

УДК 614.446

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹Д.А.Нешумаев, ²Е.Н.Сухарев, ³В.Л.Стасенко

¹КГАУЗ «Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД», Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный аэрокосмический университет имени академика М.Ф.Решетнёва», Красноярск, Россия

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

В данной работе проведен анализ публикаций международных баз данных HighWire, PubMed, Google Scholar в период с 1981 по 2016 год, предложена оригинальная классификация моделей. Все основные математические модели, разработанные для вируса иммунодефицита человека категоризированы на 2 уровня: организменный и популяционный. Организменный уровень делится на модели взаимодействия вируса и человека (изучение репликации вируса иммунодефицита человека, кинетика вирусной популяции в процессе развития заболевания, молекулярные механизмы взаимодействия с иммунными клетками) и модели ингибирующего действия антиретровирусных препаратов (имитационные модели различных терапевтических схем, выработка мутаций резистентности, вирус иммунодефицита человека в клеточных резервуарах, лечение как профилактическое мероприятие). Популяционный уровень можно разделить на модели распространения вируса иммунодефицита человека среди населения (циркуляция различных генотипов вируса, анализ структуры человеческой популяции по возрасту, полу и контингентам риска, тенденции развития в разных географических территориях, изучение факторов, способствующих распространению вирусной инфекции) и управленческие модели, позволяющие наиболее эффективно использовать ресурсы здравоохранения для противодействия эпидемии (анализ профилактической работы, оценка экономических издержек скрининговых, лечебных мероприятий, прогнозирование социально-экономических последствий). Рассмотрены наиболее значимые достижения каждой из представленных групп, выделены не решенные на сегодняшний день проблемы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфекционный процесс, эпидемический процесс, математическая модель, экономическая модель, прогноз, управление.

MATHEMATICAL MODELING OF EPIDEMIOLOGICAL AND BIOLOGICAL HIV INFECTION PROCESSES

¹D.A.Neshumaev, ²E.N.Sucharev, ³V.L.Stasenko

¹Krasnoyarsk Regional Aids Center, Russia

²Reshetnev Siberian State Aerospace University, Krasnoyarsk, Russia

³Omsk State Medical University, Russia

In this paper analyzed the publications of international databases HighWire, PubMed, Google Scholar in the period 1981–2016 years. Proposed an original classification models. All the basic mathematical models developed for the human immunodeficiency virus are categorized into 2 levels: organism and population. The organism level is divided into models of virus and human interaction (HIV replication, study of the kinetics of viral population in the development of the disease, the molecular mechanisms of interaction with immune cells) and models of the inhibitory effect of anti-retroviral drugs (simulations of different therapeutic schemes, the development of resistance mutations HIV in cell reservoirs, treatment as a preventive measure). The population level can be divided into models of spread of HIV in a population (the circulation of different genotypes of HIV, the analysis of human population structure by age, sex and risk of contingent and trends in different geographical areas, the study of factors contributing to the spread of HIV infection) and management models, making the most effective use of health care system resources for the counteract the epidemic (preventive work analysis, evaluation of the economic costs of screening, therapeutic activities, forecasting the socio-economic impact). The authors consider the most significant achievements of each of these groups, and highlight unresolved problems.

Key words: HIV infection, infection process, epidemic process, mathematical model, economic model, prognosis, management.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-58-67>

Введение. Моделирование представляет собой отображение действительности с использованием заранее выбранного описательного языка. В результате такой деятельности в анализ включаются лишь те аспекты реальной системы, которые входят в цель исследования, остальные же в большинстве случаев считаются несущественными и не рассматриваются в рамках конкретной модели.

Распространение инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ее взаимодействие с системами организма человека и лечебными препаратами не являются исключением. Построить всеобъемлющую модель, включающую все процессы патофизиологии, популяционной динамики,

Цель настоящего обзора: обобщить и классифицировать существующие математические модели, разработанные для ВИЧ-инфекции, рассмотреть наиболее значимые достижения каждой из представленных групп, выделить не решенные на сегодняшний день проблемы.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций международных баз данных HighWire, PubMed, Google Scholar в период с 1981 по 2016 год.

Классификация моделей. Представляется целесообразным все модели, разработанные для ВИЧ-инфекции, классифицировать относительно цели создания и биологического уровня категоризации (таблица).

Таблица

Иерархия и типы моделей, характеризующих ВИЧ-инфекцию

Иерархия	Типы моделей	Системы, образующие данный тип моделей	Ссылки на работы
Инфекционный процесс (организменный уровень)	ВИЧ — человек	1) Особенности репликации вируса 2) Закономерности формирования вирусной популяции внутри человеческого организма 3) Молекулярные механизмы взаимодействия ВИЧ и клеток иммунной системы	[1–12]
	ВИЧ-инфекция — лечение (управление инфекцией на уровне индивидуума)	1) Отработка наиболее эффективных терапевтических схем 2) Выработка мутаций резистентности 3) ВИЧ в клеточных резервуарах 4) Лечение как профилактическое мероприятие	[13–22]
Эпидемический процесс (популяционный уровень)	ВИЧ — популяция (население)	Моделирование динамики популяционных характеристик развития эпидемии: 1) Особенности популяции ВИЧ (генотипы, подтипы) 2) Структура населения (возрастная, гендерная, группы и контингенты риска) 3) Интенсивность и тенденции развития в разных географических регионах и в условиях гетерогенной популяции 4) Факторы, способствующие распространению ВИЧ-инфекции	[23–39]
	ВИЧ-инфекция — управление (управление эпидемией на популяционном уровне)	Оптимизация использования ресурсов системы здравоохранения и планирование мер для эффективной борьбы с ВИЧ-инфекцией посредством: 1) Оценки профилактических программ 2) Анализа экономических издержек при скрининговых и лечебных мероприятиях 3) Прогнозирование социально-экономических последствий	[40–50]

