

УДК 519.711.2:614.4
ББК в.6.3.5

МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

Романюха А. А.¹

(Учреждение Российской Академии Наук Институт вычислительной математики, Москва)

Носова Е. А.²

(Федеральное государственное учреждение Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития, Москва)

Цель исследования состоит в разработке методов для оценки эффективности мер по контролю распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на территории России. Региональные различия по уровню распространенности ВИЧ-инфекции тесно связаны с различиями в распространённости алкогольной и наркотической зависимости, которые можно рассматривать как характеристики социальной дезадаптации населения. Учет влияния этих процессов на формирование групп с высоким риском инфицирования ВИЧ позволяет описать различия регионов России по масштабу эпидемии и оценить эффективность мер противодействия.

В работе рассмотрены модель взаимодействия процессов социальной дезадаптации и распространения ВИЧ в неоднородной популяции и задача идентификации параметров этой модели по данным регионов России.

Ключевые слова: модель, социальная дезадаптация, ВИЧ-инфекция.

¹ Алексей Алексеевич Романюха, доктор физико-математических наук, профессор (eburg@im.ras.ru).

² Екатерина Александровна Носова, аспирант (nosova@mednet.ru).

Введение

Распространение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Это связано с такими особенностями инфекции, как невозможность элиминировать вирус из инфицированного организма, предотвратить развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), высокая стоимость поддерживающей терапии.

В связи с этим возникает задача оценки эффективности мер по противодействию распространению ВИЧ-инфекции. Разработке единой методики ее решения препятствует неравномерность распространения ВИЧ-инфекции как по территории Земли в целом, так и внутри отдельных государств [18]. Причины данного явления могут быть различными. Так, например, в США заболеваемость СПИДом по штатам достоверно коррелирует с расовым составом населения [2]. В России не удается установить факторы неоднородности аналогичным методом.

Особенности передачи ВИЧ обуславливают значительную изменчивость вероятности инфицирования за счет изменения поведения. Для инфекций, обладающих таким свойством, характерно объединение индивидов в группы, замкнутые относительно остальной популяции вследствие поведенческих особенностей. Поэтому при выполнении определенных условий инфекция может быть локализована внутри таких групп. Важно отметить, что скорость распространения вируса внутри групп гораздо выше, чем между группами, что может приводить к скачкообразным изменениям скорости распространения инфекции, чередующимся с периодами с постоянными уровнями инфицирования.

С целью прояснить особенности этого явления в распространении ВИЧ по территории Российской Федерации в данной работе предложена модель, описывающая не только процессы передачи вируса, но и формирования групп с различной вероятностью инфицирования.

1. Постановка задачи

1.1. ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

Рекомендации ведущих зарубежных организаций (ВОЗ, ООН) по построению программ противодействия распространению ВИЧ-инфекции на территории стран СНГ, как правило, опираются на прогнозы и оценки, полученные с помощью математических моделей, идентифицированных на данных стран Африки. Высокий уровень заболеваемости и распространенности в данных двух группах территорий [18], а также хорошо отработанная на данных африканских исследований модель распространения заболевания позволяют международным экспертам распространять результаты на другие развивающиеся страны.

Проведение таких, казалось бы, адаптированных к местным условиям мероприятий на территории стран СНГ демонстрирует на практике весьма низкую отдачу [5, 8]. Мы предполагаем, что это вызвано тем, что механизмы формирования групп повышенного риска инфицирования ВИЧ на территории России и стран Африки существенно различаются.

Анализ данных [21] позволяет утверждать, что важную роль в распространении ВИЧ на территории России играет социальная дезадаптация населения. Социальная дезадаптация – неспособность индивида к социальной среде. Проявлениями социальной дезадаптации в индивидуальном поведении являются поступки, запрещаемые нормами права, нравственности, правилами общежития. Сюда входят разнообразные виды девиантного поведения: алкоголизм, наркомания, аморальное поведение, нарушение социальных норм.

Индивидуальный уровень социальной дезадаптации может значительно варьироваться и меняться со временем и должен влиять на эпидемиологические характеристики индивида: скорость заражения, диагностики заболевания, качество лечения. Измерить его можно, например, оценив количество ресурсов, необходимое на минимизацию асоциального поведения индивида. В этом смысле проявлением максимальной дезадаптации является развитие наркологической патологии – заболевания,

вызванного злоупотреблениями психоактивных веществ: алкоголя, различных видов наркотиков и ненаркотических токсинов, которые при введении в организм человека изменяют его поведение. В таком состоянии увеличивается риск инфицирования ВИЧ.

Социально дезадаптированные индивиды составляют основную часть резервуара ВИЧ-инфекции и ряда других социально-опасных заболеваний на начальных этапах распространения (рис. 1). В связи с этим остро становится вопрос об оценке риска инфицирования социально адаптированного населения.

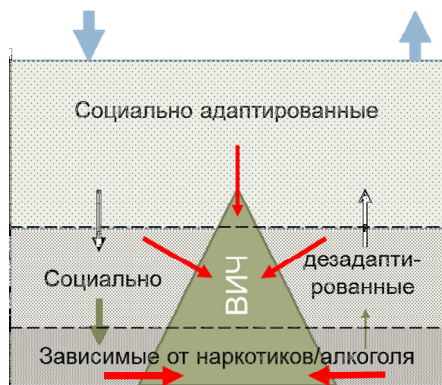


Рис. 1. Схематическое представление социальной дезадаптации и ее роли в распространении ВИЧ-инфекции.
Стрелки – потоки индивидов.

1.2. ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ.

Одна из трудностей, возникающих перед исследователями распространения ВИЧ-инфекции, заключается в отсутствии единого понимания целей контроля данного процесса.

Так, например, в Декларации Тысячелетия ООН от 2000 г, с одной стороны, стоит задача остановить распространение заболевания, решением которой является скорейшая элиминация вируса из популяции и защита здорового населения от возможного инфицирования, а с другой – увеличение продолжительности и повышение качества жизни ВИЧ-инфицированных инди-

видов, их социализации, что ведет к увеличению времени жизни вируса в популяции. Для согласования таких противоречивых целей требуется комплексный критерий эффективности.

