

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КІЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

«На правах рукопису»

«До захисту допущено»

УДК 616.988-097-022:578.828.6-085-
084:614.2(477):519.876.5:004.942

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

«____» _____ 2016 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі спеціальності 8.04030101 «Прикладна математика»

на тему: Математична модель захворюваності та профілактики ВІЛ-інфекції серед наркозалежних осіб в Україні



Виконав: студент II курсу, групи КМ-41м

Борисенко Павло Борисович

Науковий керівник

старший викладач Копичко С. М.

Консультант зі

доцент, канд. біол. наук, доцент

спеціальних питань

Соловйов С. О.

Консультант із

старший викладач Мальчиков В. В.

нормоконтролю

Рецензент проф., д-р техн. наук, проф.

Кулаков Ю. О.

Засвідчую, що в цій магістерській
дисертації немає запозичень із праць інших
авторів без відповідних посилань.
Студент _____

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

Рівень вищої освіти — другий (магістерський)

Спеціальність 8.04030101 «Прикладна математика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

«____ » _____ 2015 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

Борисенку Павлу Борисовичу

1. Тема дисертації: «Математична модель захворюваності та профілактики ВІЛ-інфекції серед наркозалежних осіб в Україні»,
науковий керівник дисертації Сергій Миколайович Копичко старший викладач,
затверджені наказом по університету від «21» березня 2016 р. № 1187-с.

2. Термін подання студентом дисертації: «7» червня 2016 р.
3. Об'єкт дослідження: математична модель впливу застосування замісної терапії
серед споживачів ін'єкційних наркотиків для попередження випадків інфікування
ВІЛ.

4. Предмет дослідження: соціально-економічні показники ефективності впливу
застосування замісної терапії серед споживачів ін'єкційних наркотиків для
попередження випадків інфікування ВІЛ.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити:

- розглянути та систематизувати існуючі моделі впливу замісної терапії на
різноманітні соціально-економічні фактори, в першу чергу — темпи поширення ВІЛ;
- розробити математичну модель захворюваності та профілактики ВІЛ,
адекватну існуючим даним;
- дослідити методи розв'язання задачі визначення оптимальних

соціально-економічних параметрів впливу замісної терапії на попередження випадків інфікування ВІЛ та реалізувати їх програмно;

– провести експериментальні дослідження з використанням первинних статистичних даних.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: схематичне зображення моделі Заріка-Бренде-Барнетта, схематичне зображення модифікованої моделі Заріка-Бренде-Барнетта, результати моделювання за методом *ARIMA*, результати моделювання за методом *VARMA*, результати моделювання залежності кількості ВІЛ-інфікованих від кількості закладів ЗПТ.

7. Орієнтовний перелік публікацій:

- стаття «Аналіз різних сценаріїв реалізації стратегії замісної підтримуючої терапії в Україні»;
- тези «Формалізований підхід до прогнозування ефективності застосування замісної підтримуючої терапії в Україні».

8. Консультанти розділів дисертації:

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1. Огляд існуючих методів моделювання епідеміології ВІЛ-інфекції	Соловйов С. О., доцент, канд. біол. наук, доцент		

9. Дата видачі завдання: «2» березня 2016 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Грунтовне ознайомлення з предметною областю	15.12.2014	
2	Визначення структури магістерської дисертації; вивчення літератури, пошук додаткової літератури	01.03.2015	

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
3	Робота над першим розділом магістерської дисертації	15.05.2015	
4	Проведення наукового дослідження; робота над другим розділом магістерської дисертації	15.10.2015	
5	Проведення наукового дослідження; робота над статтею за результатами наукового дослідження	15.12.2015	
6	Робота над третім розділом магістерської дисертації; підготовка статті за результатами наукового дослідження; розроблення програмного забезпечення	01.03.2016	
7	Завершення роботи над основною частиною магістерської дисертації	15.05.2016	
8	Оформлення текстової і графічної частин магістерської дисертації	25.05.2016	

Студент

Науковий керівник дисертації

Борисенко П. Б.

Копичко С. М.