финансово-управленческих воздействий, очень сложно, трудоемко да и не требуется ни с теоретической, ни с практической точки зрения. Декомпозиция эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на структурные компоненты позволяет применить прекрасно зарекомендовавшие себя подходы точных наук для лучшего понимания механизмов управления этим заболеванием. С момента открытия ВИЧ разработаны несколько сотен математических моделей, предназначенных для решения самых разнообразных задач.

Модели взаимодействия «ВИЧ — человек». Начальный период изучения взаимодействия человека и ВИЧ характеризовался изучением биологии вируса. В исследовании американских ученых [1] разработана модель работы геномного аппарата, взаимодействие фермента интегразы, встраивающего инфекционную нуклеиновую кислоту в дезоксирибонуклеиновую кислоту человека [2], и клеточный ответ в зависимости от особенностей строения генов ВИЧ [3]. Логическое расширение таких исследований продолжено в изучении взаи-

модействия поверхностных белков gp120 с CD4-рецепторами [4], инициирующих проникновение вируса внутрь клетки, возникновение мутаций генома в процессе жизненного цикла [5] и влияние этих изменений на дальнейшую эволюционную возможность ускользания из-под иммунного надзора [6].

Было установлено, что на ранних стадиях заражения возникает нелинейное увеличение вирусной популяции, регистрируемое в полимеразной цепной реакции. Для объяснения такой кинетики были проведены эксперименты, в которых производился анализ крови ВИЧ-инфицированных пациентов с разным сроком забора от начала инфицирования [7]. Из каждого образца крови выделялся ВИЧ, у которого секвенировался некоторый участок генома. Последующий филогенетический анализ позволил по частоте возникновения мутаций рассчитать среднее время генерации новых поколений, а также эффективный размер вирусной популяции. Модели такого типа базировались на предположении, что в процессе заболевания устанавливается равновесие между количеством ВИЧ и клетками-мишенями. Однако практические исследования показали, что колебательного уровня вирусной нагрузки с уменьшающейся амплитудой (предсказываемое этой моделью) не наблюдается. Классическая модель экологической пищевой цепи была доработана посредством совместного анализа вирусной кинетики и поражаемых клеток иммунной системы [8]. Различная насыщенность и продолжительность жизни инфицированных лимфоцитов позволила описать динамику ранней стадии более точно.

Острая и бессимптомная фазы клинических проявлений составляют далеко не полную картину происходящих в организме процессов. Прогрессия к терминальной фазе и синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИДу) оставалась труднообъяснимой.

Математическое объяснение клинических проявлений от заражения до смерти инфицированного пациента потребовало разработки моделей, учитывающих различную скорость активации и продолжительности жизни Т-лимфоцитов. Переходы клеток иммунной системы из одного состояния в другое с учетом взаимодействия с вирусной популяцией описывались посредством математического аппарата систем дифференциальных уравнений либо стохастических подходов [9].

Последующие модели были дополнены экспериментальным материалом, полученным при изуче-

нии иммунного ответа. Учитывались такие параметры, как время, необходимое для активации CD8 клеток, ответ эффекторных клеток, скорость цитотоксического ответа [10] и т. д. В результате появилась возможность проверить посредством компьютерного моделирования множество различных комбинаций заражающей дозы ВИЧ и начального состояния иммунитета. При этом тренд развития событий может быть отличным для каждого возможного стартового варианта и иметь свои особенности, регистрируемые как лабораторно, так и клинически. Описание таких работ включает сочетание систем дифференциальных уравнений с уравнениями теории вероятностей. Наиболее полные модели используются для оценки возможностей активации клеток памяти с целью разработки вакцин [11]. Задача настолько сложна, что иногда приходится прибегать к математическому языку нечетких дифференциальных уравнений [12].

Для изучения всех обозначенных выше механизмов использовался математический аппарат биохимических и иммунологических исследований. Гипотезы очень быстро получали экспериментальное подтверждение или опровергались. Все факторы были четко формализуемыми и имели методологическую технологию проверки. Поэтому, несмотря на то, что в клинической практике эти исследования не особо востребованы, они имеют очень широкое приложение в области отработки вакцинных препаратов. Все классы антиретровирусных препаратов были разработаны на основании подробного изучения структурных белков, участвующих в репликации ВИЧ, их биохимических констант и свойств.