Согласно обзору [25] за период 1984-2000 г было опубликовано 38 работ, посвященных вопросам эффективности вмешательств направленных на борьбу с распространением ВИЧ-инфекции. Среди них большинство (23 работы) касаются ситуации в Африке и лишь 3 статьи рассматривают мероприятия в Восточной Европе. В качестве показателя, характеризующего эффективность, используется число предотвращенных случаев инфекции. В каждой статье рассмотрена экономическая эффективность отдельно взятых мероприятий, а не всего комплекса в целом. Такой подход не учитывает возможности синергии негативных последствий вмешательств, преследующих разные цели.

Например, две сходные по внешним признакам меры воздействия: снижение социальной дезадаптации неинфицированных и инфицированных ВИЧ-индивидов могут оказывать различное влияние на распространение вируса.

При воздействии на когорту, свободную от ВИЧ, снижается размер потенциального резервуара инфекции при сохранении достаточно высокого уровня инфекционности. При социальной адаптации уже инфицированных индивидов снижается инфекционность, при этом размер резервуара продолжает расти, к тому же повышается скорость проникновения вируса в социально адаптированную популяцию за счет поступления в нее инфицированных индивидов.

Влияние описанных процессов на заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции оказывается различным (рис. 2). При достижении распространенностью ВИЧ некоторого критического значения фактор размера инфекционного резервуара становится доминирующим над фактором инфекционности и соотношение эффективности по кумулятивному числу предотвращенных случаев стратегий меняется.

В то же время, с точки зрения экономической эффективности работа по адаптации инфицированных индивидов сопряжена с меньшими затратами ввиду охвата меньшей популяции и выглядит более выгодной в условиях ограниченного бюджета.

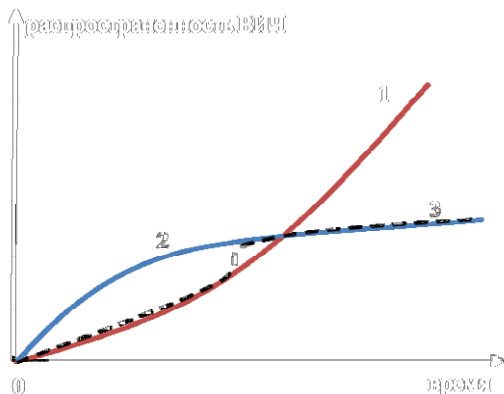


Рис. 2. Схематическое представление результата воздействия различных стратегий на распространение ВИЧ.

1 – «адаптация инфицированных индивидов»,
2 – «адаптация неинфицированных индивидов», пунктиром отмечена оптимальная стратегия.

Формулировка комплексного критерия эффективности позволила бы давать более достоверные оценки результатам деятельности системы здравоохранения по противодействию ВИЧ.

1.3. ЦЕЛИ И МЕТОДЫ

В связи с описанными выше проблемами перед исследователями стоит ряд целей. Во-первых, прояснить механизм формирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией в результате социальной дезадаптации населения, а также оценить количественные характеристики связи этих явлений. Во-вторых, необходимо оценить эффект, оказываемый на распространение ВИЧ существующими программами противодействия. Все это позволит сформировать превентивную стратегию, направленную на оптимизацию компромиссного критерия.

Для достижения этих целей был проведен анализ данных, результаты которого были опубликованы ранее [21]. В настоящей работе представлен второй шаг исследования – построение модели эпидемической динамики ВИЧ-инфекции в неоднородной популяции, которая позволила бы отслеживать и прогнози-

ровать явления фазовых переходов эпидемии, исходя из формирования групп риска в результате социальной дезадаптации индивидов.

1.4. ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

Источником и резервуаром ВИЧ является человек на всех стадиях заболевания. Возбудителем является вирус, передача которого осуществляется по одному из трех путей: при половых контактах, парентерально (через кровь), вертикально (от инфицированной матери к ребенку). При этом каждый тип контакта отличается своей характерной частотой передачи. (табл. 1)

Таблица 1. Частота инфицирования [9]

Тип контакта	Частота
При уколе	0,003
При совместной инъекции	0,7-0,9
При переливании инфицированных кровепродуктов	0,9-1
При незащищенном сексуальном контакте	0,0003-0,005
При родах	0,3-0,5
При грудном вскармливании	0,13-0,3

По клиническим и эпидемиологическим характеристикам следует выделить среди распространителей ВИЧ группу активных распространителей – индивидов, чей вклад в эпидемическую динамику заболевания является основным. Для случая эпидемии ВИЧ на территории России возраст активных распространителей находится в интервале 15-49 лет [6]. Большинство случаев ВИЧ-инфекции, приходящееся на возраст до 15 лет, связано с вертикальной передачей вируса. Детская популяция представлена сексуально неактивными индивидами и отличается практически полным отсутствием горизонтального (между индивидами, не являющимися родителем и потомком) распространения заболевания. Инфицирование детского населения является следствием процессов, происходящих во взрослой популяции.

Поведение, при котором индивид не прибегает к мерам защиты от инфицирования, называется *рискованным*. Активные распространители ВИЧ неоднородны по склонности к рискованному поведению и частотам контактов.

Для ВИЧ-инфекции, как и для других заболеваний, передаваемых половым путем, характерно наличие «ядра суперраспространителей» [1]. *Ядерная группа (core-group)* — множество индивидов, уровень рискованного поведения которых достаточен для порождения жизнеспособных цепей передачи заболевания в популяции, и отсутствие которых приводит к полному исчезновению инфекции.

Изоляция ядра от остальной популяции относительна. Существуют индивиды, вступающие в рискованные контакты с представителями обеих групп. Они образуют группу-мост (*bridge-group*) [14], через которую возбудитель передается из ядра в основную популяцию (рис. 3).