РЕФЕРАТ

Дисертацію виконано на 74 аркушах, вона містить 4 додатки та перелік посилань на використані джерела з 38 найменувань. У роботі наведено 7 рисунків та 2 таблиці.

Актуальність теми. Використання ін'єкційних наркотиків є одним з основних шляхів передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в багатьох популяціях. Одним зі способів контролю розповсюдження ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків є замісна метадонова та бупренорфінова терапія. Однак, в багатьох місцях середній час очікування до початку терапії складає до 6 місяців. Різного роду заборони, недостатнє фінансування та багато інших факторів обмежили кількість людей, за якими доглядають. Застосування замісної терапії часто викликає супротив, викликаний економічними та морально-етичними факторами. Тому, важливим є дослідження впливу замісної терапії на захворюваність на ВІЛ в умовах складної соціально-економічної ситуації в Україні, визначення доцільності її застосування для профілактики опіоїдної залежності та прогнозування економічних та соціальних показників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри прикладної математики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут».

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є математичне моделювання ефективності застосування замісної терапії серед споживачів ін'єкційних наркотиків для попередження випадків інфікування ВІЛ.

Для досягнення вказаної мети було розв'язано такі задачі:

- розглянути та систематизувати існуючі моделі впливу замісної терапії на різноманітні соціально-економічні фактори, в першу чергу – темпи поширення ВІЛ;
- розробити математичну модель захворюваності та профілактики ВІЛ, адекватну існуючим даним;
- дослідити методи розв'язання задачі визначення оптимальних

соціально-економічних параметрів впливу замісної терапії на попередження випадків інфікування ВІЛ та реалізувати їх програмно;

– провести експериментальні дослідження з використанням первинних статистичних даних.

Об'єктом дослідження є математична модель ефективності застосування замісної терапії серед споживачів ін'єкційних наркотиків для попередження випадків інфікування ВІЛ.

Предметом дослідження є соціально-економічні показники ефективності впливу застосування замісної терапії серед споживачів ін'єкційних наркотиків для попередження випадків інфікування ВІЛ.

Методи дослідження. Для розв'язання поставленої задачі використовувалися такі методи: методи оптимізації (для розроблення методів розв'язання задачі визначення оптимальних параметрів); методи теорії алгоритмів та програмування (для програмної реалізації розроблених алгоритмів); методи теорії ймовірності та математичної статистики (для розроблення математичної моделі та проведення експериментів).

Наукова новизна одержаних результатів складається з наступних положень:

- уперше поставлено задачу побудови математичної моделі поширення та профілактики ВІЛ-інфекції для наявних в Україні статистичних даних;
- удосконалено математичну модель поширення ВІЛ-інфекції серед різних груп населення з урахуванням особливостей цих груп, таких як крос-захворювання на інші супутні хвороби, кількість закладів проведення терапії та кількість наявних місць у них, що відповідають особливостям наявних статистичних даних;
- удосконалено методи визначення параметрів математичної моделі, які, на відміну від існуючих, використовують підхід на основі часових рядів, що раніше застосовувався лише при дослідженні деяких аспектів епідеміології сезонних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано математичну модель та методи розрахунків, що дають змогу ефективно проводити дослідження ефективності проведення замісної терапії з урахуванням різноманітних побічних факторів епідеміологічної (крос-захворюваність) та соціально-економічної

(доступність терапії) природи. Розроблена модель, методи розрахунків та програмне забезпечення спрощують обробку статистичних даних та дозволяють визначати оптимальні економічні параметри замісної терапії.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати роботи представлено на Міжнародній науковій конференції ім. Т. А. Таран «Інтелектуальний аналіз інформації» (2016 р.).

Публікації. Результати дисертації викладено в 2 наукових працях, у тому числі:

- у 1 статті у науковому журналі, включенному до Переліку наукових фахових видань України з технічних наук;
- у 1 публікації у працях і тезах доповідей міжнародної наукової конференції.

Ключові слова: замісна терапія, ВІЛ-інфекція, модель Заріка-Бренде-Барнетта, часові ряди, ARIMA, VARMA, економічне моделювання.