Модели взаимодействия «ВИЧ-инфекция — лечение». Первый препарат для лечения ВИЧ-инфекции появился на рынке в 1987 году. Родоначальник класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — азидотимидин — изучался не только посредством прямых экспериментов, но и математических моделей иммунного ответа, которые уже существовали к тому времени и оказались очень полезны для таких целей [13]. В настоящее время разработано значительное количество различных классов антиретровирусных препаратов — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы слияния и т. д. Математическое моделирование различных схем терапии, включающей те или иные комбинации препаратов, прочно вошло в практику научных групп, разрабатывающих новые лекарственные средства [14]. Основная

цель таких исследований — теоретическое предсказание эффективности и возможное снижение токсичности анализируемых схем.

В отличие от научной среды практическому здравоохранению необходимы четко отработанные рекомендации, позволяющие однозначно действовать в той или иной ситуации. Очень хорошая попытка сократить дистанцию между теоретическими моделями разных способов лечения и клиническими предикторами проведена в работе французских ученых E.Vergu et al. (2004) [15]. Несмотря на потенциальную пользу, предложенное компьютерное моделирование требует некоторых усилий, поэтому среди практикующих инфекционистов, находящихся в условиях жесткого регламента времени, такие возможности уступают кратким табличным формам представления информации. Помимо токсичности препаратов, существуют сложности, связанные с человеческим фактором. Пациенты, забывающие принимать препараты, создают условия для многократного увеличения стоимости лечебных и диагностических мероприятий. Лабораторно регистрируемые пики вирусной нагрузки являются основным признаком низкой приверженности. Зачастую такие лица, опасаясь прекращения терапии, не признаются в данных поступках. Исследователи из Великобритании I.C.-H.Fung (2012) [16] математически смоделировали зависимость между различной степенью приверженности к комбинированной антиретровирусной терапии и всплесками вирусной нагрузки. Таким образом, проблема, большей частью лежащая в психологической плоскости, получила достаточно обоснованный научный базис. Высокая стоимость лекарств, входящих в терапевтические схемы, не позволяет на сегодняшний день обеспечить фармацевтической продукцией всех нуждающихся. В связи с этим некоторые ученые предприняли попытку оценить теоретический потенциал антиретровирусных схем на основании анализа кривых доза–эффект [17]. Предполагается, что постепенное снижение производственных затрат позволит в ближайшие годы свести к минимуму проблемы такого типа.

Обратная сторона широкого использования лекарственных препаратов — это приспособляемость вируса как следствие искусственного эволюционного пресса. Появление генетических мутаций лекарственной резистентности приводит к вирусологической неэффективности. Более того, передача первично-резистентных штаммов усложняет задачу адекватного подбора труднопереносимых препаратов. Проблемой циркуляции ВИЧ, устой-

чивых к тем или иным препаратам, занимаются многие группы ученых (V.Supervie et al., 2010) [18]. Только тщательно продуманные и согласованные действия организаторов здравоохранения могут минимизировать последствия этого явления.

Известно, что ВИЧ сохраняется на долгие годы в различных тканях человека. Поэтому поиску возможностей лучшего проникновения препаратов в резервуары и уничтожению инфекционного агента в таких клетках посвящен ряд моделей [19, 20]. Управляемо полностью очистить организм от ВИЧ-инфекции пока не удалось, но работы в этом направлении продолжаются.

Высокий охват нуждающегося населения антиретровирусной терапией сам по себе является профилактическим мероприятием. При адекватно подобранной терапии вирусная нагрузка может снижаться ниже детектируемого уровня, и вероятность заразиться от такого пациента становится крайне низкой. Поэтому логично, что высокие дозы лекарственных препаратов можно использовать после незащищенного контакта с ВИЧ-инфицированными лицами. Модель таких ситуаций рассмотрена в некоторых работах (R.L.Glaubius et al., 2016) [21].

Расширение эпидемического процесса неизбежно приводит к тому, что среди беременных женщин начинают регистрироваться случаи ВИЧ-инфицирования. Уже известны достаточно эффективные способы предотвращения вертикальной передачи вируса посредством своевременной лекарственной профилактики. Для лучшего понимания механизмов прерывания трансмиссии ВИЧ были также разработаны математические модели [22]. Успехи в этом направлении позволяют полагать, что в будущем удастся добиться рождения здоровых детей от ВИЧ-инфицированных родителей с вероятностью, близкой к 100%.

Модели эпидемиологические «ВИЧ — популяция (население)». Высокая скорость генетической изменчивости ВИЧ создает условия для появления новых таксономических групп вируса. В результате человеческая популяция с течением времени подвергается атакам не встречавшихся ранее, мутировавших и рекомбинантных форм. Такие вирусы зачастую обладают признаками, позволяющими лучше приспособиться к механизмам противодействия, выработанным в определенной географической области. Исследования, посредством которых определяют генотип ВИЧ, требуют специализированных лабораторий и дорогостоящих тест-систем. Разработка моделей для изучения закономерностей

распространения различных субтипов, в зависимости от миграционных процессов и социальных связей [23], позволяет в некоторой степени снизить стоимость таких масштабных работ.