Группы населения, находящиеся в условиях повышенного риска инфицирования ВИЧ ввиду социально-экономических или поведенческих причин, называются *группами риска*.

Для ВИЧ-инфекции принято выделять следующие группы риска: мужчины би- и гомосексуальной ориентации, работники коммерческого секса и потребители инъекционных наркотиков – представители перечисленных категорий формируют ядерную группу. Больные, зависимые от переливаний крови, вахтовые рабочие, водители дальнобойщики, дети-сироты могут взаимодействовать с ядерной группой, однако в ее отсутствие не способны создавать устойчивые цепи передачи вируса. Они образуют мост между ядром и основной популяцией.

Частота проникновения вируса за пределы ядерной группы определяется различными факторами: проницаемость границы для взаимодействий, размер группы-моста – которые в свою очередь определяются социально-экономическими, географическими условиями каждой конкретной территории. Региональная неоднородность масштабов течения эпидемии ВИЧ, наблюдаемая во всем мире, тесно связана с величиной данной частоты.

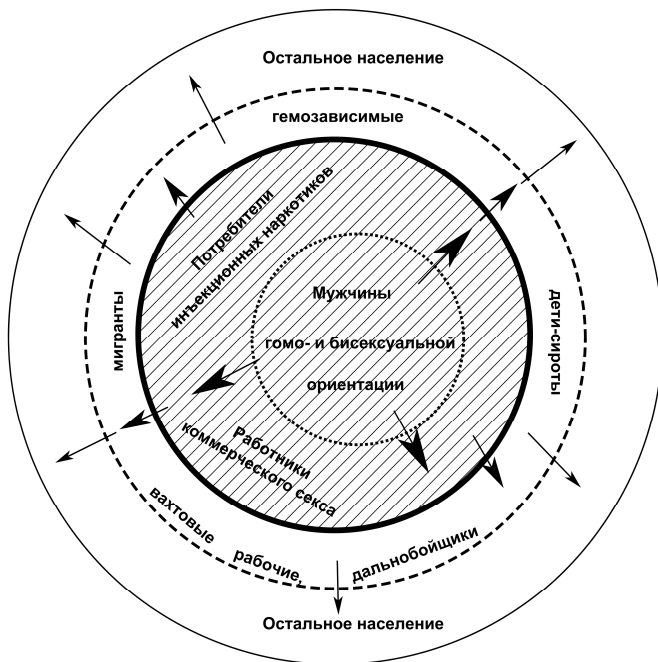


Рис. 3. Структура популяции относительно риска распространения ВИЧ. Штриховкой обозначена ядерная группа, прерывистой границей – группа-мост

UNAIDS¹ предлагает следующий сценарий развития эпидемии ВИЧ-инфекции и СПИДа. При проникновении вируса на новую не освоенную им территорию в течение некоторого времени наблюдается низкоуровневая эпидемия (low-level), при которой инфекция распространяется преимущественно половым путем в относительно небольшой и замкнутой группе индивидов с наивысшим уровнем рискованного поведения. Затем, по мере распространения вируса в ядерной группе начинается концентрированная эпидемия (concentrated), при которой абсолютная распространенность не превышает совокупной числен-

¹ UNAIDS – Объединенная международная программа противодействия распространению ВИЧ/СПИД ООН.

ности групп риска и уязвимого населения. В случае недостаточно эффективных мер противодействия эпидемия может достичь генерализованной (generalized) фазы, при которой ВИЧ прочно обосновывается во всей популяции.

Продолжительность и выраженность фаз связаны со временем проникновения вируса на территорию, а также проницаемостью границ ядерной и связующей группы. Последняя обусловлена традициями, социально-экономическими условиями и качеством организации медицинской службы каждого конкретного региона.

Согласно данным отечественной медицинской статистики в период 2000-2002 год на территории России наблюдалась «вспышка эпидемии ВИЧ/СПИДа» (рис. 4) – резкое увеличение распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией. До этого времени в течение 10 лет с момента выявления первого случая данного заболевания на территории России в 1987 г. практически 100% выявленных новых случаев приходились на половой путь передачи в результате гомосексуальных контактов. Редкие случаи парентеральной передачи вируса были связаны с использованием загрязненного оборудования при медицинских манипуляциях [6].

По мнению экспертов [3] явление, наблюдавшееся в 2000-2002 гг, обусловлено проникновением вируса в популяцию потребителей наркотиков и освоением ядерной группы. Подтверждает это и смена преобладающего способа передачи в выявленной заболеваемости. До 2000 года половой путь составлял до 100% случаев в выявленной заболеваемости.

Таким образом, начиная с 2000 г в России наблюдается концентрированная эпидемия. Вопрос о возможности перехода процесса в генерализованную фазу пока остается открытым. Сигналами к этому может служить повторная смена преобладания путей передачи. Подобное явление уже наблюдается в некоторых регионах России.

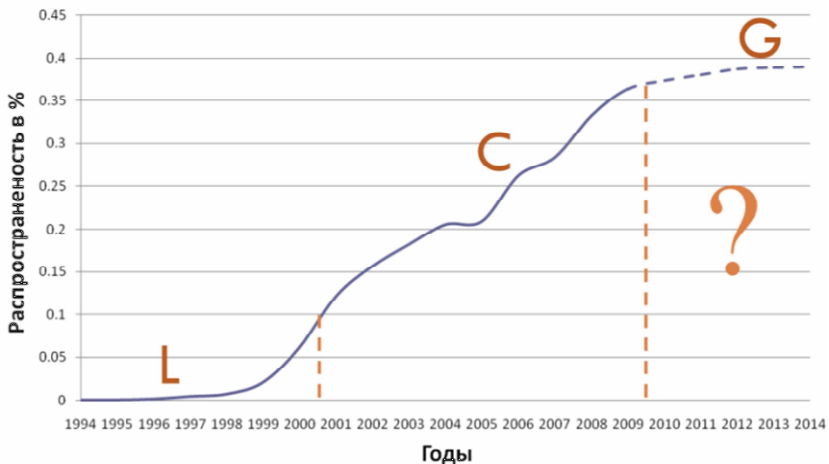


Рис. 4. Распространённость (в %) ВИЧ-инфекции и СПИДа среди населения Российской Федерации в 1994-2009 гг. и прогноз UNAIDS. Буквами обозначены фазы эпидемии: L – низкоуровневая, C – концентрированная, G – генерализованная [6]