ABSTRACT

The thesis is presented in 74 pages. It contains 4 appendixes and bibliography of 38 references. 7 figures and 2 tables are given in the thesis.

Topic relevance. Use of injection drugs is one of the main ways of human immunodeficiency virus (HIV) transmission in many populations. Metadon and buprenorphine maintenance therapy is often used to control HIV spreading among the injection drug users. But in many places average waiting time before entering therapy programs is almost 6 months. Different restrictions — financial, ethical and legislative — are limiting the number of people in this programs. Implementation and development of maintenance therapy programs is often stopped because of economical and ethical reasons. Therefore, it is of high importance to provide a steady scientifical ground and researches of maintenance therapy impact on HIV and other deseases infection rates in complex social and economical situatioin in Ukraine, to measure the level of maintenance therapy efficiency in injection drug abuse prevention and forecasting it's economical and social impact.

Thesis connection to scientific programs, plans, and topics. The thesis was prepared according to the scientific research plan of the Applied Mathematics Department of the National Technical University of Ukraine “Kyiv Polytechnic Institute.”

Research goal and objectives. The goal of this thesis is to develop mathematical methods for modeling maintenance therapy efficiency in HIV prevention among injection drug users population.

To accomplish this goal, the following objectives were reached:

- systematize existent models for measuring maintenance therapy effects on different social and economical parameters, first of all the HIV infection rate;
- develop a model of a HIV infection and prevention suitable for existing statistical data;
- research and develop methods for solving the task of and implement them;
- carry out experiments using primary data.

Object of research is mathematical model of replacemtn therapy impact on HIV

prevention among injection drug users

Subject of research is social and economical parameters of efficiency of the maintenance therapy among injection drug users for HIV prevention

Methods of research. To solve the task, the following methods were used: To accomplish the goal following methods were used: optimisation methods (to develop methods of finding the optimal model parameters); algorithms and programming techniques (for implementing the computational framework of the research); probability and statistical methods (for developing a mathematical model and carrying out the experiments).

Scientific contribution consists of the following:

- for the first time, the task of developing the mathematical model of HIV infection and prevention for the existing in Ukraine statistical data is set;

- model of HIV infection spread among different subpopulations are enhanced, which differ from the existing ones in that they take into account cross-infections with other common diseases, number of therapy sites and their availability, which is appropriate for the structure of the existing data;

- model's parameters identification methods are enhanced, which differ from the existing ones in that they use time series analysis, which was previously used only for seasonal diseases data.

Practical value of obtained results. Proposed mathematical model and computational methods are useful for conducting efficient researches on maintenance therapy taking into account different epidemiological (cross-infections), social and economical (availability of therapy) parameters. This model, computational methods and software simplify statistical data processing and predicting of optimal economical parameters of maintenance therapy.

Approbation of the thesis results. Basic ideas and results of the research were presented at the International scientific conference named after T. A. Taran «Intellectual data analysis» (2016).

Publications. Thesis results are published in 2 scientific works:

- in 1 paper in scientific journals included in the List of Professional Scientific Journals of Ukraine (technical sciences);

– in 1 paper in proceedings of international scientific conferences.

Keywords: maintanance therapy, HIV, HIV infection, HIV prevention, Zaric-Brande-Barnett model, time series, ARIMA, VARMA, economical modeling.



ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	13
Вступ	14
1 Огляд існуючих методів моделювання епідеміології ВІЛ-інфекції	15
1.1 Огляд літератури за проблематикою поширення інфекційних захворювань серед СІН в Україні та світі.....	15
1.1.1 Епідеміологія інфекційних захворювань серед СІН	15
1.1.2 Стратегія ЗПТ серед СІН.....	18
1.2 Огляд літератури щодо моделювання епідеміології ВІЛ-інфекції	24
1.3 Висновки до розділу	26
2 Математичні засади моделювання епідеміологічної картини ВІЛ-інфекції та її профілактики	28
2.1 Динамічні моделі.....	28
2.1.1 Модель Заріка-Бренде-Барнетта	28
2.1.2 Модель Полака-Хаймера	36
2.2 Авторегресійні моделі на основі часових рядів	40
2.2.1 Одновимірні AR, ARMA та ARIMA моделі	40
2.2.2 Моделі з кількома часовими рядами (VARMA)	44
2.3 Висновки до розділу	45
3 Результати досліджень та чисельних експериментів	46
3.1 Статистичний аналіз наявних епідеміологічних даних.....	46
3.2 Модифікована модель Заріка-Бренде-Барнетта	47
3.3 Моделювання захворюваності на ВІЛ-інфекцію	49
3.4 Спільне моделювання захворюваності на гепатит С, туберкульоз та ВІЛ-інфекцію серед СІН.....	50
3.5 Дослідження еластичності складових моделі ЗПТ	52
3.6 Висновки до розділу	54
Висновки	55
Список використаної літератури	56