В 80-х годах прошлого века ВИЧ-инфекция была впервые описана и выделена в самостоятельную этиологическую и нозологическую форму. В течение нескольких последующих лет шла напряженная эпидемиологическая работа по сбору сведений о возможных путях передачи ВИЧ и наиболее поражаемых контингентах. Пионерским исследованием, подводящим некоторый предварительный итог проделанной работе, можно считать публикацию английских ученых R.M. May и R.M. Anderson [24]. Центральная идея заложена в понятии базовой скорости репродукции, которую можно определить как среднее число вторичных инфекций, вызываемых внедрением одного инфицированного индивида в популяцию, состоящую исключительно из восприимчивых лиц. Произведение показателей — вероятности передачи возбудителя инфекции на среднее количество контактов и среднюю продолжительность времени, при котором человек может быть источником инфекции, — позволяет оценить последующий прирост заболевших лиц. Логическая простота и ясность этой модели были сильно ограничены практическим определением коэффициентов, входящих в уравнения. Тем не менее, большие группы ученых, вдохновленные этой работой, в последующем создали на ее основе целые классы моделей с видоизмененными параметрами.

Очевидно, что произведение показателей вероятности передачи ВИЧ на среднее количество контактов математически представляет собой функцию социального поведения, традиций и воспитания населения конкретной географической области. Исследователи A.A. Романюха et al. (2011) [25], R. Wallace et al. (1991) [26] попытались представить популяцию, как сетевую совокупность групп с разным уровнем восприимчивости, между которыми происходят переходы индивидумов и изменения их состояний. К сожалению, расширение блока схемы «здоровый индивид — инфицированный» до математического графа, включающего даже больных алкоголизмом, не оказалось продуктивным настолько, чтобы прижиться в практике.

Многие ученые решили упростить задачу посредством выделения отдельных когорт по признаку преобладающего пути передачи ВИЧ. В работах такого типа подробно изучена скорость передачи вируса среди потребителей инъекцион-

ных наркотиков [27], коммерческих секс-работников [28], гомосексуалистов [29] и т. д. Во всех моделях обоснованно подчеркивалась значимость изучаемого пути передачи. Накапливающиеся данные по клиническому проявлению заболевания позволили эмпирически установить разную восприимчивость к вирусу при тех или иных сопутствующих инфекционных патологиях. В свете новых данных были разработаны дополненные модели по оценке вероятности передачи ВИЧ при трихомониазе [30], лимфогранулематозе [31], туберкулезе [32] и многих других заболеваниях.

При анализе эпидемии ВИЧ-инфекции на разных географических территориях не встречались модельные ситуации с гомогенной популяцией, обладающей тем или иным четко формализуемым свойством. Поэтому переход к использованию отработанных моделей в практическую плоскость столкнулся с большим количеством трудностей. Попытки агрегировать несколько моделей в одну часто заканчивались неудачей. Сложности касались как принципиального подхода в выборе способа моделирования — стохастический или детерминистский, — так и использования математического аппарата. Популярностью в определении неизвестных параметров пользовались байесовский подход, модель Каплана, регрессионные модели, анализ временных рядов и системы дифференциальных уравнений. Во многих случаях разные математические описания были несовместимы друг с другом в рамках одной системы. Тем не менее, попытки выйти за пределы теоретических задач и постараться смоделировать эпидемический процесс в условиях гетерогенной популяции предпринимались неоднократно. Такие модели в большинстве случаев представляют собой переход от ВИЧ-инфекции с одним механизмом передачи в одной когорте людей к нескольким механизмам с множеством восприимчивых когорт. При этом возникает необходимость описания численных отношений между разнородными инфицирующимися группами. Часто для этого используются вероятностные распределения, вычисляемые по историческим данным. Такие работы были выполнены для многих стран, например, африканского континента [33], отдельных территорий США [34], Индии [35], Российской Федерации [36] и т. д. Модели после эмпирического подбора коэффициентов адекватно предсказывали ретроспективную историю. Для проспективного прогноза приходилось, варьируя нестабильные параметры количества «ядерных

групп», рассматривать множество сценариев развития событий. Для удобства все возможные варианты собираются в три сценария: пессимистический, взвешенный и оптимистический. Поэтому перед пользователем такой модели встает не менее сложная задача выбора предпочтительного сценария. Наиболее емким представителем этой группы моделей, пожалуй, можно считать, разработанную под эгидой UNAIDS компьютерную программу SPECTRUM [37]. Существенное достоинство этого пакета — возможность анализа демографической ситуации и некоторых факторов, прямо или косвенно влияющих на распространение эпидемии, например, потребность в антиретровирусной терапии или финансовые затраты на одного ВИЧ-инфицированного пациента. Ряд расчетных показателей, таких как количество больных туберкулезом, работников секс-индустрии, аборт, сложно оценить на сегодняшний день и, возможно, затруднительно в будущем. Тем не менее, некоторые исследователи (N.Rollins et al., 2012) используют этот продукт и получают для локальных задач неплохой результат [38]. Интересная попытка оценить динамику развития ВИЧ-инфекции описана в работе Д.А.Нешумаева et al. (2016) [39]. Определение новых случаев инфицирования было произведено лабораторным способом среди вновь выявленных при скрининге ВИЧ-инфицированных лиц. Экстраполировав полученный показатель на всю популяцию, можно оперировать данным параметром как интегральной скоростью развития эпидемии, минуя оценку вероятности передачи ВИЧ в различных группах риска с неизбежной необходимостью определения размера этих групп.

