфицирования.*

Для ВИЧ-инфекции выделяют три основные фазы. Низкоуровневая (low-level) фаза – период, в течение которого рост распространенности незначительный. Далее в течение более короткого промежутка времени наблюдается резкий рост числа инфицированных за счет насыщения инфекцией ядерной группы, за которым следует фаза концентрации (concentrated) с медленным проникновением инфекции в группу-мост. При насыщении данной группы наблюдается рост распространенности, обусловленный проникновением вируса в основную популяцию – начало генерализованной (generalized) фазы.

Согласно постановлению правительства РФ N 715 от 1 декабря 2004 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих», болезнь, вызванная ВИЧ, является социально значимым и опасным для окружающих заболеванием. Это обуславливает определенный механизм взаимодействия системы здравоохранения с данной болезнью:

создаются центры по борьбе и профилактике ВИЧ/СПИД, законом предусмотрены льготы, бесплатные лекарства, ведется эпидемиологический контроль.

К профилактическим мероприятиям для ВИЧ относятся различные «проекты снижения вреда» среди основных групп риска, включающие в себя пропаганду здорового образа жизни, использование барьерных методов контрацепции, обеспечение «чистого» инъекционного оборудования. Некоторые виды мероприятий, принятые на международном уровне, запрещены законодательством Российской Федерации. К таким, например, относится метадон-заместительная терапия среди потребителей инъекционных наркотиков.

В профилактические меры входит и профилактика заражения при медицинских манипуляциях: обеспечение стерильными материалами, постконтактная профилактика, а так же профилактика вертикальной передачи вируса от инфицированных беременных женщин плоду.

Проблема своевременного выявления и начала лечения ВИЧ-инфицированных индивидов также имеет большое профилактическое значение. Оценка качества выявления инфицированных является важной характеристикой эффективности работы системы здравоохранения. В большинстве стран мира приняты две основных стратегии выявления: случайное выборочное тестирование и тестирование индивидов, имевших контакты с уже выявленными инфицированными индивидами.

ВИЧ-инфекция не поддается окончательному излечению имеющимися лекарственными средствами. Поэтому основной целью лечения является максимально возможное продление и улучшение качества жизни больного с сохранением его работоспособности. Лечение ВИЧ-инфекции является комплексным и включает антиретровирусную терапию (АРВТ), направленную непосредственно на возбудителя, иммунокорректирующую терапию посредством иммуномодуляторов, лечение сопутствующих заболеваний.

АРВТ осуществляется химиопрепаратами, нарушающими репродукцию вируса. Как правило, это дорогостоящие препараты. Все лекарства для АРВТ различаются по химическому составу и подразделяются на группы. Совместное применение нескольких препаратов снижает риск развития лекарственной устойчивости ВИЧ. Антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции проводят во 2-й стадии заболевания при возникновении ранних клинических проявлений. После нормализации состояния и значительного повышения количества CD4+ лимфоцитов лечение прекращают. Возобновление терапии происходит в конце 3-й стадии при возникновении оппортунистических заболеваний и падении уровня CD4+ клеток до критического. На 5 стадии проводят паллиативное лечение, направленное главным образом на уменьшение тяжести заболевания и снятие болевых симптомов.

Одной из основных проблем лечения ВИЧ-инфекции является формирование приверженности больных к терапии. Приверженность к терапии характеризуется точностью и продолжительностью выполнения режимов лечения.

Лекарственные препараты, применяемые для снижения вирусной нагрузки и повышения уровня CD4+ клеток имеют большое количество побочных эффектов. Под действием этого фактора, а также в силу поведенческих особенностей ВИЧ-инфицированных, частыми являются случаи нарушения режима либо полного прекращения терапии. Возобновление лечения в таких ситуациях, как правило, теряет прежнюю эффективность из-за формирования устойчивости вируса к лекарству и патологических изменений иммунитета. Прекращение лечения приводит к значительным экономическим потерям. Поэтому для исследователей важно получать оценки эффективности применения терапии в условиях различной приверженности инфицированных индивидов к лечению.

К отдельному виду мероприятий по предотвращению распространения ВИЧ-инфекции относится разработка вакцины от вируса иммунодефицита человека.

Потенциальная анти-ВИЧ вакцина может обладать как защитными, так и терапевтическими свойствами.

Определение 9. *Защитная эффективность вакцины – доля вакцинированных индивидов, приобретающих иммунитет после вакцинации.*

Определение 10. *Инфекционная эффективность вакцины – коэффициент снижения вероятности заражения восприимчивых индивидов инфицированным после вакцинации терапевтической вакциной.*

Определение 11. *Прогрессивная эффективность вакцины – коэффициент снижения константы скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД у инфицированного индивида после вакцинации.*

Важным показателем при моделировании вакцинации является критическая доля индивидов, подлежащих вакцинации [5]. Эта величина показывает, какая доля индивидов должна быть вакцинирована, чтобы избежать развития эпидемии.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОДЕЛЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1. Основные направления развития моделирования ВИЧ-инфекции

Опубликованные математические модели решают следующие задачи, связанные с проблемой контроля распространения ВИЧ-инфекции: исследование иммунологической динамики в рамках одного организма, прогнозирование развития эпидемической ситуации на популяционном уровне и прогнозирование последствий в экономике и социальной сфере.

Решение задачи прогнозирования последствий эпидемии ВИЧ-инфекции в экономике и социальной сфере является одним из важнейших направлений при принятии управленческих решений. Как правило, для прогнозирования последствий специалисты прибегают к корректировке существующих экономико-демографических моделей экспертными оценками влияния эпидемии ВИЧ/СПИДа. Данное направление довольно подробно рассмотрено в работах Денисова и Сакевич [6,7].

Задача моделирования иммунологической динамики ВИЧ-инфекции в рамках одного организма направлена на изучение биологических процессов взаимодействия вируса с организмом хозяина. Первые работы по данному направлению появились несколько позже эпидемиологических моделей (в 1990 году) поскольку на момент открытия вируса уже были доступны статистические данные о заболеваемости и распространенности нового заболевания, а на изучение свойств инфекционного агента требовалось определенное время.

Основные вопросы, которые исследуются с помощью иммунологических моделей: естественное течение ВИЧ-инфекции, роль терапии и поиск вакцины от вируса иммунодефицита человека. Данный вид моделей активно применяется исследователями там, где по этическим и медицинским соображениям невозможно проведение клинических испытаний, и в фармако-экономических исследованиях.

Возникновение и развитие иммунологических моделей связано с работами таких исследователей как Перельсон и Нельсон, Новак и Мэй, Снедекор, Смит и Уолл, Комменгес и Джолли, Кулшоу и ряда других.

Первые модели эпидемической динамики ВИЧ-инфекции появились в конце 80-х годов XX века почти одновременно с открытием самого вируса.

Модели эпидемиологии ВИЧ-инфекции можно различать по трем признакам: популяционные или индивид-ориентированные, детерминированные или стохастические, аналитические или имитационные.

Популяционный подход основан на редукции исследования сообщества индивидов к рассмотрению классов отношения индивидов к инфекции (восприимчивые, инфекционные, иммунные). Дальнейшая работа осуществляется только в терминах состояния этих классов.

Популяционные модели ВИЧ-инфекции можно разделить на три крупных класса: агрегированные (SP), структурные (DI и SI) и комбинированные (DISP и DSSP). Агрегированные (stage progression) SP-модели описывают динамику численности индивидов, находящихся в разных стадиях заболевания ВИЧ-инфекции, при предположении, что популяция однородна по рассматриваемым эпидемиологическим параметрам. Структурные модели разделяются на DI-модели различной инфекционности (different infectivity) и SI-модели (susceptible-infected) динамики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). DI-модели предполагают, что популяция восприимчивых к ВИЧ-инфекции индивидов однородна, а популяция инфицированных состоит из групп индивидов с различной способностью к распространению вируса. SI-модели предполагают также, что и восприимчивые индивиды инфицируются с разной скоростью. Структурные модели, дополненные динамикой ВИЧ-инфекции по стадиям, образуют широкий класс комбинированных моделей.

В отдельную группу следует выделить модели с кластеризацией индивидов, в которых предпринята попытка с помощью популяционного подхода описать реальную структуру популяции. Постановка задач в этих моделях отличается от других осредненных моделей тем, что переменными могут являться не только группы, состоящие из отдельных индивидов, но и группы групп индивидов (семьи, пары и т. п.).

В популяционных моделях исследуется динамика численности групп-популяций в ходе некоторого биологического процесса. Действующей или изучаемой единицей *индивид-ориентированной* модели является *агент* – наименьшая сущность, изменение состояния которой способно влиять на состояние системы в целом. Агентом может быть отдельный живой организм или их совокупность (семья, прайд, колония и т. п.).

Термин «*индивид-ориентированное моделирование*» изначально предназначался для обозначения методов изучения интегральных характеристик популяции как результата множества локальных взаимодействий ее отдельных членов – агентов [8]. Однако впоследствии эти понятия стали применяться к любым моделям, не попадающим под понятие популяционной модели в ее классическом понимании.

Например, в серии работ (1995–2010) с участием Бертрана Овера [9,10] моделирование распространения ВИЧ-инфекции осуществляется смешанным стохастико-детерминированным способом, но все же вычислительные операции производятся над численностями групп-популяций, объединенных по некоторому общему признаку, а не над действующими единицами – индивидами. Тем не менее, авторы манипулируют такими терминами, как «*вектор индивидуальных свойств агента*», присущими более индивид-ориентированным моделям.

Построение модели на уровне описания отдельной особи обуславливает ряд преимуществ, таких как прозрачность по отношению к объективным биологическим механизмам, возможность описывать исследуемый объект с большой степенью детализации, извлекать больше полезной информации из результатов моделирования.

Главная трудность, возникающая при таком подходе – рост числа параметров. Рассмотрение сложной системы как совокупности множества индивидуальных подсистем вынуждает исследователя подробно описывать каждую единицу данной системы. Информация, получаемая на выходе, представляет собой также большой массив данных, отражающих конечное состояние каждого агента, которые подлежат дальнейшей обработке статистическими методами. Это требует достаточно высоких технологических возможностей современной вычислительной техники.

Определение 12. Модели, в которых интегральные характеристики системы как целого получаются в результате множества локальных взаимодействий минимальных единиц – агентов – называют мультиагентными моделями.

Для моделирования распространения таких заболеваний как ВИЧ-инфекция более значимым чаще является не изучение инфекционных свойств агентов, а исследование каналов распространения вируса – связей.

Определение 13. Модели, в которых интегральные характеристики системы как целого получаются в результате моделирования сети взаимодействий агентов, называют сетевыми моделями.

Сетевым моделям распространения инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, посвящены, например, работы при участии Крецхмара [11,12], а также группой Слоота и Бухановского [13,14]. Одним общим недостатком этих работ можно считать отсутствие ссылок на реальные данные, использованные для расчетов.

После того как определен способ описания биологических сущностей – популяции или агенты, – сам биологический процесс может быть представлен в детерминированной либо стохастической форме.

Если математическая постановка задачи не позволяет получить свойства решения, характеристики популяции, аналитически, то такая модель называется *имитационной*.

2. SP, DI и DISP подходы к описанию эпидемической динамики ВИЧ-инфекции

Модели прогрессирования по стадиям (SP) и различной инфекционности (DI), а также их комбинация являются настолько распространенным подходом к постановке задачи описания эпидемической динамики ВИЧ-инфекции, что большинство их общих аналитических свойств уже выявлено и доказано.

С точки зрения математической постановки SP и DI модели могут показаться похожими. Вся популяция разделена на классы восприимчивых к ВИЧ (S), n групп инфицированных (I_i) и больных СПИДом (A). Динамика описывается $n + 2$ обыкновенными дифференциальными уравнениями относительно численностей соответствующих классов как функций времени. Если в модели учитывается возрастная динамика индивидов, то переменные – функции времени и возраста, и система обыкновенных дифференциальных уравнений заменяется системой уравнений в частных производных. Мы не будем рассматривать это расширение, а остановимся на моделях без возрастной динамики [15–17].

В табл. 2 представлены параметры и переменные для SP и DI моделей.

Таблица 2. Параметры и переменные структурных (DI) и агрегированных (SP) моделей

Символ	Описание	
	DI	SP
Переменные – численности популяций		
S	восприимчивых к ВИЧ	
I_i	инфицированных в группе i	инфицированных в стадии i
A	больных СПИДом	
Параметры		
k_i	доля индивидов, приобретающая инфекционность группы i после инфицирования	нет
λ	сила инфекции ВИЧ	
γ_i	нет	константа скорости прогрессирования из стадии i в $i+1$

v_i	константа скорости развития СПИД в группе i	нет
β_i	трансмиссивность ВИЧ в состоянии I_i	
c	частота смены партнеров в единицу времени	
μ	константа скорости смерти от всех причин кроме СПИДа	
δ	константа скорости смерти от СПИДа	

Для случая без возрастной динамики система уравнений для SP-модели имеет вид:

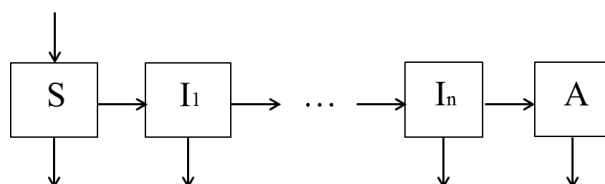
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu(S^0 - S) - \lambda S, \\ \frac{dI_1}{dt} = \lambda S - (\gamma_1 + \mu)I_1, \\ \frac{dI_i}{dt} = \gamma_{i-1}I_{i-1} - (\gamma_i + \mu)I_i, \quad i = \overline{2, n}, \\ \frac{dA}{dt} = \gamma_n I_n - \delta A. \end{array} \right. \quad (1)$$

Для DI-модели система уравнений имеет вид:

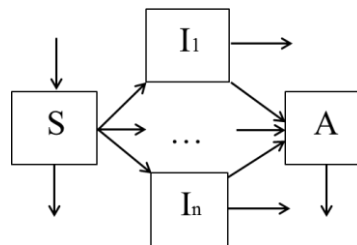
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu(S^0 - S) - \lambda S, \\ \frac{dI_i}{dt} = k_i \lambda S - (\mu + v_i)I_i, \quad i = \overline{1, n}, \\ \frac{dA}{dt} = \sum_{j=1}^n v_j I_j - \delta A, \end{array} \right. \quad (2)$$

где S^0 – начальная численность восприимчивых индивидов.