2. Обзор литературы

2.1. НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МОДЕЛЕЙ ДИНАМИКИ И КОНТРОЛЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Множество работ, доступных на сегодняшний день под ключевыми словами «математическая модель, ВИЧ/СПИД», впечатляет разнообразием методов и целей исследования и продолжает активно пополняться. Располагая работы в хронологическом порядке можно обнаружить, что развитие в данной предметной области происходило одновременно по нескольким направлениям.

Следует выделить три основные задачи: исследование патогенеза в рамках одного организма, прогнозирование развития эпидемической ситуации, прогнозирование последствий в экономике и социальной сфере.

Решение последней задачи 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/СПИД. Данное направление довольно подробно рассмотрено в работе Денисова и Сакевич [4].

Задача моделирования патогенеза 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 г) поскольку на момент открытия вируса исследователи обладали первыми статистическими данными о заболеваемости и распространенности нового заболевания, а на изучение свойств инфекционного агента требовалось определенное время.

Основные вопросы, которые исследуют с помощью иммунологических моделей: естественное течение ВИЧ-инфекции, роль терапии и поиск вакцины от вируса иммунодефицита человека.

Возникновение и развитие иммунологических моделей связано, главным образом с работами Перельсона и Нельсона [20], Новак и Мэй [22], Снедекор [24] и ряда других исследователей.

Первые модели эпидемиологической динамики вируса иммунодефицита человека в популяции носителей появились в 1983 г. Их разработка мотивировалась нуждами страховых компаний [15].

Эпидемиологические модели в качестве главной задачи содержат прогнозирование основных эпидемических показателей распространения ВИЧ-инфекции в популяции. Данный класс работ отличается многообразием методов и направлений исследования, речь о которых пойдет далее.

2.2. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ МОДЕЛИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Популяционный (компаратментный или осредненный) подход основан на редукции исследования сообщества индивидов к рассмотрению классов зависимости отношения индивидов к инфекции: восприимчивые, инфекционные, иммунные и др. Дальнейшая работа осуществляется только в терминах состояния этих классов, детерминированным или стохастическим способом. В детерминированных моделях динамика состояний

классов описывается с помощью аппарата интегро-дифференциальных уравнений. Стохастический подход осуществляется с привлечением цепей Маркова.

Наиболее подходящую классификацию популяционных моделей эпидемической динамики ВИЧ/СПИД приводит в своем обзоре Хаберман [15]. Дальнейшее развитие эта классификация получила в работах Хаймана и Ли [17]. Критерием классификации моделей является учет неоднородности популяции.

К классу агрегированных моделей относятся работы, в которых предполагается однородность исследуемой популяции. Такие модели применяются при изучении динамики инфекционности индивидов в ходе естественного течения ВИЧ-инфекции и под влиянием лечения. Сокращенно их принято называть SP-модели (stage progression).

Развитие детерминированных агрегированных моделей берет начало в работе Андерсона и Мэя [9]. Изучением данного класса моделей занимались в разное время Кастильо-Чавез [13] с учениками и ряд других исследователей.

В полной мере стохастические агрегированные модели исследованы Лонджини, Кларком и Саттен с соавторами [19].

К следующей группе следует отнести модели, в которых прогрессия заболевания от инфицирования ВИЧ к СПИДу не учтена. Главной задачей таких работ является исследование роли гетерогенности популяций источников и вирусов, поэтому они получили название структурных или DI (differential infectivity) и DS (differential susceptibility) в зависимости от исследования гетерогенности инфекционности или восприимчивости носителей соответственно.

Исследование дискретных моделей начиналось также с работ Андерсона и Мэя и Кастильо-Чавеза. Вопросами пространственной неоднородности на примере южноафриканской провинции Квазулу-Натал занимались Блоуэр [26] и Смит. Большая часть работ в данном направлении посвящена теоретическому изучению свойств моделей.

Для решения более реалистичных задач используют комбинированные DISP и DSSP модели.

Исследование распространения ВИЧ в популяции с учетом изменения инфекционности индивидов в процессе старения и

прогрессии заболевания подробно рассмотрено в работах Лонджини.

Роль качества выявления инфицированных индивидов с учетом стадии заболевания рассмотрена в работах Хаймана, Ли и Стэнли, Алена [7], Аразозы [11].

Модели возможного развития эпидемии ВИЧ/СПИД в условиях существования вакцины берут начало от ранних иммунологических моделей Новака, МакЛин и Блоуэр. Первой в 1991 г была предложена модель Андерсона-Мэя-Гупты [10]. Основной же вклад в развитие данного направления внесли Блоуэр, Гумель, Дэйвенпорт и их последователи.

В данную классификацию не укладывается обширная группа работ по моделированию взаимодействия ядерной группы с основной популяцией с использованием осредненного подхода.

Главной их особенностью является рассмотрение усредненной динамики групп не отдельных индивидов, а кластеров (партнерств с различным числом участников, семейных пар).

Модели взаимодействия ядерной группы с основной популяцией были исследованы коллективом под руководством Сиеха [16] и некоторыми отдельными авторами. Каждая модель разрабатывалась для случая отдельного государства и в качестве ядерной группы рассматривает представителей только одной какой-либо связки «группа риска-уязвимая группа», отражающей доминирующий путь передачи. Попытки распространения результатов и метода оценки параметров на территории, где выраженность путей передачи не настолько сильна, потерпели неудачу. Данные работы оказались недостаточно хороши и в прогностическом плане, так как не учитывали процессы формирования ядра суперраспространителей и возможного влияния на них мероприятий противодействия.