Модели организационные «ВИЧ-инфекция — управление». Большинство управленческих моделей были сведены к экономическому анализу финансовых вложений в различные компоненты системы противодействия и борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Достаточно часто модельному эксперименту подвергается исследование профилактической составляющей широкого охвата терапией. Такой анализ требует в своей основе содержание динамической модели распространения ВИЧ-инфекции. Этот базис в последующем позволяет имитировать в популяции определенный процент лиц, принимающих антиретровирусную терапию [40]. Далее у этой моделируемой группы ВИЧ-инфицированных вирусная нагрузка вследствие приема препаратов снижается до очень низкого уровня, что резко уменьшает вероятность передачи ВИЧ-инфекции.

Гораздо сложнее обстоит дело с исследованием эффективности профилактических программ, не включающих медикаментозных средств. В подавляющем большинстве случаев региональные программы не стандартизованы. Преобладает несколько крупных направлений такой деятельности: выступления на телевидении, публикации в местной печати, проведение волонтерских акций, программы обучения лиц определенного социального слоя вопросам ВИЧ-инфекции с целью дальнейшего обмена информацией в неформальной обстановке. Наиболее логичной оценкой такой деятельности является влияние на эпидемический процесс. К сожалению, в силу неполного охвата скринингом время ожидания эффекта зачастую превышает время финансирования профилактической программы. Поэтому в здравоохранении наиболее часто используется моделирование эффективности затрат посредством анкетирования участников той или иной профилактической программы с последующей статистической обработкой полученных ответов [41]. Такой подход часто подвергается критике, возможно, поэтому коллеги из Индии (М.-С.Boily et al., 2007) [42] попытались построить более точную, научно обоснованную модель, основанную на стохастическом анализе поведения внутри популяции и влиянии профилактических программ на последующую частоту передачи ВИЧ-инфекции. К сожалению, однозначных выводов из этой модели у исследователей сделать не получилось (в силу большой вариации трудно измеряемых параметров социального поведения). Ученые L.M.Heaton et al. (2015) [43] поставили еще более масштабную задачу: оценить профилактические мероприятия, применяемые в странах Африки, включающие программы лечения ВИЧ-инфицированных и ухода за ними, анализ вертикальной передачи и даже обрезание крайней плоти, на демографические параметры проживающего населения. Несмотря на оптимистичные выводы, делается заключение о том, что такая эпидемиологическая характеристика, как количество ВИЧ-инфицированных случаев, может быть недооценена этой моделью.

Очень хорошо стандартизуются и подсчитываются затраты диагностического алгоритма. С учетом постоянной практической необходимости обеспечения лабораторий Центров СПИД определенным количеством тест-систем, наличием регламентирующих документов и определенного круга ответственных лиц, эта работа проводится повсеместно. Периодически публикуются модельные

исследования, посвященные эффективности затрат в зависимости от чувствительности и специфичности диагностикумов, применяемых в различных группах риска [44]. В настоящее время существует достаточно широкий спектр лабораторных методов, диагностирующих ВИЧ-инфекцию: иммунохроматографический, иммуноферментный, полимеразная цепная реакция, отличающихся разной стоимостью теста и разной диагностической значимостью. В РФ утвержден алгоритм, включающий два последовательных иммуноферментных исследования и последующий анализ в реакции иммунного блота, исходя из соображений цена–качество. При этом существуют работы, посвященные изучению эффективности иных сочетаний тестов, начиная от экспресс-полосок с возможностью широкого использования самотестирования [45], до алгоритмов с включением иммуноферментного теста к р24 антигену [46]. Такие имитационные работы помогли установить, что широкое применение экспресс-тестов не всегда оправдано, в то время как исследование к р24 антигену напротив, в большинстве случаев экономически целесообразно.

Аналогичные исследования проводятся для анализа эффективности затрат на лекарственную терапию ВИЧ-инфекции. Основная трудность таких работ заключается в том, что приверженность, и, как следствие, эффективность применения антиретровирусной терапии в разных группах риска существенно различаются. Необходимость учета социальных слоев приводит к автоматической проблеме оценки размера этих групп, о характеристиках которых в практической деятельности крайне мало информации. Поэтому модели такого типа часто упрощаются до деления на анализ среди потребителей инъекционных наркотиков и остальных [47].

Финансирование здравоохранения и, как следствие, дальнейшее распределение средств на борьбу с ВИЧ/СПИДом находятся в прямом подчинении у политических решений крупных руководителей министерского уровня, которые могут быть недостаточно хорошо информированы о важности отдельных направлений общественного здоровья. С этой точки зрения представляется целесообразным разработать модели, напрямую показывающие влияние ВИЧ/СПИДа на социально-демографическую ситуацию в будущем и возникающий

от этого экономический ущерб. Ряд имитационных моделей [48] был разработан для анализа разрушительного влияния ВИЧ/СПИДа для населения той или иной территории с учетом групп риска и возможных вмешательств. В работе К.Рюля et al. (2002) [49] пошли дальше и рассчитали возможные потери валового внутреннего продукта как функции сокращения количества населения. Программа анализа генерирует возможные сценарии развития событий с чрезмерно широким диапазоном прогнозируемых параметров эпидемического процесса, что не позволяет ее использовать как руководство к действию. Подкласс управленческих моделей включает также исследование специфических вопросов, лежащих в юридической плоскости. В одной из таких публикаций (C.L.Galletly et al., 2008) [50] изучается анализ эффективности законов о предупреждении партнера о ВИЧ-статусе. Моделируется ситуация с требованием всегда предупреждать партнера, информировать только в случае высокого риска передачи ВИЧ (анальный или незащищенный вагинальный контакт) в сравнении с полным отсутствием регламентирующих правовых актов.