На рис. 6 представлены схемы переходов состояний индивидов для SP (рис. 6а) и DI (рис. 6б) моделей. Стрелками показаны потоки индивидов.



а) SP – модель прогрессирования по стадиям



б) DI модель различной инфекционности

Рис. 6. Схема изменения состояний индивида в агрегированной (SP) и структурной (DI) модели.

Для случая моделей (1) и (2), в которых естественная смертность уравновешивает рождаемость, в процессе применения моделей к данным были определены ряд

основных величин, характеризующих динамику эпидемии в модельной популяции (табл. 3).

Относительное влияние инфицирования в группе i (ρ_i) равно отношению силы инфекции в данной группе к общепопуляционной силе инфекции.

$$\rho_i(t) = \frac{\lambda_i(t)}{\lambda} = \frac{\beta_i I_i(t)}{\sum_{j=1}^n \beta_j I_j(t)}.$$

Несмотря на принципиальное различие SP и DI подходов к описанию эпидемической динамики, в табл. 3 можно видеть некоторое сходство выражений. Например, средняя продолжительность инфекционного периода ($\bar{\tau}$) – времени от момента заражения до развития СПИД – и средняя инфекционность ($\bar{\beta}$) в структурном подходе определяются через доли индивидов, развивающих инфекционность группы i (k_i), а в агрегированном подходе через доли индивидов, доживших до стадии i (q_i).

Решение в DI и SP подходе имеет два состояния равновесия: в отсутствие инфекции и эндемическое. Устойчивость равновесия в отсутствие инфекции определяется величиной базовой скорости репродукции R_0 . Если $R_0 < 1$, то эпидемия не развивается. Эндемическое равновесие является асимптотически устойчивым.

Таблица 3. Характеристики решения структурных (DI) и агрегированных (SP) моделей

Символ	Название	Выражение для моделей	
		DI	SP
$\bar{\tau}_i$	Средняя продолжительность пребывания в состоянии I_i	$\frac{1}{\mu + \nu_i}$	$\frac{1}{\mu + \gamma_i}$
q_i	Константа скорости дожития до стадии i	нет	$\prod_{j=1}^{i-1} \gamma_j \bar{\tau}_j$
$\bar{\tau}$	Средняя продолжительность инфекционного периода	$\sum_{i=1}^n \frac{k_i}{\mu + \nu_i}$	$\sum_{i=1}^n \frac{q_i}{\mu + \gamma_i}$
$\bar{\beta}$	Средняя инфекционность	$\sum_{i=1}^n \frac{k_i \beta_i}{(\mu + \nu_i) \bar{\tau}}$	$\sum_{i=1}^n \frac{q_i \beta_i}{(\mu + \gamma_i) \bar{\tau}}$
R_0	Базовая скорость репродукции ВИЧ-инфекции	$c \bar{\tau} \bar{\beta}$	
<i>Эндемическое равновесие</i>			
λ^*	Сила инфекции	$\frac{R_0 - 1}{\bar{\tau}}$	
S^*	Численность восприимчивых индивидов	$\frac{\mu S_0}{\mu + \lambda^*}$	
I^*	Численность инфицированных индивидов	$S^*(R_0 - 1)$	
I_i^*	Численность инфицированных индивидов в группе i	$\frac{k_i S^* \lambda^*}{\mu + \nu_i}$	$\frac{q_i S^* \lambda^*}{\mu + \gamma_i}$
ρ_i^*	Относительное влияние инфицирования в группе i в равновесии	$\frac{k_i \beta_i}{(\mu + \nu_i) \bar{\beta} \bar{\tau}}$	$\frac{q_i \beta_i}{(\mu + \gamma_i) \bar{\beta} \bar{\tau}}$

Закономерности, определяющие параметры для агрегированного и структурного подхода, идентичны, однако различие лежит глубоко в принципах построения моделей. DI-модели не позволяют учитывать особенности, связанные с инфекционностью индивидов в различных стадиях заболевания. SP-модели не учитывают индивидуальных различий членов популяции.

Устойчивость равновесия в отсутствие инфекции, численности инфицированных индивидов в эндемическом равновесии и сила инфекции в SP подходе зависят, главным образом, от констант скорости прогрессии заболевания, в DI подходе – от констант скорости развития СПИДа у различных групп. Модель, учитывающая оба эти явления: структуру инфекционности индивидов и естественное течение ВИЧ-инфекции, должна давать лучшее приближение к реальным данным.

В комбинированной DISP-модели предполагается, что заболевание проходит m стадий. При этом вся популяция может быть разделена на n групп, для каждой из которых характерны свои особенности течения ВИЧ-инфекции (продолжительность и инфекционность стадий). В результате прогрессирования болезни все индивиды приходят в стадию СПИД, в которой индивидуальные различия стираются. Число параметров и переменных модели (табл. 4) возрастает. Схема переходов состояния индивида в комбинированной DISP-модели показана на рис. 7.

Таблица 4. Параметры и переменные комбинированной DISP-модели

Символ	Описание
Переменные – численности популяций	
S	восприимчивых к ВИЧ
I_i^j	инфицированных в группе i в стадии j
A	больных СПИДом
Параметры	
k_i	доля индивидов, приобретающая свойства группы i после инфицирования
λ	сила инфекции ВИЧ
γ_i^j	константа скорости прогрессирования из стадии j в $j + 1$ в группе i
β_i^j	трансмиссивность ВИЧ в состоянии I_i
μ	константа скорости смерти от всех причин кроме СПИДа
δ	константа скорости смерти от СПИДа

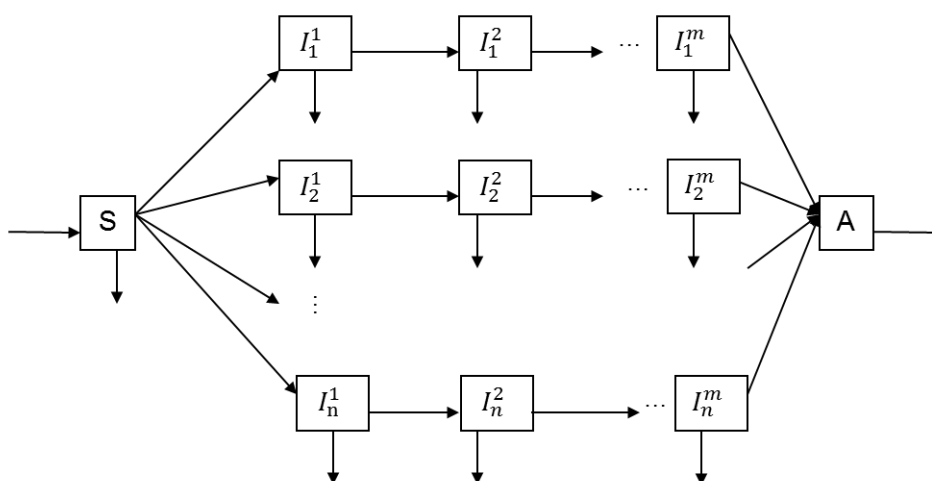


Рис. 7. Схема изменения состояний индивида в комбинированной DISP-модели.

Вероятности дожития индивида с инфекционностью j до стадии i равны:

$$q_{ji} = \prod_{k=1}^{i-1} \frac{\gamma_{jk}}{\mu + \gamma_{jk}}.$$

Средняя продолжительность инфекционного периода для индивидов в модели определяется формулой:

$$\bar{\tau} = \sum_{j=1}^n k_j \sum_{i=1}^m \frac{q_{ji}}{\mu + \gamma_{ji}}.$$

Средняя инфекционность индивида:

$$\bar{\beta} = \frac{1}{\bar{\tau}} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m \frac{\beta_{ji} q_{ji}}{(\mu + \gamma_{ji})^2}.$$

Хайман, Ли и Стэнли в своей работе [15] показали, что положение равновесия в отсутствие инфекции в DISP-модели существует, но неустойчиво.

Применение комбинированных моделей намного сложнее, чем простых SP и DI подходов, так как требует большей детализации исходных данных. Большинство таких моделей применяются для работы с данными когортных исследований отдельных групп риска.

3. SI-модель динамики инфекций передаваемых половым путем

Наибольшее распространение среди эпидемиологов получила классическая SI-модель. Впервые она была предложена Куком и Йорком в 1973 году [18] и применялась для анализа распространения инфекций, передаваемых половым путем. Для анализа распространения ВИЧ эту модель первыми применяли Андерсон с соавторами, а так же Жакез, Саймон и Купман [19–22].

Классическая SI-модель предполагает, что в популяции численностью N индивидов существуют n групп, различающихся склонностью вступать в рискованные сексуальные контакты. В каждой группе I_i индивидов инфицированы и $S_i(t) = N_i(t) - I_i(t)$ восприимчивы к инфекции. Тогда динамика численности популяции может быть описана с помощью системы уравнений вида:

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = f_i - \mu_i^S S_i - \omega_i \sum_{j=1}^n p_{ij} I_j S_i, \\ \frac{dI_i}{dt} = \omega_i \sum_{j=1}^n p_{ij} I_j S_i - \mu_i^I I_i, \end{cases} \quad i = \overline{1, n}. \quad (3)$$

Численность восприимчивых индивидов в i -й группе может расти за счет притока в группу новых индивидов извне популяции f_i (например, взросление подростков), и убывать в результате гибели индивидов с коэффициентом μ_i^S и инфицирования.

Численность инфицированных индивидов в i -й группе растет в результате инфицирования восприимчивых и убывает в результате гибели индивидов с коэффициентом μ_i^I .

Слагаемое, описывающее инфицирование, состоит из двух компонент: матрицы вероятностей формирования пар P и вектора вероятностей эффективных контактов ω . На популяционном уровне каждая компонента матрицы P характеризует доленое распределение рискованных взаимодействий каждой группы с другими частями популяции, каждая компонента вектора ω – удельную скорость инфицирования.

Матрица P называется *матрицей контактов*. Существует два естественных ограничения на ее элементы:

- 1) $\forall i = \overline{1, n} \quad \sum_j p_{ij} = 1,$
- 2) $\forall i, j = \overline{1, n} \quad c_i(S_i + I_i)p_{ij} = c_j(S_j + I_j)p_{ji}.$

Первое условие следует из определения элемента матрицы P . Поскольку сумма элементов строки i матрицы P равна сумме долей контактов группы i по всем группам, то, естественно, полная доля равна 1.

Второе условие можно назвать «законом сохранения контактов». Заключается оно в требовании симметрии – число контактов группы i с группой j должно быть равно числу контактов группы j с группой i .

Схема переходов состояний индивидов в модели приведена на рис. 8а, параметры и переменные модели – в табл. 5.

В классической SI-модели (рис. 8а) индивиды не переходят между группами. Уровень рискованного поведения предполагается постоянным все время наблюдения (*статический риск*). Распространение инфекции происходит за счет взаимодействия индивидов, которое может быть задано разными способами.

В модели *полностью ограниченного перемешивания* индивиды взаимодействуют только внутри своей группы и матрица P – единичная матрица.

$$P = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}.$$

Модель *пропорционального перемешивания* предполагает, что доля контактов групп i и j пропорциональна доле контактов группы j в общем числе контактов

$$\forall i, j = \overline{1, n} \quad p_{ij} = c_j \frac{S_j + I_j}{\sum_k c_k (S_k + I_k)}.$$

Таким образом, строки контактной матрицы при пропорциональном перемешивании одинаковые.

Линейная комбинация двух первых случаев представляет собой модель *предпочтительного перемешивания*. Для задания такой модели необходимо ввести дополнительные параметры – долю контактов внутри группы i – w_i . Тогда элементы контактной матрицы могут быть заданы с помощью следующих выражений:

$$\forall i = \overline{1, n} \quad p_{ii} = w_i + (1 - w_i) \frac{c_i (S_i + I_i)}{\sum_k c_k (S_k + I_k)} \quad \text{– для диагональных элементов,}$$

$$\forall i, j = \overline{1, n} \quad p_{ij} = (1 - w_i) \frac{c_j (S_j + I_j)}{\sum_k c_k (S_k + I_k)} \quad \text{– для элементов вне диагонали.}$$

Математические свойства моделей, задаваемых системами вида (3) и их расширениями посредством добавления естественного течения заболевания довольно подробно исследованы и изучены.

Дальнейшим этапом развития классической модели должны были стать SI-модели с динамическим риском, то есть такие, в которых возможны переходы между группами риска в течение времени наблюдения. Учитывая характерные времена и масштабы распространения ВИЧ, применение подобной модели для описания эпидемической динамики этого заболевания видится перспективным.

АГРЕГИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ

1. Модели естественного течения

Осредненные модели естественного течения ВИЧ-инфекции основаны на агрегированном подходе, который впоследствии получил обозначение SP (stage-progression). В основе построения модели лежит предположение, что все индивиды обладают одинаковыми свойствами по отношению к инфекции, и заболевание протекает для всех одинаково.

Простейшую детерминированную модель эпидемической динамики ВИЧ-инфекции предложили в 1987 г. Коуэл и Хоскинс [26]. В описании естественного течения ВИЧ-инфекции авторы исходили из классификации Уолтера–Рида.

В модели движение инфицированных индивидов возможно только от более ранних стадий к более поздним, вплоть до развития СПИДа. Коуэл и Хоскинс предположили, что скорости переходов индивидов между состояниями зависят только от номера и продолжительности стадии. Эти величины были оценены авторами приближенным неоптимальным способом по опубликованным результатам исследования эпидемической динамики ВИЧ-инфекции среди гомосексуальных мужчин с высоким риском заражения.