2.3. ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВИЧ.

Модели, предназначенные для изучения интегральных характеристик популяции как результата множества локальных взаимодействий ее отдельных членов – агентов – следует называть имитационными. Первые попытки имитационного моделирования распространения ВИЧ/СПИД появились в 2000 г. Среди

множества имитационных моделей по способу управления параметрами удается выделить три основных класса.

В мультиагентных моделях центральным объектом является действующая единица популяции – агент, свойства которого и становятся ведущими в динамике системы. Агентом может являться как отдельный индивид, так и группа индивидов, объединенных по некоторому признаку.

При реализации мультиагентных моделей устанавливается множество агентов, их основные характеристики и способы их измерения с некоторым заданным начальным распределением, а также правила взаимодействия, в результате которых осуществляется эффективный контакт. При исследовании мультиагентных моделей прибегают к использованию аппарата стохастических процессов и теории вероятностей. Исследование данного вида моделей эпидемической динамики ВИЧ-инфекции тесно связано с именем Бертрана Увера [12].

При сетевом моделировании агенты как таковые отсутствуют, на первый план выходят характеристики связей между отдельными частями системы, по которым осуществляется взаимодействие. В связи с данным направлением широкое распространение получили комплексные сети – модели сетей со сложной топологией. В данном направлении основным математическим аппаратом является теория графов и другие разделы дискретной математики.

Исследование распространения ВИЧ в комплексных сетях, а также разработка специализированного программного обеспечения для реализации данного вида моделей проводится Слот и Бухановским [23]. Моделирование сети агентов представляет собой попытку объединения двух первых технологий. Это самое молодое направление в имитационном моделировании задач эпидемической динамики ВИЧ-инфекции в популяции носителей также берет начало в работах Слот и Бухановского.

Одним из основных недостатков имитационных моделей является невозможность получения решения задачи в аналитическом виде и необходимость исследовать выходные данные вероятностными методами.

3. Социально-эпидемиологическая модель распространения ВИЧ-инфекции

Классическая модель [1] описания инфекционных объектов на популяционном уровне для случая системы «хозяин-микроразит» подразумевает разделение общей популяции хозяев на три категории: восприимчивых, инфицированных и иммунных индивидов. Для ВИЧ-инфекции сообщения о случаях выздоровления с последующей иммунизацией носят характер редких данных с сомнительной достоверностью. Поэтому в нашей модели популяцию из $N(t)$ индивидов в любой момент времени t можно представить как совокупность двух групп индивидов: инфицированных $I(t)$ восприимчивых к ВИЧ $S(t)$.

$$(1) \quad N(t) = I(t) + S(t).$$

Как было упомянуто в обзоре литературы, существующие модели эпидемической динамики оперируют лишь отдельными частями ядерной группы и рассматривают распространение вируса только одним путем. Из постановки задачи следует, что фазовые переходы эпидемии ВИЧ/СПИДа представляют собой выход вируса за пределы рассматриваемых групп и связаны со сменой преобладающего пути передачи. В предлагаемой модели популяция носителей структурирована по отношению к риску развития наркомании или алкоголизма (табл. 2).

Таблица 2. Переменные модели – численности популяций

Развитие наркологической патологии	Восприимчивые	Инфицированные
Социально адаптированные	S_G	I_G
Повышенный риск зависимости	S_S	I_S
Хронический алкоголизм	S_A	I_A
Наркомания	S_D	I_D

В группы с индексом G были включены социально адаптированные индивиды, с S — лица, для которых факт наличия наркологического заболевания в острой фазе не установлен медицинским учреждением, но при этом влияние факторов риска превалирует над факторами защиты. В группы с индексом

A были отнесены индивиды с установленным диагнозом «хронический алкоголизм», а с *D* — «наркомания».

Предполагается, что выявление наркоманий и алкоголизма построено таким образом, что наркотическая зависимость имеет приоритет при постановке на учёт, как более тяжёлая в лечении, а постановка на учёт по двум патологиям невозможна, т. е. группы *D* и *A* не пересекаются.

Состояние алкогольной и наркотической зависимости не является необратимым. После постановки на учёт в наркологическом диспансере индивид находится под наблюдением врача соответствующей специализации, который предлагает пациенту программу лечения. В результате может наступить стойкая ремиссия, которая повлечет за собой условное выздоровление индивида. В группы *A* и *D* входят только те индивиды, для которых ремиссия имеет среднюю продолжительность, недостаточную для объявления его здоровым с точки зрения системы здравоохранения. Индивиды в продолжительной (3-5 лет) ремиссии в меньшей степени социально дезадаптированы, но сохраняют повышенный риск развития наркологической патологии. Поэтому таких индивидов мы отнесли к когорте *S*.

Модель представляет собой систему восьми обыкновенных дифференциальных уравнений, каждое из которых описывает динамику численности в одной из восьми групп населения. На рис. 5 приведена схема переходов индивида между состояниями, соответствующая уравнениям модели.

Приток новых индивидов в популяцию возможен в результате дожития родившихся до возраста 15 лет и миграции из других территорий. При этом в модели не учтена возможность «приноса» инфекции мигрантами. Данные Федерального научно-методического центра по борьбе с распространением ВИЧ/СПИД указывают на незначительный вклад миграции в эпидемическую динамику.

Уменьшение численности популяции происходит в результате смерти индивидов или выбытия в места лишения свободы, для социально дезадаптированных.

При построении модели мы предположили, что процесс социальной дезадаптации в большинстве случаев можно описать как последовательные переходы между состояниями с относи-

тельно близкими уровнями социальной адаптации. Первоначально адаптированный индивид может оказаться под влиянием факторов риска развития наркологической патологии. Только находясь в этом состоянии индивид имеет возможность приобрести диагноз «хронический алкоголизм» или «наркомания». Вместе с тем индивид может преодолеть влияние этих факторов и вернуться в группу социально адаптированных индивидов.