Заключение. Комплексных моделей управления с точностью прогноза, достаточной для использования в практическом здравоохранении, на данный момент не разработано. В идеале такая модель должна одновременно учитывать экономическую составляющую всех структурных компонентов системы эпидемиологического надзора и рассчитывать распределение финансовых средств между ними таким образом, чтобы уровень развития ВИЧ-инфекции был минимальным при данном уровне финансирования. Необходимо, чтобы такой расчет проводился с учетом региональных особенностей динамики развития эпидемии. В этом моменте заключается основная трудность. Большинство моделей по прогнозу развития эпидемии базируются на данных, которые с необходимым уровнем точности отсутствуют — например численность наркоманов или секс-работников. Как следствие, большой доверительный интервал, полученный на этом уровне, при переходе на управленческий дает не всегда приемлемый для практики здравоохранения результат, но вместе с тем моделирование позволяет ориентироваться на тенденции развития эпидемии в регионах мира.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daelemans D., Costes S.V., Cho E.H., Erwin-Cohen R.A., Lockett S., Pavlakis G.N. In vivo HIV-1 rev multimerization in the nucleolus and cytoplasm identified by fluorescence resonance energy transfer. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, No. 48, pp. 50167–50175.
2. Tsiang M., Jones G.S., Hung M., Mukund S., Han B., Liu X., Babaoglu K. Affinities between the Binding Partners of the HIV-1 Integrase Dimer-Lens Epithelium-derived Growth Factor (IN Dimer-LEDGF) Complex. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, pp. 33580–33599.
3. Goonetilleke N., Liu M.K., Salazar-Gonzalez J.F., Salazar G.M.G., Weinhold K.J., Moore S. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, pp. 1253–1272.
4. Salimi H., Roche M., Webb N., Gray L.R., Chikere K., Sterjovski J., Ellett A. Macrophage-tropic HIV-1 variants from brain demonstrate alterations in the way gp120 engages both CD4 and CCR5. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, Vol. 93, pp. 113–126.
5. Schlub T.E., Grimm A.J., Smyth R.P., Cromer D., Chopra A., Mallal S. Fifteen to twenty percent of HIV substitution mutations are associated with recombination. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, pp. 3837–3849.
6. Song H., Pavlicek J.W., Cai F., Bhattacharya T., Li H., Iyer S.S., Bar K.J. Impact of immune escape mutations on HIV-1 fitness in the context of the cognate transmitted/founder genome. *Retrovirology*, 2012, Vol. 9, pp. 89–103.
7. Rodrigo A.G., Shpaer E.G., Delwart E.L., Iversen A.K.N., Gallo M.V., Brojtsch J., Hirsch M.S. Coalescent estimates of HIV-1 generation time in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1999, Vol. 96, pp. 2187–2191.
8. Burg D., Rong L., Neumann A.U., Dahari H. Mathematical modeling of viral kinetics under immune control during primary HIV-1 infection. *J. Theor. Biol.*, 2009, Vol. 259, No. 4, pp. 751–759.
9. Alizon S., Magnus C. Modelling the course of an HIV infection: insights from ecology and evolution. *Viruses*, 2012, Vol. 4, No. 10, pp. 1984–2013.
10. Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong L. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data. *Math. Biosci.*, 2012, Vol. 235, No. 1, pp. 98–109.
11. Smith N., Mlcochova P., Watters S.A., Aasa-Chapman M.M., Rabin N., Moore S. Proof-of-principle for immune control of global HIV-1 reactivation in vivo. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 61, pp. 120–128.
12. Zarei H., Kamyad A.V., Heydari A.A. Fuzzy modeling and control of HIV infection. *Comput. Math. Methods Med.*, 2012, Vol. 2012, pp. 1–17.
13. Dolezal J., Hrabá T. Mathematical modelling of chemotherapy in HIV infection. *Folia Biologica*, 1994, Vol. 40, No. 3, pp. 103–111.
14. Donahue D.A., Sloan R.D., Bjorn D.K. Stage-Dependent Inhibition of HIV-1 Replication by Antiretroviral Drugs in Cell Culture. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, Vol. 54, No. 3, pp. 1047–1054.
15. Vergu E., Mallet A., Golmard J.-L. Available clinical markers of treatment outcome integrated in mathematical models to guide therapy in HIV infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, Vol. 53, pp. 140–143.
16. Fung I.C.-H., Gambhir M., Sighem A., de Wolf F., Garnett G.P. The clinical interpretation of viral blips in HIV patients receiving antiviral treatment: are we ready to infer poor adherence? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2012, Vol. 60, No. 1, pp. 5–11.
17. Perelson A.S., Deeks S.G. Drug effectiveness explained: the mathematics of antiviral agents for HIV. *Sci. Translational Med.*, 2011, Vol. 3, No. 91, pp. 30.
18. Supervie V., García-Lerma J.G., Heneine W., Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, Vol. 107, pp. 12381–12386.
19. Guo D., Zhang G., Wysocki T.A., Wysocki B.J., Gelbard H.A., Liu X.M. Endosomal trafficking of nanoformulated antiretroviral therapy facilitates drug particle carriage and HIV clearance. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, pp. 9504–9513.
20. Petracic J., Martyushev A., Reece J.C., Kent S.J., Davenport M.P. Modeling the timing of antiretroviral drug administration during HIV treatment. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, pp. 14050–14056.
21. Glaubius R.L., Parikh U.M., Hood G., Penrose K.J., Parikh U.M., Mellors J.W., Bendavid E., Abbas U.L. Deciphering the effects of injectable pre-exposure prophylaxis for combination HIV prevention. *Open Forum Infect. Dis.*, 2016, Vol. 10, pp. 1093–1127.
22. Frank M., Kleist M., Kunz A., Harms G., Schütte C. Quantifying the impact of nevirapine-based prophylaxis strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: a combined pharmacokinetic, pharmacodynamic, and viral dynamic analysis to predict clinical outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, Vol. 55, No. 12, pp. 5529–5540.
23. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Деметьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 2. С. 7–18. [Belyakov N.A., Rosental V.V., Dementjeva N.E., Vinogradova T.N., Sizova N.V. Mathematical modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 7–18 (In Russ.)].