Схема модели представлена на рис. 9, обозначения переменных и параметров – в табл. 6 Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции популяции в модели Коуэлла–Хоскинса описано системой из пяти линейных обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda S, \quad (5)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \lambda S - \gamma_1 I_1, \quad (6)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \gamma_1 I_1 - \gamma_2 I_2, \quad (7)$$

$$\frac{dI_3}{dt} = \gamma_2 I_2 - \gamma_3 I_3, \quad (8)$$

$$\frac{dA}{dt} = \gamma_3 I_3 - \delta A. \quad (9)$$

Уравнения (5)–(9) описывают динамику групп восприимчивых и инфицированных индивидов в популяции. Популяция предполагается однородной без притока индивидов извне за счет миграции или рождаемости.

Таблица 6. Параметры и переменные модели Коуэлла–Хоскинса [26]

Символ	Описание
Переменные – численности групп	
S	восприимчивых (состояние 1А в классификации)
I_1	инфицированных в асимптоматической стадии (1В)
I_2	инфицированных с синдромом лимфаденопатии (2А)
I_3	инфицированных со СПИД-ассоциированными заболеваниями (2В)
A	больных СПИДом (3)
Параметры – константы скорости (1/год)	
λ	сила инфекции
γ_1	прогрессирования из стадии 1В в 2А
γ_2	прогрессирования из стадии 2А в 2В
γ_3	прогрессирования из стадии 2В в 3
δ	смерти от СПИДа

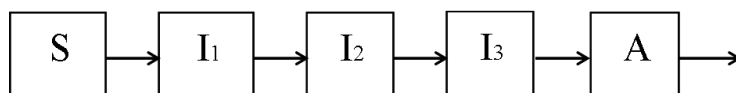


Рис. 9. Схема переходов состояний индивида в модели естественного течения ВИЧ-инфекции на основе классификации Уолтера–Рида.

Целью Коуэлла и Хоскинса была оценка силы инфекции λ . Результаты, полученные с помощью модели, для исследуемого набора данных оказались сильно завышенными.

Агрегированный подход к исследованию эпидемической динамики ВИЧ-инфекции был развит в работах Кастильо–Чавеза [27,28], Лоу и Пристейджа [29]. Они использовали в основном классификацию CDC. Большинство работ носит чисто теоретический характер, исследуются аналитические свойства решений, условия существования и устойчивости положений равновесия, чувствительность решения.

Представление моделей естественного течения ВИЧ-инфекции в виде стохастического процесса с 1989 г. активно исследовалось научной группой во главе с И.М. Лонджини. В первой работе [30] Лонджини с соавторами использовалась классификация Уолтера–Рида. Целью исследования являлась оценка распределения инкубационного периода и среднего времени до развития СПИД. Для моделирования были использованы результаты исследования когорты гомо- и бисексуальных мужчин Сан-Франциско. Однако полученные результаты оказались неудовлетворительными – модель плохо аппроксимировала реальные данные.

В 1990 г. Нагелькерке с группой кенийских ученых использовал стохастическую агрегированную модель развития ВИЧ-инфекции в исследовании данных о когорте женщин из малообеспеченной страты одной из областей Кении [31]. Авторы так же основывались на классификации Уолтера–Рида. Особенность данной работы в том, что в ней учтены обратные переходы между состояниями. Схема переходов состояний индивида в модели Нагелькерке отражена на рис. 10.

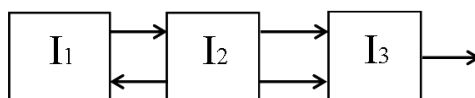


Рис. 10. Схема переходов состояний индивида в модели развития ВИЧ-инфекции в работе Нагелькерке [31].

В модели не рассматриваются восприимчивые индивиды, а стадия СПИД считается выходом из наблюдаемой популяции.

Результаты моделирования показали несовершенство классификации Уолтера–Рида. Обратные переходы возникают в результате некорректно установленной стадии заболевания, вследствие неоднозначности в описании. Добавив в модель Лонджини корректировку обратными переходами, Нагелькерке с соавторами успешно настроили модель на данные о ВИЧ-инфицированных женщинах Кении.

В 1993 г. Лонджини с соавторами предложили усовершенствованную версию модели, в которой стадии заболевания определялись по концентрации CD4+ клеток [32]. Модель представляет из себя неоднородную Марковскую цепь с непрерывным временем. Схема модели представлена на рис. 11.

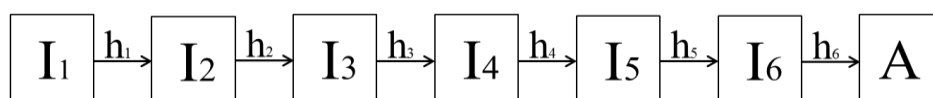


Рис. 11. Схема изменения состояния индивида в модели естественного течения ВИЧ-инфекции на основе классификации CDC [4].

Состояния I_i соответствуют классам А и В клинических проявлений и соответственно трем значениям концентрации CD4+ клеток по классификации CDC (табл. 1). Стадия СПИДа традиционно обозначена символом А.

Величины h_i , $i = 1...6$, называются интенсивностями перехода и отражают изменение вероятности перехода инфицированного индивида из стадии i в $i + 1$ единицу времени. Интенсивности переходов в модели были заданы кусочно-постоянными функциями вида:

$$h_k(t) = \begin{cases} \lambda_k, & 0 \leq t \leq t^*, \\ \lambda_k^*, & t^* \leq t \leq \infty. \end{cases}$$

Данная модель недостаточно хорошо аппроксимирует реальные данные. Причина этого в существовании обратных переходов либо неправильной классификации индивидов в результате ошибок измерения.

В последующие годы Саттен с соавторами совершенствовали базовую модель Лонджини, повышая качество приближения результатов к наблюдаемой ситуации [33-35].

В 2005 г. Матью, Луц и Делафоника предложили модель естественного течения ВИЧ-инфекции на основе двух показателей – уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки (рис. 12) [36]. Такой способ учета позволяет более точно отражать динамику состояния индивида. Задав по одному пороговому значению каждого параметра (табл. 7) авторы построили стохастическую модель динамики ВИЧ-инфекции на индивидуальном уровне из четырех состояний.

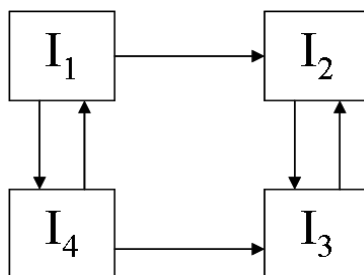


Рис. 12. Схема изменения состояний индивида в модели естественного течения ВИЧ-инфекции с двумя маркерами состояния больного.

Движение индивида по стадиям представляет собой однородный марковский процесс с непрерывным временем с заданной матрицей интенсивностей. Состояния 2 и 3 образуют класс рекуррентных состояний, между которыми возможны переходы, но выход из данного класса невозможен. В одном из этих состояний наступает смерть индивида.

Таблица 7. Соответствие значениям вирусной нагрузки и уровня CD4+-клеток переменных модели естественного течения ВИЧ-инфекции с двумя маркерами состояния больного

Символ	Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	Уровень CD4+ (клеток/мкл)
I_1	<400	<200
I_2	<400	>200
I_3	>400	>200
I_4	>400	<200

Для анализа модели авторы использовали собственные данные о 1313 пациентах, находившихся в стационаре с 1996 по 2002 г. Целью работы являлось тестирование метода. Применение данных показало, что модель лучше описывает реальное

распределение пациентов по состояниям при оценке параметров с учетом пола и возраста. Данная модель удобна для применения в клинической практике при прогнозировании распределения индивидов по состояниям, описываемым парой маркеров – уровень CD4+ и вирусная нагрузка, наиболее часто используемым в клинической практике при назначении терапии. Такой способ прогнозирования позволит оценивать затраты на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

Сегодня модели естественного течения ВИЧ-инфекции практически не применяются в самостоятельной форме. Наиболее развитые версии входят в состав сложных, комбинированных моделей для неоднородных популяций.

2. Модель терапии

Наиболее полная модель эпидемиологической динамики, включающая процесс заражения, развития заболевания и влияния на него терапии, была предложена в 2006 году Аббасом, Андерсоном и Меллорсом [37].

Эпидемиологическая динамика была исследована в виде численного решения системы 20 дифференциальных уравнений. Схема модели представлена на рис. 13. Переменными модели являются численности популяций восприимчивых индивидов (S), инфицированных индивидов, еще не начавших терапию ($U_i, i = 1 \dots 6$), получающих терапию ($T_i, i = 1 \dots 6$), прекративших лечение ($F_i, i = 1 \dots 6$), больных СПИДом (A). Индекс i , как и в модели Лонджини, соответствует стадиям ВИЧ-инфекции по классификации CDC.

Часть параметров модели, характеризующих потоки индивидов в популяцию и из нее (рождаемость, миграция, смертность), а также интенсивности прогрессирования заболевания при наличии и в отсутствие терапии были взяты из результатов предыдущих исследований.

Значения интенсивностей инфицирования, начала и прекращения терапии были получены из решения следующей оптимизационной задачи: значения распространенности ВИЧ-инфекции в моделируемой популяции должны быть максимально близки к значениям этой величины для стран Центральной Африки.

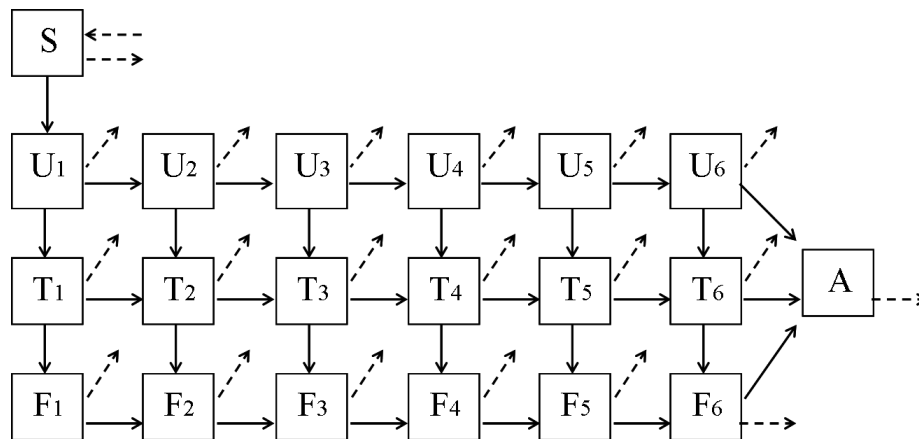


Рис. 13. Схема изменения состояний индивида в модели терапии ВИЧ-инфекции Аббаса-Андерсона-Меллорса [37]. Пунктиром обозначены внешние потоки индивидов.

Выгода от терапии на индивидуальном уровне очевидна – увеличение продолжительности жизни инфицированных и снижение риска заражения для восприимчивых индивидов. Аббас, Андерсон и Меллорс исследовали вопрос о популяционной выгоде от терапии, выраженной в значениях распространенности, заболеваемости и кумулятивного числа случаев смерти от СПИДа. В результате было получено, что значительную популяционную выгоду можно получить при внедрении

терапии в начальных фазах эпидемии, при достаточно большом охвате инфицированных лечением и высокой приверженности.

Модель Аббаса, Андерсона и Меллорса демонстрирует хорошее приближение решения к наблюдаемой ситуации в регионах Центральной Африки, где ВИЧ на протяжении всей истории наблюдения распространяется половым путем и популяция однородна по риску инфицирования. Для популяций, где помимо полового имеет место и парентеральный путь заражения, различия в риске инфицирования, скорости прогрессирования и интенсивности начала и прекращения терапии оказываются значительными, и данная модель становится неприменима. Ее дополнение путем учета подобных явлений приводит к значительному увеличению числа параметров и переменных.

СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ

1. Мутации и иммунитет к ВИЧ

В первые годы с момента обнаружения вируса иммунодефицита человека, пока не была достаточно ясна клиническая классификация стадий заболевания и их продолжительность, вопрос о сопротивляемости организма вирусу оставался открытым. Простейшая модель ВИЧ-инфекции, передаваемой в однородной популяции, учитывающая возможное существование иммунитета к ВИЧ у некоторой доли индивидов, была исследована Андерсоном и Мэем, Кастильо-Чавезом и Куком в 1987–89 гг. Исследования основываются на данных нескольких случаев ВИЧ-инфекции, не развившихся в состояние СПИД [38].

Множество восприимчивых индивидов может быть разделено на подмножества двух типов, одинаково чувствительных к инфекции. Различие состоит в том, что доля f этих индивидов инфицирует своих партнеров с вероятностью β_1 на протяжении инфекционного периода и со скоростью v_1 у этих индивидов развивается неинфекционная стадия СПИД. Оставшаяся группа индивидов с вероятностью β_2 инфицирует своих партнеров, но стадия СПИД у них не развивается, вместо этого со скоростью v_2 они переходят в неинфекционное состояние.

Переменные и параметры модели приведены в табл. 8, а схема переходов состояний индивида в модели приведена на рис. 14. Модель была исследована в детерминированном виде, как система ОДУ.