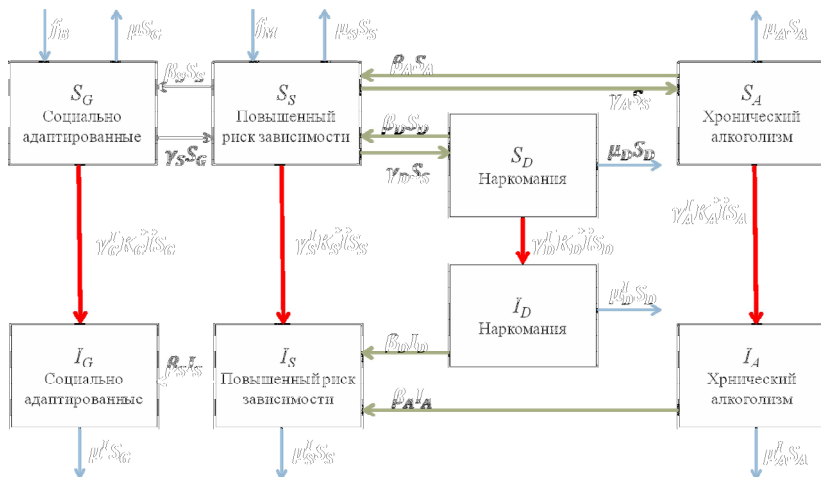


Рис. 5. Схема переходов состояний индивидов в модели, верхний слой состояний соответствует подмодели социальной дезадаптации

Индивид из любой группы может быть инфицирован ВИЧ. Внутри каждой из групп индивиды неразличимы по инфекционным свойствам: трансмиссивности вируса, частотам контактов, соотношению доли половых и парентеральный взаимодействий. Различия обнаруживаются между представителями групп с разными уровнями социальной дезадаптации. В нашей модели предусмотрено влияние склонности индивидов к взаимодействию с представителями своей и других групп.

Слагаемое инфицирования в модели состоит из двух компонент: матрицы вероятностей формирования пар K и вектора вероятностей эффективных контактов γ^I . Такой способ описания

процесса инфицирования впервые был предложен в [16] и нашел широкое распространение.

В России среди ВИЧ-инфицированных из групп риска проводится значительное число мероприятий по их социальной адаптации и поддержке, и может приводить к значительным потокам индивидов из групп I_A и I_D в I_S и далее в I_G . Данный процесс является переносом инфекции из ядра в основную популяцию и поэтому представляет особый интерес для моделирования.

4. Результаты

4.1 УСЛОВИЯ СУЩЕСТВОВАНИЯ РАВНОВЕСИЯ

Классическая модель распространения инфекций, передаваемых половым путем в неоднородной популяции [6], предполагает, что время с момента инфицирования до наступления законченного случая заболевания (выздоровления или смерти больного), а также время между инфицированиями достаточно мало для изменения стратегии поведения на индивидуальном уровне. Каждой из n групп индивидов, объединенных по уровню риска заражения, ставится в соответствие пара дифференциальных уравнений, описывающих динамику числа инфицированных и восприимчивых индивидов в группе.

$$(2) \begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = f_i - m_i^S S_i - g_i \sum_{j=1}^n k_{ij} I_j S_i \\ \frac{dI_i}{dt} = g_i \sum_{j=1}^n k_{ij} I_j S_i - m_i^I I_i \end{cases} \quad i = \overline{1, n}$$

Данному классу моделей посвящено достаточно большое количество работ, приведено много аналитических результатов.

В случае ВИЧ-инфекции, исходя из характерных времен заболевания и среднего возраста эффективных носителей, целесообразно учесть в модели возможности перехода индивидов между группами как в инфицированном состоянии, так и в состоянии восприимчивости к вирусу. Предлагаемая модель, как дифференциальная задача, принадлежит к более обширному и

малоизученному в смысле приложения к задачам распространения ИППП классу.

$$(3) \begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = f_i + \sum_{j=1}^n a_{ij}^S S_j - g_i \sum_{j=1}^n k_{ij} I_j S_i \\ \frac{dI_i}{dt} = g_i \sum_{j=1}^n k_{ij} I_j S_i + \sum_{j=1}^n a_{ij}^I I_j \end{cases} \quad i = \overline{1, n}$$

Коэффициенты a , соответствующие неинфекционной динамике в популяции, удовлетворяют следующим требованиям ($\forall i = \overline{1, n}, k \in \{I, S\}$):

- 1) $a_{ii}^k \leq 0$,
- 2) $\forall j \neq i \quad a_{ij}^k \geq 0$,
- 3) $a_{ii}^k = -\left(\mu_i + \sum_{j \neq i} a_{ji}^k\right)$, где μ_i – константа скорости оттока индивидов из популяции в группе с индексом i .

Данная система имеет, по меньшей мере, одно положение равновесия – в отсутствие инфекции. Чтобы сформулировать условие устойчивости для него введем вспомогательную величину:

$$R_i = \frac{g_i k_{ii} N_i}{|a_{ii}^S + a_{ii}^I|}.$$

Её физический смысл близок к понятию базовой скорости репродукции: произведение числа индивидов, инфицированных в единицу времени одним инфицированным индивидом в своей группе и среднего времени пребывания в группе с индексом i .

Утверждение 1. Если в задаче (3) выполнены условия (1)-(3) и найдется $p < n$ групп, для которых выполнено условие $\frac{1}{p} \sum_{i=1}^p R_i \leq 1$, и при этом $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R_i < 1$, то положение равновесия системы при $I = 0$ является устойчивым по Ляпунову.

4.2. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ

Параметры демографических процессов – потоки и константы скорости – могут быть оценены исходя из данных, публикуемых Федеральной службой статистики и Минздравсоцразвития по отдельным субъектам Российской Федерации.