24. May R., Anderson R.M. Transmission dynamics of HIV infection. *Nature*, 1987, Vol. 326, pp. 137–142.
25. Романюха А.А., Носова Е.А. Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации // Управление большими системами, 2011. Выпуск 34. М.: ИПУ РАН. С. 227–253. [Romanyukha A.A., Nosova E.A. Model of the spread of HIV infection as a result of social disadaptation. *Management of Large Systems*, 2011, Issue 34, Moscow: IPP RAS, pp. 227–253 (In Russ.)].
26. Wallace R. Social disintegration and the spread of AIDS: thresholds for propagation along «sociogeographic» networks. *Soc. Sci. Med.*, 1991, Vol. 33, No. 10, pp. 1155–1162.
27. Greenhalgh D., Hay G. Mathematical modelling of the spread of HIV/AIDS amongst injecting drug users. *Math. Med. Biol.*, 1995, Vol. 14, No. 1, pp. 11–38.
28. Vickerman P., Ndowa F., O'Farrell N., Steen R., Alary M., Delany-Moretlwe S. Using mathematical modelling to estimate the impact of periodic presumptive treatment on the transmission of sexually transmitted infections and HIV among female sex workers. *Sex. Transm. Infect.*, 2010, Vol. 86, pp. 163–168.
29. Sigheem A., Vidondo B., Glass T.R., Bucher H.C., Vernazza P., Gebhardt M. Resurgence of HIV infection among men who have sex with men in Switzerland: mathematical modelling study. *PLoS*, 2012, Vol. 7, No. 9, pp. e44819.
30. Quinlivan E.B., Patel S.N., Grodensky C.A., Golin C.E., Tien H., Hobbs M.M. Modeling the impact of *Trichomonas vaginalis* infection on HIV transmission in HIV-infected individuals in medical care. *Sex. Transm. Dis.*, 2012, Vol. 39, No. 9, pp. 671–677.
31. Ronn M., Garnett G., Hughes G. et al. Lymphogranuloma venereum, HIV and high-risk behaviour: findings from LGV enhanced surveillance and mathematical modeling. *Sex. Transm. Infect.*, 2011, Vol. 87, pp. A48.
32. Mills H.L., Cohen T., Colijn C. Modelling the performance of isoniazid preventive therapy for reducing tuberculosis in HIV endemic settings: the effects of network structure. *J. R. Soc. Interface*, 2011, Vol. 8, pp. 1510–1520.
33. Akra O.M., Oyejola B.A. Mathematical modeling of the epidemiology and the transmission dynamics of HIV/AIDS infections in Nigeria. *Afr. J. Med. Sci.*, 2010, Vol. 39, pp. 73–80.
34. Benotsch E.G., Mikytuck J.J., Pinkerton S.D. Sexual risk and HIV acquisition among men who have sex with men travelers to Key West, Florida: a mathematical modeling analysis. *AIDS Patient Care STDs.*, 2006, Vol. 20, No. 8, pp. 549–556.
35. Prudden H., Foss A., Mitchell K., Pickles M., Ramesh B. Using mathematical modelling to investigate the role of the hidden «population of men who have sex with men (MSM) on the HIV epidemic in Southern India». *Sex. Transm. Infect.*, 2011, Vol. 87, pp. A168.
36. Розенталь В.В., Беляков Н.А., Пантелеева О.В. Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2, № 3. С. 7–15. [Rozenal V.V., Belyakov N.A., Panteleeva O.V. Approaches to forecasting of HIV epidemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2010, Vol. 2, No. 6, pp. 7–15 (In Russ.)].
37. Компьютерная программа для прогнозирования ВИЧ/СПИДа и анализа социально-экономических последствий СПИДа, (2016). URL: <http://www.healthpolicyinitiative.com/index.cfm?id=software&get=Spectrum>.
38. Rollins N., Mahy M., Becquet R., Kuhn L., Creek T., Mofenson L. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex. Transm. Infect.*, 2012, Vol. 88, pp. 44–51.
39. Нешумаев Д.А., Малышева М.А., Шевченко Н.М., Кокотюха Ю.А., Мейрманова Е.М., Уланова Т.И., Загрядская Ю.Е. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 2. С. 53–60. [Neshumayev D.A., Malysheva M.A., Shevchenko N.M., Kokotyukha Yu.A., Meyrmanova E.M., Ulanova T.I., Zagryadskaya Yu.E. Modeling the dynamics of HIV epidemic based on the incidence of early HIV cases. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No. 2, pp. 53–60 (In Russ.)].
40. Wagner B.G., Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal «test and treat»: transmission, drug resistance & treatment costs. *PLoS*, 2012, Vol. 7, No. 9, pp. e41212.
41. Бобрик А.В. Профилактика ВИЧ среди потребителей наркотиков в российских городах. Анализ экономической эффективности // Российский семейный врач. 2002. Т. 4, № 6. С. 30–36. [Bobrik A.V. Prevention of HIV among drug users in Russian cities. Analysis of economic efficiency. *Russian Family Doctor*, 2002, Vol. 4, No. 6, pp. 30–36 (In Russ.)].
42. Boily M.-C., Lowndes C.M., Vickerman P., Kumaranayake L., Blanchard J., Moses S., Ramesh B.M., Pickles M. Evaluating large-scale HIV prevention interventions: study design for an integrated mathematical modelling approach. *Sex. Transm. Infect.*, 2007, Vol. 83, pp. 582–589.
43. Heaton L.M., Bouey P.D., Fu J., Stover J., Fowler T.B., Lyerla R. Estimating the impact of the US President's emergency plan for AIDS relief on HIV treatment and prevention programmes in Africa. *Sex. Transm. Infect.*, 2015, Vol. 91, pp. 615–620.
44. Wilson D.P., Fairley C.K., Sankar D., Williams H., Keen P., Read T.R. Replacement of conventional HIV testing with rapid testing: mathematical modelling to predict the impact on further HIV transmission between men. *Sex. Transm. Infect.*, 2011, Vol. 87, pp. 588–593.
45. Cambiano V., Ford D., Mabugu T., Napierala M.S., Miners A., Mugurungi O. Assessment of the potential impact and cost-effectiveness of self-testing for HIV in low-income countries. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 212, pp. 570–577.
46. Coco A. The cost-effectiveness of expanded testing for primary HIV infection. *Ann. Fam. Med.*, 2005, Vol. 3, No. 5, pp. 391–399.