Таблица 8. Параметры и переменные простейшей модели с учетом иммунитета к ВИЧ [38]

Символ	Описание
Переменные – численности групп	
S	Восприимчивых
I_1	инфицированных, развивающих СПИД
I_2	инфицированных, не развивающих СПИД
A	больных СПИДом
Z	неинфекционных после инфицирования
Параметры	
λ	сила инфекции
b	поток рождаемости
f	доля индивидов, у которых развивается СПИД
v_1	константа скорости прогрессирования СПИД
v_2	константа скорости восстановления иммунитета
μ	константа скорости смерти от всех причин, кроме СПИДа
δ	константа скорости смерти от СПИДа

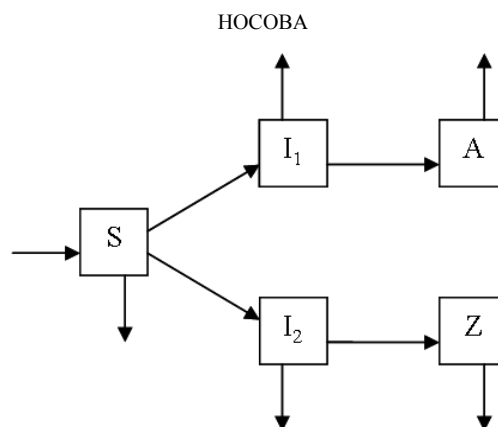


Рис. 14. Схема изменения состояний индивида в модели с учетом иммунитета к ВИЧ.

В результате исследования этой модели на данных о гомосексуальной когорте Сан-Франциско были получено, что на начальной фазе эпидемии число серопозитивных индивидов растет экспоненциально. При этом смертность от СПИДа влияет на динамику эпидемии только на более поздних фазах эпидемии. Предсказываемое моделью поведение переменных слабо зависит от продолжительности инфекционности индивидов 2-го типа

Несмотря на простоту модели и предварительный характер оценок параметров, набор решений воспроизводит тенденции, наблюдаемые в городах США, включая время наступления максимума и долю серопозитивных индивидов среди гомосексуалистов на пике заболеваемости.

На базе этой модели в 1995 г. Липшиц и Новак предложили модель эпидемиологической динамики двух различных штаммов вируса иммунодефицита человека в однородной популяции [39]. Штамм 1 предполагается более трансмиссивным и патогенным для своего носителя, чем штамм 2. Такие штаммы называют более вирулентными.

Липшиц и Новак построили три варианта модели: базовую, с учетом вертикальной передачи и переинфицированием более вирулентным штаммом. На рис. 15 приведены все три варианта схемы переходов состояний индивида. В табл. 9 – переменные и параметры для всех трех моделей.

Таблица 9. Параметры и переменные модели Липшиц и Новак [39]

Символ	Описание
Переменные – численности групп	
S	Восприимчивых
I_1	Инфицированных штаммом 1
I_2	Инфицированных штаммом 2
A	больных СПИДом
Параметры – константы скорости	
λ_1	сила инфекции штамма 1
λ_2	сила инфекции штамма 2
k	рождаемости
ν_1	прогрессирования СПИД для штамма 1
ν_2	прогрессирования СПИД для штамма 2
μ	смерти от всех причин, кроме СПИДа
k_1	вертикальной передачи штамма 1
k_2	вертикальной передачи штамма 1
q	переинфицирования более вирулентным штаммом

Свою модель Липшиц и Новак исследовали аналитически без применения к реальным данным.

Результат исследования базовой модели показал, что половое поведение носителей оказывает сложное влияние на эпидемиологическую динамику.

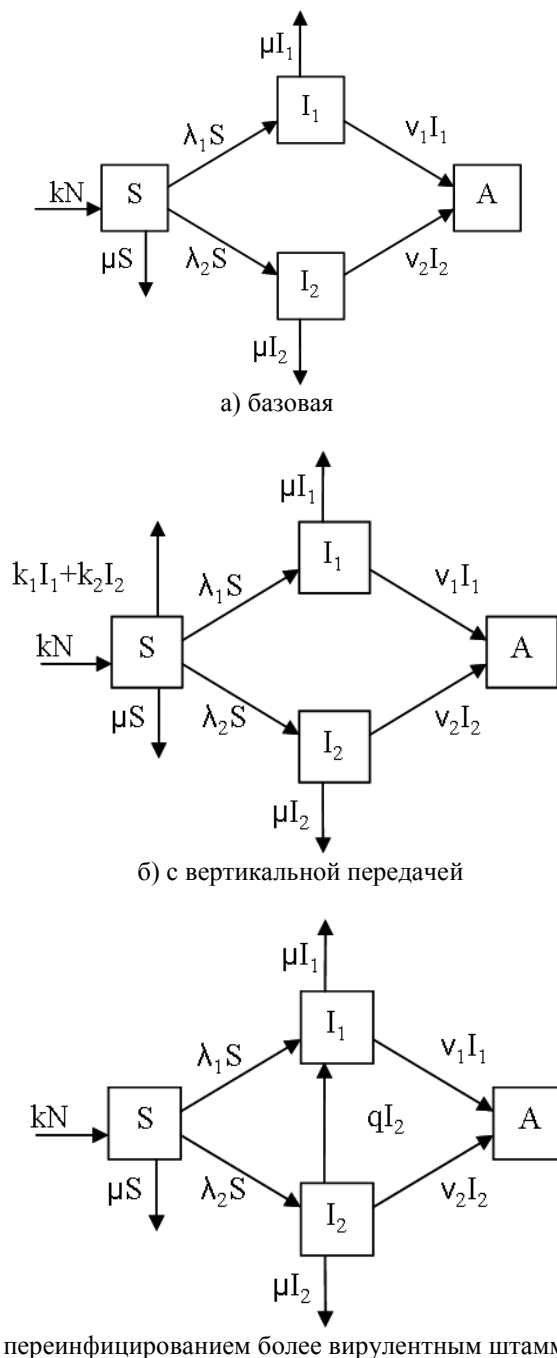


Рис. 15. Схемы изменения состояний индивида в моделях с несколькими штаммами вируса.

В популяции недавно инфицированных индивидов, где более вирулентные штаммы имеют преимущества вследствие большого числа восприимчивых индивидов, увеличение частоты смены партнеров увеличивает данное преимущество. В популяции, растущей экспоненциально, в которой частоты инфицирования индивидов обоими штаммами достигли равновесия, наблюдаются противоположные эффекты: увеличение числа рискованных контактов способствует распространению менее вирулентного штамма. И, наконец, в популяции с ограниченной плотностью в состоянии равновесия

сексуальное поведение не оказывает никакого влияния на скорости распространения обоих штаммов. Что касается дополненных моделей, то они лишь подтвердили базовый результат.

Авторам удалось показать, что различные штаммы вируса могут существовать в динамическом равновесии в непрерывной борьбе за носителей. До них ни одна подобная модель не позволяла определить условий, в которых возникает это равновесие.

3. Пространственная неоднородность контактов в модели распространения ВИЧ

Пространственный фактор оказывает на распространение ВИЧ двойное влияние. С одной стороны, это ограничения на параметры контактов, связанные с физическим доступом в отдельные регионы. С другой стороны, это мутации вируса, протекающие независимо под влиянием различных условий, в результате которых образуются штаммы различной чувствительности к лечению и диагностике.

В 2005 г. Вильсон, Кан и Блоуэр предложили модель распространения ВИЧ между заселенными территориями на примере данных Южноафриканской провинции Квазулу-Натал [40]. При построении модели авторы поставили целью учет пространственной структуры, различий городского и сельского населения, программ терапии и лекарственной устойчивости вируса. Для Квазулу-Натал характерна следующая пространственная структура: один городской центр, соединенный дорогами с $n - 1$ сельскими территориями.

Математическая постановка задачи представляет собой n систем из пяти дифференциальных уравнений для каждой из n территорий проживания Квазулу-Натал с заданными начальными условиями:

$$\frac{dS_i}{dt} = f_i - \mu_i S_i - \left[\sum_{j=1}^n \frac{c_{ij}}{N_j} (\beta_{Wj}^U U_j^W + \beta_{Rj}^U U_j^R + \beta_{Wj}^T T_j^W + \beta_{Rj}^T T_j^R) \right] S_i, \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dU_i^W}{dt} = & \left[\sum_{j=1}^n \frac{c_{ij}}{N_j} (\beta_{Wj}^U U_j^W(t) + \beta_{Wj}^T T_j^W(t)) \right] S_i(t) + \\ & + (1 - \psi) \left[\sum_{j=1}^n \frac{c_{ij}}{N_j} (\beta_{Rj}^U U_j^R(t) + \beta_{Rj}^T T_j^R(t)) \right] S_i(t) + \zeta_i^W T_i^W(t) - \\ & - (\mu_i + \delta_{Wi}^U) U_i^W(t) - \sigma_i^W U_i^W(t - \tau_w) \left[1 - \frac{1}{D_i(t)} (T_i^W(t) + T_i^R(t)) \right], \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dU_i^R}{dt} = & \psi \left[\sum_{j=1}^n \frac{c_{ij}}{N_j} (\beta_{Rj}^U U_j^R(t) + \beta_{Rj}^T T_j^R(t)) \right] S_i(t) + \zeta_i^R T_i^R(t) - \\ & - (\mu_i + \delta_{Ri}^U) U_i^R(t) - \sigma_i^R U_i^R(t - \tau_R) \left[1 - \frac{1}{D_i(t)} (T_i^W(t) + T_i^R(t)) \right], \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_i^W(t)}{dt} = & \sigma_i^W U_i^W(t - \tau_w) \left[1 - \frac{1}{D_i(t)} (T_i^W(t) + T_i^R(t)) \right] - \zeta_i^W T_i^W(t) - \\ & - (\mu_i + \delta_{Wi}^T) T_i^W(t) - \eta_i T_i^W(t), \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_i^R(t)}{dt} = & \sigma_i^R U_i^R(t - \tau_R) \left[1 - \frac{1}{D_i(t)} (T_i^W(t) + T_i^R(t)) \right] - \zeta_i^R T_i^R(t) - \dots \\ & - (\mu_i + \delta_{Ri}^T) T_i^R(t) - \eta_i T_i^R(t). \end{aligned} \quad (14)$$

Уравнения (10)–(14) описывают динамику групп восприимчивых (10) и инфицированных (11)–(14) индивидов для i -го населенного пункта. Инфицированные индивиды различаются штаммом вируса, которым они были инфицированы, и отношением к программам терапии. Названия параметров и переменных приведены в табл. 10.

Величина $N_i = S_i + U_i^W + U_i^R + T_i^W + T_i^R$ – численность населения территории с номером i ($i = 1 \dots n$). На рис. 16 представлена схема переходов индивидов и потоков инфекции в модели для случая $n = 2$.

Предполагается, что индивиды, инфицированные лекарственно-устойчивым штаммом вируса, способны распространять как данный, так и дикий тип штамма. Параметр, характеризующий данное различие, обозначен в модели символом ψ .

Частота контактов c_{ij} в модели определяется через расстояние между территориями, их доступность и общее число партнеров в год на одного индивида.

Таблица 10. Параметры и переменные модели пространственного распространения ВИЧ для i -го населенного пункта ($i = 1 \dots n$)

Символ	Описание
Переменные – численности популяций	
S_i	восприимчивых
U_i^W	инфицированных диким штаммом, не получающих лечение
U_i^R	инфицированных устойчивым штаммом, не получающих лечение
T_i^W	инфицированных диким штаммом, находящихся на лечении
T_i^R	инфицированных устойчивым штаммом, находящихся на лечении
Параметры	
f_i	поток рождаемости
μ_i	к. с. смерти от всех причин, кроме СПИДа
δ_{Wi}^U	к. с. смерти от СПИДа индивидов из группы U_i^W
δ_{Ri}^U	к. с. смерти от СПИДа индивидов из группы U_i^R
δ_{Wi}^T	к. с. смерти от СПИДа индивидов из группы T_i^W
δ_{Ri}^T	к. с. смерти от СПИДа индивидов из группы T_i^R
β_{Wi}^U	трансмиссивность контакта с индивидом из группы U_i^W
β_{Ri}^U	трансмиссивность контакта с индивидом из группы U_i^R
β_{Wi}^T	трансмиссивность контакта с индивидом из группы T_i^W
β_{Ri}^T	трансмиссивность контакта с индивидом из группы T_i^R
c_{ij}	число контактов жителей территории i с жителями территории j
ψ	доля индивидов, распространяющих устойчивый штамм
η_i	к. с. развития лекарственной устойчивости
D_i	число индивидов, получающих лечение одновременно
σ_i^W	к. с. начала лечения индивидами из группы U_i^W
σ_i^R	к. с. начала лечения индивидами из группы U_i^R
ζ_i^W	к. с. прекращения лечения индивидами из группы T_i^W
ζ_i^R	к. с. прекращения лечения индивидами из группы T_i^R
τ_W	среднее время между выявлением и началом лечения в группе U_i^W
τ_R	среднее время между выявлением и началом лечения в группе U_i^R

Численности индивидов на лечении, параметры начала и прекращения лечения, а также вместимость программ лечения определяются стратегиями распределения ресурсов. Модель позволяет исследовать эффективность различных стратегий с позиции снижения заболеваемости, распространенной лекарственной устойчивости и смертности от СПИДа.

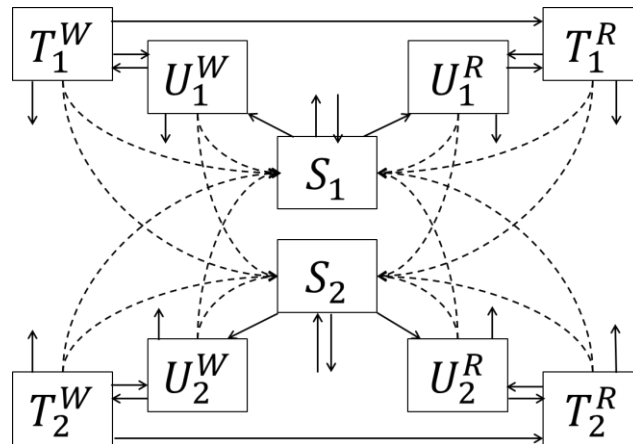


Рис. 16. Схема изменения состояний индивида в модели с учетом пространственной неоднородности для случая двух населенных пунктов. Сплошные линии обозначают потоки индивидов, пунктирные – передачу инфекции.