Параметры процессов, отвечающих за распространение ВИЧ-инфекции в популяции, могут быть оценены из экспертных данных, публикуемых в литературе. Проблемой является поиск конкретной информации по отдельным территориям России, так как данные различных исследований зачастую не поддаются сравнению.

Не поддаются прямой оценке из данных статистических наблюдений параметры процессов, связанные с дезадаптацией и адаптацией индивидов до развития наркологической патологии. Анализ данных по алкоголизации и наркотизации позволяет предположить наличие квазистационара в численностях групп различного уровня социальной дезадаптации и оценивать недостающие параметры путем решения оптимизационной задачи.

Предлагаемый подход позволяет идентифицировать параметры модели для семнадцати регионов Российской Федерации из сорока, для которых доступны все необходимые статистические данные. В таблице 3 приведены семь основных параметров, характеризующих моделируемую популяцию в данных территориях. Символ k_i обозначает долю i -го компартмента во всей популяции, τ_i – среднее время пребывания индивида в группе i в годах и λ – средняя по популяции сила ВИЧ-инфекции – базовый параметр оценки инфекционных свойств территории. Первые шесть величин соответствуют подмодели социальной дезадаптации (рис. 5).

Величины, приведенные в таблице 3, указывают на неоднородность протекания процессов социальной дезадаптации и, как возможное следствие, неоднородность распространения ВИЧ-инфекции в регионах России.

Таблица 3. Оценки некоторых параметров модели для субъектов Российской Федерации.

Субъект РФ	k_S	k_A	k_D	τ_S	τ_A	τ_D	$\lambda (x10^{-3})$
Орловская область	0,12	0,019	0,001	0,6	11,2	13,2	0,1
Рязанская область	0,01	0,019	0,001	1,4	8,5	6,8	0,12
г. Москва	0,31	0,009	0,003	2,4	12,5	21,5	0,17
Мурманская область	0,05	0,012	0,002	2,0	5,4	3,9	0,36
Новгородская область	0,04	0,031	0,003	0,1	8,7	6,0	0,17
г. Санкт-Петербург	0,30	0,008	0,003	3,6	8,7	11,0	0,52
Краснодарский край	0,42	0,017	0,005	3,9	7,8	9,2	0,11
Республика Башкортостан	0,43	0,017	0,002	2,3	10,7	12,9	0,15
Республика Татарстан	0,44	0,012	0,003	3,8	7,6	10,2	0,16
Нижегородская область	0,06	0,029	0,002	2,6	19,8	20,4	0,1
Пензенская область	0,09	0,020	0,001	0,5	6,9	4,9	0,07
Самарская область	0,22	0,019	0,008	0,6	9,6	18,2	0,72
Ульяновская область	0,14	0,020	0,004	6,7	6,7	12,3	0,41
Челябинская область	0,21	0,019	0,003	0,3	10,7	13,2	0,35
Омская область	0,27	0,014	0,004	5,4	9,5	16,1	0,04
Приморский край	0,21	0,020	0,005	0,3	12,9	8,2	0,27
Хабаровский край	0,28	0,019	0,003	11,6	14,8	13,7	0,06

Причинами наблюдаемой неоднородности могут являться такие социально-демографические факторы как плотность населения и уровень занятости, а также уровень доступности

психоактивных веществ. Так, например, при примерно одинаковой доле больных хроническим алкоголизмом (k_A) в регионах России в городах Москва и Санкт-Петербург данный параметр оказывается заметно ниже. В то же время уровень наркотизации популяции (k_D) заметно выше в Самарской области, Краснодарском и Приморском краях – пограничных регионах.

Более сложные связи лежат в основе формирования группы повышенного риска зависимости от алкоголя и наркотиков (k_S). Изучение причин повышения данного риска является предметом психологии и социологии. Полученные нами значения в результате процедуры оптимизации параметров подмодели социальной дезадаптации указывают на высокую чувствительность данной величины к региональным различиям населения России.

Величины τ_A и τ_D являются обратными к константам скорости социальной адаптации индивидов в состояниях с хроническим алкоголизмом и наркоманией. Сами константы скорости могут быть оценены напрямую из данных статистики, а в табл. 3 обратные значения приведены для удобства сопоставления с параметром τ_S . Полученные значения иллюстрируют, насколько замедляются процессы адаптации в более дезадаптированных состояниях.

Для простоты расчетов на начальном этапе мы предположили, что параметры подмодели социальной дезадаптации не зависят от возраста индивидов. Данное предположение может показаться не совсем верным. К сожалению, нами не было обнаружено достоверных данных о виде возрастной динамики данных величин. Выдвигая различные предположения о виде зависимости данных параметров от возраста потенциально можно повысить адекватность модели.

Заключение

Целью данной работы была разработка методов решения задач контроля ВИЧ-инфекции на территории России. Обзор литературы по данному вопросу, а также анализ данных, указывают на необходимость построения моделей, учитывающих как инфекционную динамику в группах риска, так и условия изме-

нения численности данных групп в результате внешних воздействий.

Предложена детерминированная популяционная модель, рассматривающая два взаимосвязанных процесса: распространение инфекции и социальную дезадаптацию. Предлагаемая модель принадлежит к более общему классу задач, нежели традиционные модели распространения инфекций, передаваемых половым путем, в неоднородной популяции.

Нам удалось сформулировать условия существования положений равновесия, соответствующих эндемическому типу эпидемического процесса, а также разработать подходы к оценке параметров модели задачи с использованием статистических данных и экспертных оценок.