47. Лонг Э.Ф., Брандо М.Л., Гелвин К.М., Виниченко Т., Толе С.П., Шварц А. Оценка эффективности и экономической эффективности стратегии расширенной антиретровирусной терапии в Санкт-Петербурге, Россия // *AIDS*. 2006. Т. 20. С. 2207–2215. [Long E.F., Brandeau M.L., Galvin K.M., Vinichenko T., Tole S.P., Schwartz A. Effectiveness and cost-effectiveness of strategies to expand antiretroviral therapy in St. Petersburg, Russia. *AIDS*, 2006, Vol. 20, pp. 2207–2215 (In Russ.)].
48. Stover J. Influence of mathematical modeling of HIV and AIDS on policies and programs in the developing world. *Sex. Transm. Dis.*, 2000, Vol. 27, No. 10, pp. 572–578.
49. Рюль К., Покровский В.В., Виноградов В. Экономические последствия распространения ВИЧ-инфекции в России. 2002. URL: http://www.ilo.org/moscow/news/WCMS_245560/lang-ru/index.htm (In Russ.).
50. Galletly C.L., Pinkerton S.D. Preventing HIV transmission via HIV exposure laws: applying logic and mathematical modeling to compare statutory approaches to penalizing undisclosed exposure to HIV. *J. Law. Med. Ethics.*, 2008, Vol. 36, No. 3, pp. 577–584.

Статья поступила 24.04.2017 г.

Контактная информация: Нешумаев Дмитрий Александрович, e-mail: neshumaev@gmail.com

Коллектив авторов:

Нешумаев Дмитрий Александрович — к.м.н., зав. лабораторией иммунологических и гематологических исследований КГАУЗ «Краевой центр СПИД», 660028, Красноярск, ул. Ладоских, 71–36, (391) 226-84-14, e-mail: neshumaev@gmail.com, neshumaev@inbox.ru;
Сухарев Евгений Николаевич — к.т.н., доцент кафедры электронной техники и телекоммуникаций Института информатики и телекоммуникаций ФГБОУ ВО «Сибирский государственный аэрокосмический университет имени академика М.Ф.Решетнёва», 660037, Красноярск, пр. имени Газеты «Красноярский рабочий», 31, а/я 1075, (391) 262-27-80, e-mail: solo113@mail.ru;
Стасенко Владимир Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», 644099, Омск, ул. Ленина, 12, (3812) 650-654, (3812) 659-919, e-mail: vlstasenko@yandex.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**