Сформулированная модель описывает динамику заболевания на данной конкретной территории. Особенностью всех подобных моделей является индивидуальность схемы переходов для каждой конкретной территории. Невозможно получить общие аналитические результаты, универсальные для любой пространственной структуры. Для идентификации параметров также необходимо проведение масштабного исследования для каждой конкретной территории.

КОМБИНИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ

1. Выявление инфицированных индивидов

В 1999 г. Хайман, Ли и Стенли [14–16,41] сформулировали две модели, в которых исследована роль своевременного выявления в распространении ВИЧ-инфекции.

Случайная выборка в популяции представлена восприимчивыми (переменная S) и инфицированными (переменные I_i , $i = 1 \dots n$) индивидами. При обнаружении инфицированного индивида (это событие происходит с вероятностью σ) устанавливают круг лиц, с которыми он контактировал в период T_M до момента обнаружения. Долю f контактов данного индивида удастся обнаружить и протестировать. Таким образом, среди всех инфицированных индивидов можно выделить группу протестированных I_C .

Первая модель исходит из принципов структурного подхода. Разделив популяцию на n групп по инфекционности, можно построить систему уравнений модели выявления по схеме переходов, изображенной на рис. 17а. Назначение такой модели – оценить скрытую заболеваемость в группах различной инфекционности – позволяет повысить эффективность выявления, направляя основные ресурсы в наиболее труднодоступные группы.

Другая модель использует агрегированный подход – все индивиды на каждой стадии заболевания обладают одинаковой инфекционностью, а заболевание прогрессирует у всех с одинаковой скоростью и проходит n стадий. Схема переходов индивидов между состояниями показана на рис. 17б. Оценка распределения скрытой заболеваемости по стадиям с помощью такой модели позволяет оценить качество

программ выявления. Такая структура модели не позволяет оценивать качество и эффективность различных методов отслеживания ВИЧ-инфицированных индивидов, но может дать ответы на вопросы об эффективности лечения индивидов, выявленных на различных стадиях заболевания.

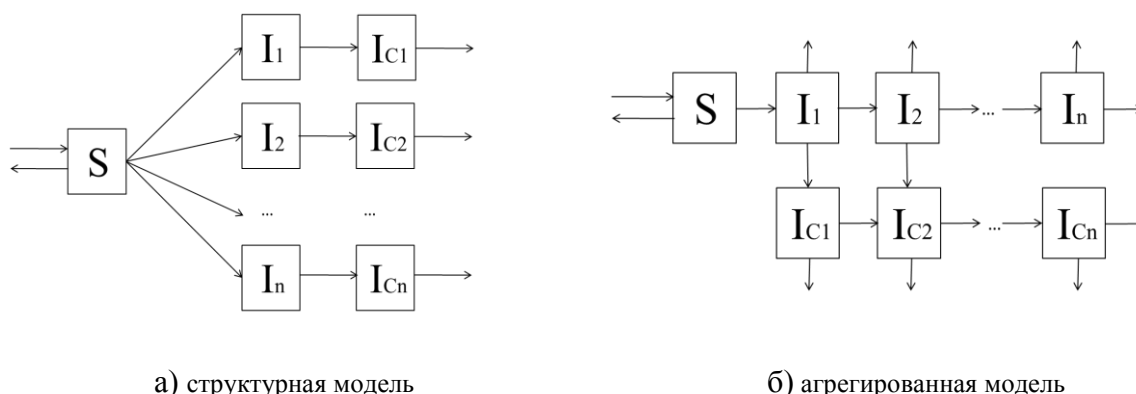


Рис. 17. Схемы изменения состояния индивида в моделях распространения и выявления ВИЧ-инфекции.

Хайман, Ли и Стэнли провели теоретический анализ своих моделей. Рассмотренные модели имеют два положения равновесия: эндемическое и в отсутствие инфекции. Численное исследование переходной динамики показало, что для агрегированной версии случайное выявление оказывает большее влияние на развитие эпидемии, чем в структурной. Отслеживание контактов имеет больший эффект на ранних стадиях инфицирования, чем в пре-СПИД стадии. С помощью структурной модели удалось показать, что наиболее эффективным отслеживание контактов оказывается в случае продолжительного существования групп индивидов высокого риска.

Применение агрегированной версии модели к данным о заболеваемости ВИЧ среди гомо- и бисексуальных жителей Лондона и Уэльса было опубликовано в 1999 г Аален и Фаревелл [42]. Для применения модели к реальным данным был выбран критерий классификации стадий CDC (табл. 1).

Авторов интересовал вопрос о роли своевременного начала терапии. В модель были добавлены группы индивидов, находящихся на лечении. Аален и Фаревелл получили, что своевременное и массовое начало АРВТ ведет к существенному снижению заболеваемости ВИЧ/СПИД среди гомо- и бисексуальных индивидов.

2. Разработка вакцины против ВИЧ

Для оценки эффективности вакцины и уровней вакцинации, необходимых для искоренения ВИЧ-инфекции, разработки испытаний третьей фазы, оценки эффектов вакцинации, связанных с изменением рискованного поведения, оценки уровня вакцинной кросс-иммунизации широко применяются вычислительные эксперименты на основе математических моделей.

Моделированием действия вакцины в рамках одного организма занимаются иммунологические модели ВИЧ-инфекции. Простейшая детерминированная агрегированная модель с вакцинацией, созданная для оценки влияния вакцинации на распространение ВИЧ на популяционном уровне, была предложена в 1991 году Андерсоном, Мэем и Гуптой [43].

Популяция разделена на восприимчивых (S), вакцинированных (V), инфицированных ВИЧ (I) и больных СПИДом (A) индивидов. Схема переходов модели отражена на рис. 18.

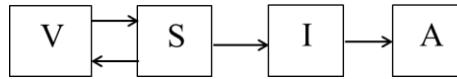


Рис. 18. Схема изменения состояния индивида в простейшей модели с вакцинацией.

Вакцина в модели предполагается несовершенной – обеспечивает противоинфекционную защиту на некоторый конечный период времени v . Если защитная эффективность вакцины равна ε , а средняя продолжительность жизни в популяции – l , то критическое для развития эпидемии значение доли индивидов, подлежащих вакцинации p_c , определяется как

$$p_c \geq \frac{(1 - 1/R_0)(1 + l/v)}{\varepsilon}.$$

Продолжительность периода, на который вакцинация обеспечивает иммунизацию индивида против ВИЧ, является параметром не менее важным, чем эффективность вакцины. Тем не менее, при разработке исследований третьей фазы этот параметр практически никогда не учитывается, на что обращают внимание читателя Андерсон с соавторами.

Базовая модель вакцинации, получившая широкое практическое применение, была предложена Блоуэр и МакЛин [44] в 1994 г. В данной модели вакцина обладает как защитными, так и терапевтическими свойствами.

В отличие от предыдущей модели, утрата вакциной защитных свойств не приводит к тому, что индивид возвращается в восприимчивое состояние, а приводит к его инфицированию. Таким образом, в популяции помимо восприимчивых (S), вакцинированных (V) и больных СПИДом (A) индивидов существует два класса инфицированных: невакцинированные (I^U) и вакцинированные индивиды (I^V).

При достаточно низкой защитной эффективности прогрессирование заболевания у инфицированного вакцинированного индивида может протекать медленнее, что обеспечивает рост выживаемости и снижение инфекционности.

Схема переходов индивидов в модели представлена на рис. 19.

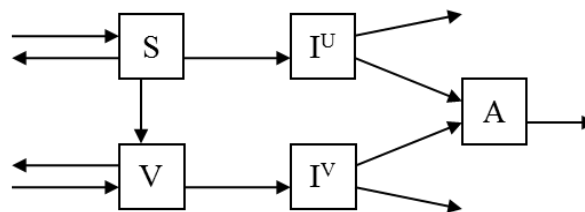


Рис. 19. Схема изменения состояний индивида в базовой модели с вакцинацией против ВИЧ.

Блоуэр и МакЛин показали, что даже несовершенные вакцины с терапевтическим эффектом способны обеспечить снижение заболеваемости и распространенности ВИЧ.

В 1998 Оуэнс, Эдвардс и Шэчтер [45] развили модель Блоуэр и Маклин, добавив выявление и вакцинацию невыявленных инфицированных индивидов.

Модель была откалибрована на данных исследования по когорте гомосексуальных мужчин Сан-Франциско. Передача ВИЧ рассматривается только половым путем и предполагается, что взрослые мужчины поступают в гомосексуальную когорту с постоянной интенсивностью в любую из групп невакцинированных индивидов.

Гипотетическая вакцина, примененная к инфицированным индивидам, в модели является прогрессионной – не снижает инфекционности, а лишь увеличивает время до развития СПИД.

Параметры и переменные модели приведены в табл. 11, схема переходов состояний индивида – на рис. 20.

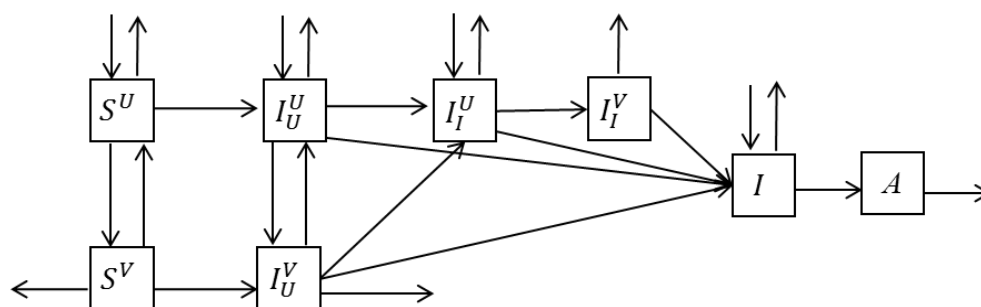


Рис. 20. Схема изменения состояний индивида в модели вакцинации Оуэнс–Эдвардс–Шэчтер [45].

Таблица 11. Параметры и переменные модели вакцинации Оуэнс с соавторами [45]

Символ	Описание
Переменные – численности популяций	
S^U	восприимчивых невакцинированных
S^V	восприимчивых вакцинированных
I_U^U	инфицированных невакцинированных невыявленных без симптомов
I_U^V	инфицированных вакцинированных невыявленных без симптомов
I_I^U	инфицированных невакцинированных выявленных без симптомов
I_I^V	инфицированных вакцинированных выявленных без симптомов
I	инфицированных с симптомами
A	больных СПИДом
Параметры	
b_0	к. с. поступления новых восприимчивых индивидов
b_1	к. с. поступления новых инфицированных невыявленных индивидов без симптомов
b_2	к. с. поступления новых инфицированных выявленных индивидов без симптомов
b_3	к. с. поступления новых инфицированных индивидов с симптомами
μ	к. с. смерти от всех причин, кроме СПИДа
ν	доля вакцинируемых индивидов с неизвестным ВИЧ-статусом
$\tilde{\nu}$	доля вакцинируемых инфицированных индивидов
w	к. с. утраты вакциной защитных свойств
ε	защитная эффективность вакцины
λ_U	сила инфекции в невакцинированной популяции
λ_V	сила инфекции в вакцинированной популяции
σ	к. с. выявления индивидов
γ_U	к. с. развития симптомов у невакцинированных индивидов
γ_V	к. с. развития симптомов у вакцинированных индивидов
γ_A	к. с. развития СПИДа
δ	к. с. смерти от СПИДа

Были исследованы следующие параметры модели: доля вакцинируемых индивидов с неизвестным ВИЧ-статусом (ν), эффективность вакцины (ε), время защитного действия вакцины ($1/w$).

В результате численного исследования модели Эдвардс с соавторами установили, что превентивная вакцинация предотвращает случаи заражения ВИЧ-инфекцией и уменьшает распространенность заболевания. Вакцинация в терапевтических целях, наоборот, слегка увеличивает количество случаев инфицирования, однако продлевает

асимптоматическую стадию, чем обеспечивает выигрыш в качестве жизни инфицированных.

В 2001 году Богард и Кунц продолжили развивать идеи Блоуэр и МакЛин для изучения воздействия частично неэффективной вакцины на популяцию потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), добавив в модель две группы различного уровня риска [46]. В работе Богард и Кунц рассмотрена только инъекционная передача вируса.

В результате численного анализа было установлено, что происходит значительное снижение распространенности и заболеваемости ВИЧ среди ПИН вследствие вакцинации. Авторы также промоделировали ситуацию, когда после вакцинации происходит существенное возрастание рискованного поведения. В этом случае они получили, что положительный эффект от вакцинации практически исчезает.

В 2001 году Блоуэр с соавторами дополнили модель риском развития СПИД в результате вакцинации [47–49]. Проблема безопасности возникает при вакцинации живыми ослабленными вирусами. Испытания живой анти-ВИЧ вакцины на подопытных животных показали существование риска развития СПИД в результате вакцинации.

Вакцина имеет два позитивных эффекта: защита от заражения дикими штаммами вируса и терапевтическое действие, замедляющее развитие СПИДа у повторно инфицированных вакцинированных индивидов. Безопасность вакцины характеризуется долей индивидов, у которых развивается СПИД без повторного инфицирования. В модели также предусмотрен механизм заражения ослабленным штаммом ВИЧ от взаимодействия с вакцинированными индивидами.

В результате численного исследования для данных Тайланда и Зимбабве было получено, что вакцинирование живой вакциной с одинаковой эффективностью и безопасностью может иметь совершенно различные последствия на разных территориях. Эффективность иммунизации зависит не только от свойств вакцины, но и от уровня трансмиссивности вируса, обеспеченного поведенческими особенностями населения. При низкой трансмиссивности вопрос о безопасности вакцины выходит на первое место.

МОДЕЛИ С ОБЪЕДИНЕНИЕМ ИНДИВИДОВ В НЕДЕЛИМЫЕ ГРУППЫ

1. Ядерная группа, мост и основная популяция

В работе 2000 г. Шей и Кук [50] рассмотрели модель динамики ВИЧ-инфекции в популяции с ядерной группой в условиях существования лечебно-профилактических программ.