Литература

1. АНДЕРСОН Р. М., МЭЙ Р. М. *Инфекционные болезни человека: динамика и контроль* – М.: Мир, "Научный мир", 2004.
2. *ВИЧ/СПИД в США: нерешенные вопросы противодействия эпидемии: Аналитический материал.* / Е.М.КОЖОКИН, А.И.МАЗУС, Ю.Н. ГЛУЩЕНКО, А.Я.ОЛЬШАНСКИЙ. — М., 2006.
3. ДЕНИСОВ Б. П., САКЕВИЧ В. И. *Динамика эпидемии ВИЧ/СПИД* // Социологические исследования – 2004 – № 1. – С. 75-85.
4. ДЕНИСОВ Б. П., САКЕВИЧ В. И. *Прогноз возможных демографических последствий эпидемии ВИЧ/СПИДа в РФ* // Демография – 2004 – №5 – С. 149-160.
5. КУПРЯШКИНА-МАКГИЛЛ С.В. *Влияние грантов глобального фонда на политику в области ВИЧ/СПИДа в Украине* // Русский журнал "СПИД, рак и общественное здоровье" – 2010 – Т. 14 № 1(23) – С. 27.
6. ПОКРОВСКИЙ В.В., ЛАДНАЯ Н.Н., СОКОЛОВА Е.В., БУРАВЦОВА Е. В. *Информационный бюллетень "ВИЧ-инфекция"*. Федеральный НМЦ ПБ СПИД Министерства Здравоохранения РФ N 33, 2009.

7. AALEN O. O., FAREWELL V. T., ANGELIS D. DE., DAY N. E., GILL O. N. *New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected* // AIDS – 1999 – № 13 – P. 103-108.
8. ALISTAR S., OWENS D., BRANDEAU M. *Effectiveness and cost-effectiveness of expanding drug treatment programs and HIV antiretroviral therapy in a mixed HIV epidemic: an analysis for Ukraine* // Русский журнал "СПИД, рак и общественное здоровье" – 2010 – Т. 14 № 1(23). С. 44.
9. ALMEDA J, CASABONA J, SIMON B, GERARD B, REY D, PURO V, *Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe.* // Eurosurveillance Monthly – 2004 – Vol. 9, Issue 6. – P. 5-6.
10. ANDERSON RM, GUPTA S, MAY RM. *Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1.*// Nature. – 1991 – 350 – P. 356-359.
11. ARAZOZA H, LOUNES R, HOANG T, INTERLAN Y. *Modeling HIV epidemic under contact tracing--the Cuban case.* // J Theor Med – 2000 – 2 – P. 267-274.
12. BACAER N., PRETORIUS C., AUVERT B. *An age-structured model for the Potential Impact of Generalized Access to Antiretrovirals on the South African HIV Epidemic* // Bulletin of Mathematical Biology – 2010.
13. CASTILLO-CHAVEZ C. *Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology* – Springer Verlag, 1989.
14. COOKE, K., L., YORKE, J., A. *Some equations modelling growth processes and gonorrhoea epidemics.* // Math. Biosci. – 1973 – No 16. – P. 75-101.
15. HABERMAN S., *Actuarial review of models for describing and predicting the spread of HIV-infection and AIDS* // JIA – 1990 – No 117 – P. 319-405.
16. HSIEH, Y.-H., COOKE K. *Behaviour change and treatment of core group and bridge population: its effect on the spread of HIV/AIDS.* // IMA J. Math. Appl. Med. Biol. – 2000. No 17 – P. 213-241.

17. HYMAN J. M., Li J., STANLEY E. A. *Sensitivity studies of the differential infectivity and stage progression models for the transmission of HIV* // LA-UR-99-2253 – 1999.
18. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* [Электронный ресурс] URL: <http://unaids.org> (дата доступа – 30.09.2011).
19. LONGINI I. M., CLARK W. S., BYERS R. H., WARD J. W., DARROW W. W., LEMP G. F., HETHCOTE H. W. *Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model* // *Statistics in Medicine* – 1989 – 8 – P. 831-843.
20. NELSON G. W., PERELSON A. S. *A mechanism of immune escape by slow-replicating HIV strains* // *JAIDS* – 1992 – 5 – P. 82-93.
21. NOSOVA E.A., ROMANYUKHA A.A. *Regional index of HIV infection risk based on factors of social disadaptation* // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling* – 2009 – Volume 24, Issue 4 – P. 325-340.
22. NOWAK M. A., MAY R. M. *Mathematical biology of HIV infections: antigenic variation and diversity threshold* // *Math. Biosci.* – 1991 – 106 – P. 1-21.
23. SLOOT P. M. A., IVANOV S. V., BOUKHANOVSKY A. V., VAN DE VIJVER D., BOUCHER C. *HIV Population Dynamics on Complex Networks* // *European Conference on Complex Systems* – 2007 – P. 1-2.
24. SNEDECOR S. J. *Comparison of three kinetic models of HIV-1 implications for optimization of treatment* // *J. Theor. Biol.* - 2003 – 221 – P. 519-541.
25. WALKER D. *Cost and cost-effectiveness of HIV/AIDS prevention strategies in developing countries: is there an evidence base?* // *Health and Policy Planning* – 2000 – 18(1) – P. 4-17.
26. WILSON D. P., KAHN J., BLOWER S. M. *Predicting the epidemiological impact of antiretroviral allocation strategies in Kwasulu-Natal: the effect of urban-rural divide* // *PNAS* – 2006 – 103(38) – P. 14228-14233.

MODELING SPREAD OF HIV AS RESULT OF SOCIAL MALADJUSTMENT IN POPULATION

Aleksey Romanyukha, Institute of Numerical Mathematics of RAS, Moscow, Doctor of Science, professor (eburg@inm.ras.ru).

Ekaterina Nosova, Federal Public Health Institute, Moscow, research assistant (nosova@mednet.ru).

Abstract: The aim of the research is to construct methods for estimation of effectiveness of HIV-infection spread counteraction measures for Russian territories. It has been found that regional inequity in HIV prevalence is closely linked with prevalence of alcohol and drug abuse, which could be considered as a value of social maladjustment in population.

Accounting influence of these processes on HIV risk-group formation allows explaining regional epidemic scale inequity and evaluate effectiveness of counteraction measures.

We introduce the model, put the problem of model identification based on the data of Russian regions, and present results of data analysis.

Keywords: mathematical model, social maladjustment, HIV epidemiology.

*Статья представлена к публикации
членом редакционной коллегии В.Н. Новосельцевым*