Вся популяция состоит из трех частей: ядерной группы, группы-мост и основной популяции. Ядро распространения ВИЧ-инфекции образовано женщинами с высокой сексуальной активностью – работниками секс-бизнеса. В связи с чем авторы модели не делают различия между понятиями частота контактов и частота смены партнеров. Группа-мост состоит из молодых мужчин без постоянного партнера – потенциальных клиентов. Основная популяция состоит из одиноких женщин и семейных пар. Такая структура популяции относительно риска инфицирования ВИЧ характерна для некоторых стран Восточной Азии, например, Тайланда.

Граница между группой-мост и основной предполагается непроницаемой для инфекции посредством контактов: взаимодействия мужчин без партнера с представительницами основной популяции пренебрежимо редки, супружеские пары не распадаются и не имеют внешних сексуальных связей.

Инфекция попадает в основную популяцию из ядра за счет *социальной адаптации* женщин высокой сексуальной активности. Другой путь переноса инфекции в основную популяцию происходит из группы мост при вступлении одиноких мужчин без партнера в брак – образование пары.

Пары, образованные как восприимчивыми, так и инфицированными индивидами, порождают новых индивидов. Предполагается, что потомки, инфицированные ВИЧ вертикально, не доживают до возраста, в котором они могли бы пополнить популяцию.

Вовлечение новых женщин в ядерную группу пропорционально численности мостовой группы одиноких мужчин и количеству контактов в год – модель «спрос-предложение». Отсутствие баланса по данному слагаемому в системе уравнений модели, по-видимому, отражает предположение о том, что женщины рекрутируются в ядерную группу извне, пополняя тем самым популяцию.

В модели также используется гипотеза о симметрии числа контактов: число контактов мужчин с женщинами должно совпадать с числом контактов женщин с мужчинами. При этом передача инфекции асимметрична – параметры трансмиссивности различаются для контактов «инфицированный мужчина – восприимчивая женщина» и «восприимчивый мужчина – инфицированная женщина».

Другая гипотеза предполагает, что отток инфицированных индивидов, не получающих лечение, из ядерной группы происходит интенсивнее оттока восприимчивых либо инфицированных индивидов на лечении.

В результате обобщения всех предположений получается система из 10 нелинейных дифференциальных уравнений. Параметры и переменные модели описаны в табл. 12.

$$\frac{dS_c}{dt} = \alpha \left(U_c + S_c + \frac{c_f'}{c_f} T_c \right) - \mu_0 S_c - c_f S_c \frac{c_m \beta U_b + c_m' \beta' T_b}{c_f (U_c + S_c) + c_f' T_c}, \quad (15)$$

$$\frac{dU_c}{dt} = c_f S_c \frac{c_m \beta U_b + c_m' \beta' T_b}{c_f (U_c + S_c) + c_f' T_c} - (\bar{\mu}_0 + \sigma_f) U_c, \quad (16)$$

$$\frac{dT_c}{dt} = \sigma_f U_c - \bar{\mu}_0 T_c, \quad (17)$$

$$\frac{dS_b}{dt} = b(S_2 + \omega I_2) - c_m S_b \frac{c_f \bar{\beta} U_c + c_f' \bar{\beta}' T_c}{c_f (U_c + S_c) + c_f' T_c} - \mu_1 S_b, \quad (18)$$

$$\frac{dU_b}{dt} = c_m S_b \frac{c_f \bar{\beta} U_c + c_f' \bar{\beta}' T_c}{c_f (U_c + S_c) + c_f' T_c} - (\mu_1 + \sigma_m) U_b, \quad (19)$$

$$\frac{dT_b}{dt} = \sigma_m U_b - \bar{\mu}_1 T_b, \quad (20)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = b(S_2 + \omega I_2) + \rho S_c - \mu_1 S_1 - \frac{S_1}{I_1 + S_1} (\sigma S_b + \bar{\sigma} U_b + \bar{\sigma}' T_b), \quad (21)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \bar{\rho} U_c + \bar{\rho}' T_c - \bar{\mu}_1 I_1 - \frac{I_1}{I_1 + S_1} (\sigma S_b + \bar{\sigma} U_b + \bar{\sigma}' T_b), \quad (22)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = \sigma \frac{S_b S_1}{S_1 + I_1} - \mu_2 S_2, \quad (23)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \sigma \frac{S_b I_1}{S_1 + I_1} - \mu_2 I_2 + \sigma U_b + \sigma' T_b. \quad (24)$$

Уравнения (15)–(17) описывают динамику ядерной группы: восприимчивых индивидов и инфицированных не получающих лечение и находящихся на терапии соответственно. Константы скорости оттока индивидов из ядерной группы во всех трех уравнениях представляют собой суммы констант скорости перехода индивидов из ядра в основную популяцию и выхода за пределы рассматриваемой популяции (смерть, миграция).

Уравнения (18)–(20) описывают процессы, происходящие в группе-мост. Так же как и для случая ядерной группы, константы скорости оттока индивидов из группы имеют составную структуру. Одиноким мужчинам, составляющим группу-мост, могут переходить в основную популяцию, только вступая в брак с одинокими женщинами из данной группы.

Уравнения (21),(22) описывают динамику группы одиноким женщин, составляющих часть основной популяции, а (23),(24) – семейных пар. В модели предполагается, что на основную популяцию не распространяются лечебно-профилактические программы. Основная популяция представлена только восприимчивыми и инфицированными индивидами.

Таблица 12. Параметры и переменные модели взаимодействия ядерной группы и основной популяции

Символ	Описание
Переменные – численности популяций	
S_c, S_b	восприимчивых (c – ядро, b – мост)
U_c, U_b	инфицированных, не получающих лечение (c – ядро, b – мост)
T_c, T_b	инфицированных, получающих лечение (c – ядро, b – мост)
S_1, S_2	восприимчивых в основной популяции (1 – одиноких, 2 – пар)
I_1, I_2	инфицированных в основной популяции (1 – одиноких, 2 – пар)
Параметры	
a	к. с. вовлечения женщин в секс-бизнес
b	к. с. рождения новых индивидов
ω	доля восприимчивых индивидов, рождаемых инфицированными
	к. с. смерти индивидов (0 – ядро, 1 – мост)
μ_0	восприимчивых из ядерной группы
$\bar{\mu}_0, \bar{\mu}_1$	инфицированных, не получавших лечение
$\bar{\mu}_0', \bar{\mu}_1'$	инфицированных, получавших лечение
μ_1, μ_2	восприимчивых индивидов из популяции (1 – одиноких, 2 – пар)
$\bar{\mu}_2$	к. с. смерти пар инфицированных индивидов
c_f, c_m	частота контактов индивидов, не получающих лечение (восприимчивых и инфицированных) (f – женщин, m – мужчин)
c_f', c_m'	частота контактов индивидов, находящихся на лечении (f – женщин, m – мужчин)
вероятность инфицирования	
β	женщины от мужчины, не получающего лечение
β'	женщины от мужчины, получающего лечение
$\bar{\beta}$	мужчины от женщины, не получающей лечение
$\bar{\beta}'$	мужчины от женщины, получающей лечение
σ_f, σ_m	к. с. начала лечения инфицированных (f – женщин, m – мужчин)
	к. с. перехода в основную популяцию (ρ – из ядра, σ – из моста)
ρ, σ	восприимчивых
$\bar{\rho}, \bar{\sigma}$	инфицированных, не получающих лечение
$\bar{\rho}', \bar{\sigma}'$	инфицированных, получающих лечение

Шей и Кук в своей работе ограничились исследованием аналитических свойств модели. Были получены условия существования и асимптотической устойчивости трех

возможных положений равновесия, одно из которых подразумевает отсутствие инфицированных индивидов, а два других – эндемические.

Лечебно-профилактические программы в модели влияют как на трансмиссивность контактов (прямое действие лечения), так и на частоту контактов (поведенческие изменения). Шей и Кук выяснили условия на параметры модели, при которых лечение может оказывать положительный (снижение заболеваемости), либо обратный (рост заболеваемости) эффект на распространение ВИЧ-инфекции.

Последний результат представляется особенно интересным. Если инфицирование происходит быстрее, чем восстанавливается баланс ядерной и мостовой групп, то возможна ситуация, при которой лечение и поведенческие изменения могут давать обратный эффект. Что вполне очевидно, поскольку данное условие указывает на выход инфекции за пределы ядерной группы, на которую направлены основные лечебно-профилактические действия в модели.

2. Модель объединения индивидов в группы по числу партнеров

Ряд исследований распространения ВИЧ-инфекции в группах риска указывает на важность учета такого явления, как кластеризация индивидов. Представители групп наиболее высокого риска склонны образовывать устойчивые структуры контактов – кластеры, которые могут быть изолированы между собой, либо число связей, их частота и продолжительность между кластерами может быть существенно ниже, чем внутри кластеров.

Насколько возможно учесть данное явление в рамках популяционного подхода, иллюстрирует модель Имса–Килинга, предложенная в 2002 г. [51].

Одним из очевидных и важных факторов риска распространения инфекций, передаваемых подобно ВИЧ, является число партнеров в единицу времени – частота смены партнеров и их инфекционный статус. Чтобы наиболее полно учесть этот фактор, Имс и Килинг в качестве переменных модели выбрали не группы отдельных индивидов, а группы партнерств. Например, $S^m I^n$ обозначает число пар, образованных восприимчивым индивидом с m партнерами и инфицированным индивидом с n партнерами, $S^m I^n S^k$ – число троек, образованных двумя восприимчивыми и одним инфицированным индивидом. Таким образом, переменными модели являются численности кластеров, образованных определенным числом индивидов с заданным числом внешних связей.

Имс и Килинг рассмотрели модель с максимальным размером кластера равным двум, то есть модель пар. Система уравнений для случая ИППП без выздоровления (например, ВИЧ-инфекции) в таком случае имеет вид:

$$\frac{dS^n}{dt} = -\beta \sum_q S^n I^q, \quad (25)$$

$$\frac{dI^n}{dt} = \beta \sum_q S^n I^q, \quad (26)$$

$$\frac{dS^n S^m}{dt} = -\beta \sum_q (S^n S^m I^q + I^n S^m I^q), \quad (27)$$

$$\frac{dS^n I^m}{dt} = \beta \sum_q (S^n S^m I^q - S^n I^m I^q) - \beta S^n I^m, \quad (28)$$

$$\frac{dI^n I^m}{dt} = \beta \sum_q (I^n S^m I^q - S^n I^m I^q) + \beta (S^n I^m + I^n S^m). \quad (29)$$

Численности групп, образованных тремя индивидами, могут быть оценены по следующему приближению:

$$B^n C^m D^k \approx \frac{m-1}{m} \times \frac{B^n C^m \times C^m D^k}{C^m}.$$

Имс и Килинг провели сравнительный анализ результатов численного решения системы (25)–(29) с классической SI-моделью распространения ИППП (3) и полностью стохастической мультиагентной моделью, в которой популяция представлена набором индивидов с k партнерами каждый. Динамика эпидемии в модели пар Имса–Килинга носит некоторый промежуточный характер по сравнению с рассмотренными предельными случаями. Это связано с тем, что возможности учета особенностей кластеризации индивидов в системе (25)–(29) шире по сравнению с SI-моделью (3), но не учитывают всех возможных вариантов, как это получается при симуляциях мультиагентных моделей.

Попытка учета этих возможностей – добавление в систему не только пар, но и кластеров более высокого порядка – приводит к квадратичному относительно максимального числа партнеров росту числа модельных уравнений. Имс и Килинг предложили способ аппроксимации, позволяющий снизить рост до линейного, но и в этом случае система уравнений получается слишком перегруженной.

Следует отметить, что в системе (25)–(29) фигурирует только один параметр – вероятность инфицирования при контакте β . Добавление в модель таких важных процессов как рождение и распад партнерств также приводит к существенному усложнению системы.

Модель Имса–Килинга не годится также для моделирования инфекций, передаваемых парентерально в среде потребителей инъекционных наркотиков, где размеры кластеров измеряются десятками индивидов.

По замечанию самих авторов модели, в предложенной ими системе наблюдается существенная потеря точности, если в сети взаимодействий индивидов сильно выражен пространственный фактор.

В связи с перечисленными выше недостатками метод Имса–Килинга учета сети взаимодействий индивидов, не выходя за рамки популяционного подхода, не получил дальнейшего практического развития и ограничился, главным образом, аналитическим исследованием.

МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

Приведенные выше модели разрабатывались исходя из анализа конкретных данных об эпидемии ВИЧ-инфекции в отдельно взятых популяциях. Наиболее распространены модели для когорт мужчин-гомосексуалистов Сан-Франциско, населения некоторых южноафриканских провинций, потребителей инъекционных наркотиков в городах Западной Европы и индустрии коммерческого секса в Тайланде.

Некоторые базовые модели, расширенные поло-возрастной структурой населения, были приняты за основу для прогнозирования эпидемии ВИЧ-инфекции в коммерческом программном обеспечении для оценки экономических расходов на здравоохранение (Spectrum, Resource Needs Model и другие). Эти дорогостоящие программные продукты при поддержке UNAIDS предлагаются к внедрению в Российской Федерации. Однако опыт тестовой работы показал, что качество прогнозов недостаточно хорошее для оценки потребности в ресурсах и формирования бюджета на борьбу с распространением ВИЧ. Проблема состоит в том, что параметры моделей оценены экспертно, без анализа реальных данных о распространении ВИЧ на территории России.

Анализ данных без учета территориального деления и попытка их адаптации для коммерческих моделей не позволяли улучшить прогнозы. Адаптация данных одной административно-территориальной единицы РФ (области или республики) не позволяет транспонировать результат на другие территории России. ВИЧ распространяется крайне неоднородно в пределах одной страны (рис. 3).

Анализ возможных причин неоднородности процессов распространения ВИЧ на территории России позволил сформулировать модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации. Эта модель была опубликована и исследована в 2010 г. в работах Носовой и Романюхи [23–25]. Стохастическая версия модели исследована в работах Леоненко и Перцева [52].

Анализ данных [24] позволяет утверждать, что на территории России процесс формирования ядра ВИЧ-инфекции и мостовой группы тесно связан с явлением социальной дезадаптации индивидов. Последнее представлено последовательностью переходов из адаптированного состояния через состояние повышенного риска развития наркологического заболевания в наркотическую либо алкогольную зависимость.

Схема переходов состояний индивида в модели представлена на рис. 21.

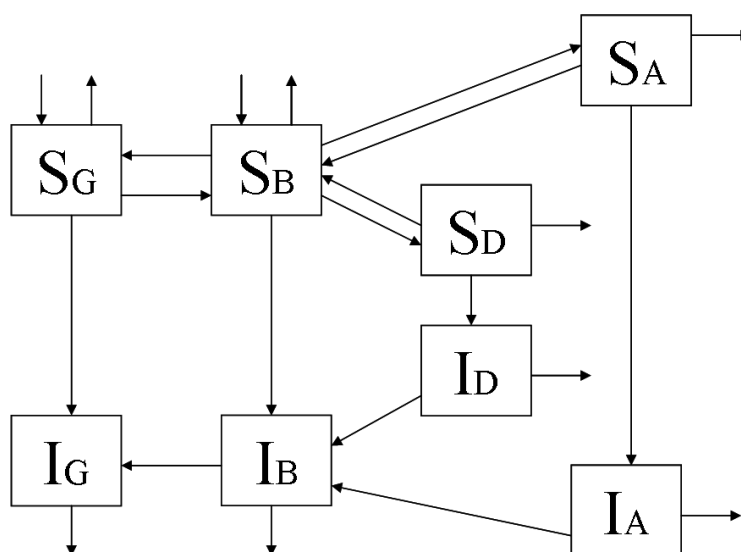


Рис. 21. Схема переходов индивида в модели распространения ВИЧ в результате социальной дезадаптации.

Основная популяция в модели представлена социально адаптированными индивидами. Группа-мост сформирована из индивидов с высоким риском развития зависимости от психоактивных веществ. Ядерная группа представлена большими наркотической зависимостью.

Нововведением модели по сравнению с другими аналогичными работами является учет группы больных хроническим алкоголизмом. Данная группа индивидов отличается низкой скоростью передачи вируса по сравнению с группами «ядро» и «мост». В то же время в России поток индивидов из группы «мост» в группу больных хроническим алкоголизмом значительно больше потока в группу больных наркоманией. Таким образом, в модели учтено специфическое для России явление – регулирование наполнения ядра ВИЧ-инфекции.

В детерминированной форме модель представляет собой систему из восьми обыкновенных дифференциальных уравнений относительно численностей групп индивидов и относится к классу SI-моделей с динамическим риском инфицирования (4)

$$\frac{dS_G}{dt} = f_b - (\gamma_B + \mu_G)S_G + \beta_B S_B - \omega_G (p_{GG}I_G + p_{GB}I_B + p_{GA}I_A + p_{GD}I_D)S_G, \quad (30)$$

$$\frac{dS_B}{dt} = f_m + \gamma_B S_G - (\beta_B + \lambda_A + \lambda_D + \mu_B) S_B + \beta_A S_A + \beta_D S_D - \omega_B (p_{BG} I_G + p_{BB} I_B + p_{BA} I_A + p_{BD} I_D) S_B, \quad (31)$$

$$\frac{dS_A}{dt} = \lambda_A S_B - (\beta_A + \mu_A) S_A - \omega_A (p_{AG} I_G + p_{AB} I_B + p_{AA} I_A + p_{AD} I_D) S_A, \quad (32)$$

$$\frac{dS_D}{dt} = \lambda_D S_B - (\beta_D + \mu_D) S_D - \omega_D (p_{DG} I_G + p_{DB} I_B + p_{DA} I_A + p_{DD} I_D) S_D, \quad (33)$$

$$\frac{dI_G}{dt} = \omega_G (p_{GG} I_G + p_{GB} I_B + p_{GA} I_A + p_{GD} I_D) S_G - (\mu_G + \mu^I) I_G + \beta_B I_B, \quad (34)$$

$$\frac{dI_B}{dt} = \omega_B (p_{BG} I_G + p_{BB} I_B + p_{BA} I_A + p_{BD} I_D) S_B - (\mu_B + \mu^I + \beta_B) I_B + \beta_A I_A + \beta_D I_D, \quad (35)$$

$$\frac{dI_A}{dt} = \omega_A (p_{AG} I_G + p_{AB} I_B + p_{AA} I_A + p_{AD} I_D) S_A - (\mu_A + \mu^I + \beta_A) I_A, \quad (36)$$

$$\frac{dI_D}{dt} = \omega_D (p_{DG} I_G + p_{DB} I_B + p_{DA} I_A + p_{DD} I_D) S_D - (\mu_D + \mu^I + \beta_D) I_D. \quad (37)$$

Уравнение (30) описывает динамику численности группы восприимчивых социально адаптированных индивидов. Первое слагаемое описывает прирост в результате дожития до 14 лет индивидов, рожденных на территории проживания популяции. Второе слагаемое описывает убыль численности группы в результате формирования повышенного риска развития зависимости и смертности от всех причин. Третье слагаемое описывает приток индивидов в группу в результате восстановления устойчивости к развитию наркологической патологии. Четвертое слагаемое описывает инфицирование ВИЧ социально адаптированных индивидов в результате взаимодействия с представителями остальной популяции.

Уравнение (31) описывает динамику численности группы восприимчивых индивидов с повышенным риском развития зависимости от алкоголя или наркотиков. Первое слагаемое описывает прирост за счет мигрантов в возрасте от 14 лет, прибывающих на территорию проживания популяции. Второе слагаемое описывает приток индивидов в группу в результате социальной дезадаптации адаптированных индивидов. Третье слагаемое описывает убыль численности группы в результате социальной адаптации, развития хронического алкоголизма или наркомании, смертности и миграции индивидов за пределы территории. Четвертое и пятое слагаемые описывают приток индивидов в результате формирования стойкой ремиссии у восприимчивых больных хроническим алкоголизмом и наркоманией соответственно. Шестое слагаемое описывает процесс инфицирования ВИЧ индивидов с высоким риском развития наркологической патологии в результате взаимодействия с представителями остальной популяции.

Уравнения (32),(33) описывают динамику численности группы восприимчивых к ВИЧ больных хроническим алкоголизмом и наркоманией соответственно. Первое слагаемое описывает прирост в результате развития зависимости у индивидов с высоким риском. Второе слагаемое описывает отток индивидов в результате развития стойкой ремиссии, смерти и миграции за пределы территории проживания популяции. Третье слагаемое описывает инфицирование ВИЧ в результате взаимодействия с представителями остальной популяции.

Уравнение (34) описывает динамику численности группы инфицированных ВИЧ социально адаптированных индивидов. Первое слагаемое описывает прирост в результате инфицирования восприимчивых социально адаптированных индивидов. Второе слагаемое описывает убыль численности в результате смертности от всех

причин, в том числе СПИДа. Третье слагаемое описывает приток индивидов в результате формирования устойчивости к развитию наркологической патологии.

Уравнение (35) описывает динамику численности группы инфицированных ВИЧ индивидов с высоким риском развития зависимости. Первое слагаемое описывает прирост в результате инфицирования восприимчивых индивидов с высоким риском зависимости. Второе слагаемое описывает убыль в результате смертности, в том числе от СПИДа, миграции за пределы территории проживания популяции и социальной адаптации. Третье и четвертое слагаемые описывают приток индивидов в результате развития стойкой ремиссии у инфицированных ВИЧ больных хроническим алкоголизмом и наркоманией соответственно.

Уравнения (36),(37) описывают динамику численности групп инфицированных ВИЧ больных хроническим алкоголизмом и наркоманией соответственно. Первое слагаемое описывает прирост в результате инфицирования восприимчивых больных хроническим алкоголизмом и наркоманией. Второе слагаемое описывает убыль численности групп в результате смертности, в том числе от СПИДа, миграции за пределы территории проживания популяции и развития стойкой ремиссии у больных хроническим алкоголизмом и наркоманией.

Таблица 13 содержит параметры и переменные модели.

Таблица 13. Параметры и переменные модели распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации

Символ	Описание
Переменные модели – численности популяций	
S_G	Восприимчивых социально адаптированных (основная популяция)
S_B	Восприимчивых с повышенным риском развития наркологического заболевания (мост)
S_A	Восприимчивых больных хроническим алкоголизмом
S_D	Восприимчивых больных наркоманией (ядро)
I_G	Инфицированных социально адаптированных (основная популяция)
I_B	Инфицированных с повышенным риском развития наркологического заболевания (мост)
I_A	Инфицированных больных хроническим алкоголизмом
I_D	Инфицированных больных наркоманией (ядро)
Параметры	
f_b	Поток рождаемости
f_m	Поток миграции
μ_G	Смертность от всех причин, кроме СПИДа, алкоголизма и наркомании
μ_B	К. с. оттока индивидов в группе повышенного риска зависимости
μ_A	К. с. оттока индивидов больных хроническим алкоголизмом
μ_D	К. с. оттока индивидов больных наркоманией
μ^I	К. с. гибели от СПИДа
γ_B	К. с. развития повышенного риска зависимости
λ_A	К. с. развития хронического алкоголизма
λ_D	К. с. развития наркомании
β_B	К. с. восстановления устойчивости к развитию зависимости
β_A	К. с. ремиссии хронического алкоголизма
β_D	К. с. ремиссии наркомании
ω_G	У. с. инфицирования ВИЧ в группе социально адаптированных (G)
ω_B	У. с. инфицирования ВИЧ в группе повышенного риска зависимости (B)
ω_A	У. с. инфицирования ВИЧ в группе больных алкоголизмом (A)
ω_D	У. с. инфицирования ВИЧ в группе больных наркоманией (D)
p_{ij}	доля рискованных контактов индивидов группы i с индивидами группы j .

Матрица контактов задает модель предпочтительного перемешивания и имеет следующий вид:

$$P = \begin{pmatrix} 1 - p_{GB} & p_{GB} & 0 & 0 \\ p_{BG} & 1 - p_{BG} - p_{BA} - p_{BD} & p_{BA} & p_{BD} \\ 0 & p_{AB} & 1 - p_{AB} & 0 \\ 0 & p_{DB} & 0 & 1 - p_{DB} \end{pmatrix}.$$

Симметричные элементы матрицы взаимосвязаны «законом сохранения контактов» и, следовательно, контактная матрица полностью определяется тремя параметрами – долями рискованных контактов индивидов из группы-мост с представителями трех остальных групп.

Таблица 14. Данные для расчетов модели. T – интервал времени от момента регистрации первого случая ВИЧ-инфекции до 2010 г.

Символ	Размерность	Значение					
		Самарская область	Нижегородская область	Иркутская область	Ульяновская область	Краснодарский край	Омская область
T	лет	23	19	19	23	23	15
S_G^0	$\times 10^6$ чел	2	2,7	1,6	0,97	2,4	1,2
S_B^0		0,6	0,15	0,48	0,16	1,8	0,46
S_A^0	$\times 10^4$ чел	4,8	8,7	3,6	2	7,9	2,4
S_D^0		0	0,24	1,3	0,45	0	0,35
f_b	$\times 10^4$ чел/год	3,3	3,4	3,6	1,6	5,4	2,6
f_m		0,56	0,35	0	0	1,8	0
μ_G	$\times 10^{-3}$ 1/год	7	11	4	7	5	4
μ_B	$\times 10^{-2}$ 1/год	3,5	3,9	3,4	3,7	3,3	3,2
μ_A		4,1	3,8	16	7,9	6,1	6,5
μ_D		4,1	4,4	11	5	4,7	4,1
μ^I		3,3	3,8	1,9	7	11	2,5
γ_B	$\times 10^{-2}$ 1/год	3	4	62	1	3	2
λ_A	$\times 10^{-3}$ 1/год	5	23	13	11	2	2
λ_D		2	3	4	3	1	1
β_B	1/год	0,07	0,6	1,95	0,007	0,018	0,019
β_A	$\times 10^{-2}$ 1/год	4,6	1,7	7,2	2,7	1,3	1,7
β_D		0,9	1	1,1	1,6	0,5	0,4
ω_G	$\times 10^{-8}$ (чел \times год) $^{-1}$	5					
ω_B	$\times 10^{-6}$ (чел \times год) $^{-1}$	9,3	4,5	2,6	5	3,1	19
ω_A	$\times 10^{-7}$ (чел \times год) $^{-1}$	5					
ω_D	$\times 10^{-4}$ (чел \times год) $^{-1}$	3,5					
p_{GB}	безразм	0,4	0	0,9	0,4	0	1
p_{AB}		0,1	0	0,3	0,1	0	0,08
p_{DB}		0,9	0,08	0,8	0,6	1	0,9

Начальные условия в модели соответствуют выявлению первого случая ВИЧ-инфекции среди больных наркозависимостью: заданы численности восприимчивых индивидов по группам ($S_G^0, S_B^0, S_A^0, S_D^0$), численности всех инфицированных, кроме больных наркозависимостью, равны 0, а инфицированных больных наркозависимостью – 1.

Параметры модели были оценены по данным государственной статистики. Методика предложена в работе [23], значения параметров для 6 регионов России приведены в табл. 14. Выбор регионов для моделирования обусловлен наличием наиболее полных данных, необходимых для реализации процедуры оценки параметров модели.

В результате моделирования удалось воспроизвести динамику эпидемии ВИЧ-инфекции в 6 регионах РФ (рис. 22). Реальные данные распространности приведены в табл. 15.

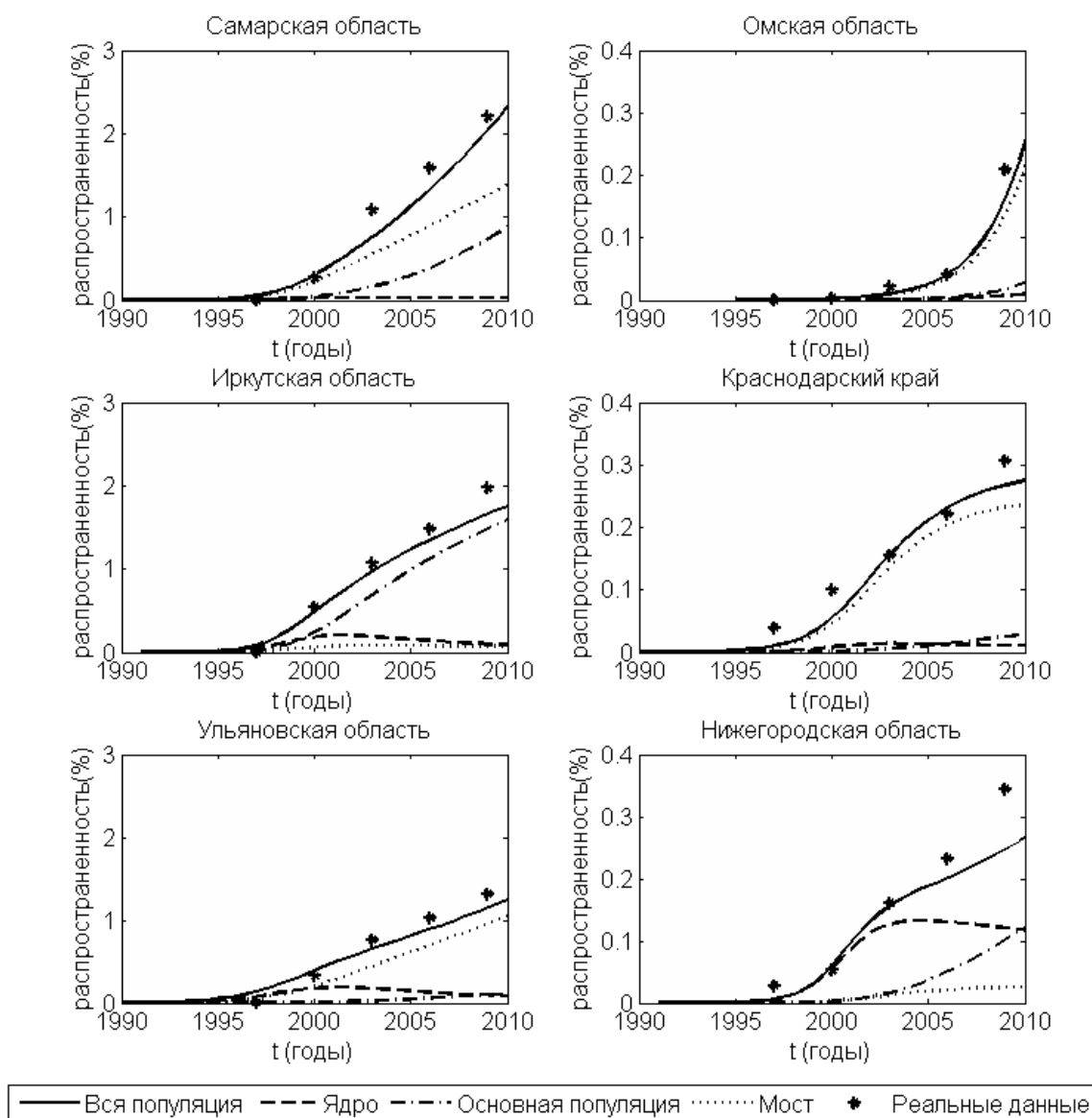


Рис. 22. Поведение решения модели в период 1990-2010 гг. Значения распространенности для всех кривых приведены в % от взрослого населения.

Важным результатом предложенной модели является то, что с ее помощью удается воспроизвести различия в динамике эпидемии регионов России. Из табл. 14, 15 и рис. 22 можно видеть, насколько по-разному развивается эпидемия ВИЧ-инфекции в выбранных регионах.

Модель, безусловно, нуждается в совершенствовании методик оценки параметров и улучшении качества приближения данных. Однако до сих пор ни одной модели не удавалось воспроизвести различия в динамике эпидемии в регионах России, используя только данные государственной статистики и единую для всех территорий методику оценки параметров.

Таблица 15. Значения распространенности в % от численности взрослого (15–49 лет) населения

	Самарская область	Нижегородская область	Иркутская область	Ульяновская область	Краснодарский край	Омская область
1996	0.0004	0.012	0.0006	0.0003	0.01	0.00009
1997	0.0008	0.033	0.0011	0.0007	0.04	0.0007
1998	0.001	0.034	0.0023	0.0012	0.06	0.001
1999	0.003	0.039	0.22	0.0051	0.08	0.002
2000	0.27	0.053	0.55	0.33	0.1	0.004
2001	0.72	0.1	0.78	0.56	0.12	0.01
2002	0.93	0.14	0.95	0.68	0.14	0.016
2003	1.1	0.16	1.1	0.77	0.16	0.022
2004	1.2	0.18	1.2	0.84	0.17	0.027
2005	1.2	0.19	1.2	0.85	0.18	0.028
2006	1.6	0.23	1.5	1	0.22	0.043
2007	1.7	0.25	1.6	1.1	0.24	0.048
2008	2	0.31	1.8	1.2	0.28	0.12
2009	2.2	0.34	2	1.3	0.31	0.21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре рассмотрены некоторые математические модели эпидемической динамики ВИЧ-инфекции, освещающие основные направления развития моделирования. В процессе составления данного обзора использовалось более 60 оригинальных статей, содержащих модели эпидемической динамики ВИЧ.

Не менее разнообразно направление моделирования иммунологической динамики ВИЧ, не вошедшее в настоящий обзор.

В обзор не были включены модели, представляющие собой модификации базовых моделей путем учета временной динамики, возрастных и половых различий.

Общий недостаток всех рассмотренных моделей – использование ограниченного набора данных. Основным источником данных на сегодняшний день являются исследования распространения ВИЧ в странах Южной Африки и некоторых замкнутых групп (гомосексуалисты, потребители инъекционных наркотиков) в развитых странах. Такой подход не позволяет распространять результаты моделирования на популяции, населяющие регионы с менее длинной историей ВИЧ-инфекции.

На сегодняшний день разработка принципиально новых популяционных моделей эпидемической динамики ВИЧ-инфекции практически прекратилась. Однако по-прежнему актуальна проблема улучшения качества прогнозов эпидемии ВИЧ-инфекции и построения более универсальной модели эпидемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://unaids.org> (дата обращения: 13.11.2012).
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. *ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 35*. М.: ФНМИЦ СПИД, 2011. 24 с.
3. URL: <http://www.cdc.gov/nchhstp/healthdisparities/> (дата обращения: 13.11.2012).
4. Малый В.П. *ВИЧ. СПИД. Новейший медицинский справочник*. М.: Эксмо, 2009. 672 с.
5. Андерсон Р.М., Мэй Р.М. *Инфекционные болезни человека: динамика и контроль*. М.: Мир, 2004. 784 с.
6. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Динамика эпидемии ВИЧ/СПИД. *Социологические исследования*. 2004. № 1. С. 75–85.
7. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Прогноз возможных демографических последствий эпидемии ВИЧ/СПИДа в РФ. *Проблемы прогнозирования*. 2005. № 3. С. 149–160.
8. Сорокин П.А. *Электронный журнал «Исследовано в России»*. 2003. № 50. С. 574–588. URL: <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2003/050.pdf> (дата обращения: 13.11.2012).
9. Robinson N.J., Mulder D.W., Auvert B., Hayes R.J. *AIDS*. 1995. № 9. P. 1263–1270.
10. Bacaer N., Pretorius C., Auvert B. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2010. 19 p.
11. Morris M., Kretzschmar M. *AIDS*. 1991. № 11. P. 641–648.
12. Kretzschmar M., Wiessing L.G. *AIDS*. 1998. № 12. P. 801–811.
13. Mei S., Sloat P.M.A., Quax R., van de Vijver D., Zhu Y. arXiv:0812.1155v1. 2008. 9 p
14. Sloat P.M.A., Ivanov S.V., Boukhanovsky A.V., Van De Vijver D., Boucher C. *European Conference on Complex Systems*. 2007. № 1. P. 1–2.
15. Hyman J.M., Li J., Stanley E.A. *Sensitivity studies of the Differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV*. LA-UR-99-2253. 1999. 32 p.
16. Hyman J.M., Li J., Stanley E.A. *Mathematical Biosciences*. 1999. № 155. P. 77–109.
17. Hyman J.M., Li J., Stanley E.A. *Mathematical Biosciences*. 2003. № 181. P. 17–54.
18. Cooke K.L., Yorke J.A. *Math. Biosci.* 1973. № 16. P. 75–101.
19. Jacquez J.A., Simon C.P., Koopman J., Sattenspiel L., Perry T. *Mathematical Biosciences*. 1988. № 92. P. 119–199.
20. Simon C.P., Jacquez J.A. *Reproduction numbers and the stability of equilibrium of SI models for heterogeneous populations*. IMA preprint series. 1990. № 669. 56 p.
21. Jacquez J.A., Simon C.P. *AIDS: the epidemiological significance of two different mean rates of partner change*. 1990. № 668. 10 p. (IMA preprint series).
22. Jacquez J.A., Koopman J.S., Simon C.P., Longini I.M. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome*. 1994. № 7. P. 1169–1184.
23. Nosova E.A., Romanyukha A.A. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2009. V. 24. Iss. 4. P. 325–340.
24. Романюха А.А., Носова Е.А. Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации. *Управление большими системами*. 2011. Вып. 34. С. 227–253.
25. Носова Е.А., Обухова О.В., Романюха А.А. Распространение ВИЧ и социальная дезадаптация населения России. *Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье»*. 2010. Т. 14. № 2 (24). С. 13–32.
26. Cowell M.J., Hoskins W.H. *AIDS, HIV mortality and life insurance*. Society of Actuaries, 1987. 63 p.
27. Castillo-Chavez C., Cooke K., Huang W., Levin S.A. *Journal of Mathematical Biology*. 1989. № 27. P. 373–398.
28. Thieme H.R., Castillo-Chavez C. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 1993. V. 53. № 5. P. 1447–1479.

29. Law M.G., Prestage G., Grulich A., van de Ven P., Kippax S. *AIDS*. 2001. № 15. P. 1287–1294.
30. Longini I.M., Clark W.S., Byers R.H., Ward J.W., Darrow W.W., Lemp G.F., Hethcote H.W. *Statistics in Medicine*. 1989. V. 8. P. 831–843.
31. Nagelkerke N.J.D., Plummer F.A., Holton D., Anzala A.O., Manji F., Ngugi E.N., Moses S. *AIDS*. 1990. № 4. P. 743–747.
32. Longini I.M., Clark W.S., Karon J.M. *American Journal of Epidemiology*. 1993. V. 137. № 11. P. 1229–1240.
33. Longini I.M., Satten G.A. *Applied Statistics*. 1996. V. 45. № 3. P. 275–309.
34. Hendriks J.C.M., Satten G.A., Longini I.M., van Druten H.A.M., Schellekens P.T.A., Coutinho R.A., van Griensven G.J.P. *AIDS*. 1996. № 10. P. 649–656.
35. Hendriks J.C.M., Satten G.A., van Ameijden E.J.C., van Druten H.A.M., Coutinho R.A., van Griensven G.J.P. *AIDS*. 1998. № 12. P. 1537–1544.
36. Mathieu E., Loup P., Dellamonica P., Daures J.P. *Biometrical journal*. 2005. V. 47. № 6. P. 834–846.
37. Abbas U.L., Anderson R.M., Mellors J.W. *JAIDS*. 2006. № 41. P. 632–641.
38. Velasco-Hernandez J.X., Brauer F., Castillo-Chavez C. *IMA Journal of Applied Mathematics in Medicine and Biology*. 1996. № 13. P. 175–192.
39. Lipsitch M., Nowak M.A. *Journal of Theoretical Biology*. 1995. № 174. P. 427–440.
40. Wilson D.P., Kahn J., Blower S.M. *PNAS*. 2006. V. 103. № 38. P. 14228–14233.
41. Hyman J.M., Li J. *Linear algebra and its applications*. 2005. № 398. P. 101–116.
42. Aalen O.O., Farewell V.T., De Angelis D., Day N.E., Gill O.N. *AIDS*. 1999. № 13. P. 103–108.
43. Anderson R.M., Gupta S., May R.M. *Nature*. 1991. № 350. P. 356–359.
44. Blower S.M., McLean A.R. *Science*. 1994. № 265. P. 1451–1454.
45. Owens D.K., Edwards D.M., Shachter R.D. *AIDS*. 1998. № 12. P. 1057–1066.
46. Bogard E., Kuntz K.M. *JAIDS*. 2002. № 29. P. 132–141.
47. Blower S.M., Koelle K., Kirschner D.E., Mills J. *PNAS*. 2001. V. 98. № 6. P. 3618–3623.
48. Blower S.M., Bodine E.N., Grovit-Ferbas K. *Current drug targets - infectious disorders*. 2005. № 5. P. 179–192.
49. Blower S., Bodine E., Kahn J., McFarland W. *AIDS*. 2005. № 19. P. 1–14.
50. Hsieh Y.-H., Cooke K. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 2000. № 17. P. 213–241.
51. Eames K.T.D., Keeling M.J. *PNAS*. 2002. V. 99. № 20. P. 13330–13335.
52. Перцев Н.В., Леоненко В.Н. *Труды 5-ой Всероссийской научно-практической конференции «Имитационное моделирование. Теория и практика»*. 2011. Т. 1. С. 234–238.

Материал поступил в редакцию 10.09.2012, опубликован 30.11.2012.