Додаток А Результати ідентифікації <i>ARIMA</i> -моделей	61
Додаток Б Результати ідентифікації <i>VARMA</i> -моделей.....	63
Додаток В Лістинги програмних засобів	67
Додаток Г Ілюстративний матеріал	74



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ARIMA – AutoRegressive Integrated Moving Average

ARMA – AutoRegressive Moving Average

HCV – Hepatitis C Virus

VARMA – Vector AutoRegressive Moving Average

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ЗПТ – замісна підтримуюча терапія

СН – споживач(i) ін'єкційних наркотиків

СНІД – синдром набутого імунодефіциту



ВСТУП

Використання ін'єкційних наркотиків є одним з основних шляхів передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в багатьох популяціях. Наразі в Сполучених Штатах близько 40% всіх випадків інфікування ВІЛ та 75% випадків інфікування ВІЛ у жінок і дітей є результатом використання ін'єкційних наркотиків, або явно (серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН)) або неявно (сексуальні контакти з СІН). За оцінками розповсюдженість ВІЛ серед СІН в Лос-Анжелесі складає 4-7%, 9-13% в Сан-Франциско і 40-60% в Нью-Йорку [1].

Одним зі способів контролю розповсюдження ВІЛ серед СІН є замісна метадонова та бупренорфінова терапія. Однак, за оцінками близько 1-1,5 мільйонів людей в США є СІН, але для догляду з використанням метадонової терапії наявно лише 115,000 вакантних місць.^H В багатьох місцях середній час очікування СІН до початку метадонової терапії складає 6-10 місяців. Різного роду заборони, недостатнє фінансування та багато інших факторів обмежили кількість людей, за якими доглядають.

Аналогічна проблема існує і в Україні, що займає перші місця за рівнями захворюваності на ВІЛ. Тому важливою задачею є оцінка ефективності замісної терапії та обґрунтування доцільності її використання.

1 ОГЛЯД ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

1.1 Огляд літератури за проблематикою поширення інфекційних захворювань серед СІН в Україні та світі

1.1.1 Епідеміологія інфекційних захворювань серед СІН

Соціально-економічні зрушення останніх років зумовлюють стрімкий ріст наркоманії на території України. Епідемія наркоманії викликала ріст інфекцій, що передаються парентеральним шляхом: головним чином — ВІЛ, вірусний гепатит С (HCV), туберкульоз. Надзвичайна актуальність ВІЛ-інфекції визначається сукупністю епідеміологічних, соціальних та економічних факторів. Масштаби поширеності, клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції дозволяють розрізнювати її як глобальну і комплексну проблему охорони здоров'я усіх країн світу. Не менш серйозною і масштабною проблемою сьогодення є парентеральні вірусні гепатити, передусім гепатити В і С.

Україна відрізняється високою інтенсивністю епідемічного процесу як ВІЛ-інфекції, так і гепатиту С, котрі мають ряд спільних епідеміологічних ознак [2]:

- а) нозоареал поширення;
- б) виражена територіальна нерівномірність поширення, що проявляється регіонами з високим і низьким рівнями генералізації інфекції. Виявляється не тільки в межах різних країн, але і в межах одного населеного пункту;
- в) невідповідність між дійсними рівнями захворюваності, темпами приросту і даними статистики;
- г) провідна роль прихованого компоненту епідемічного процесу, оскільки переважають мало- та безсимптомні форми інфекції;
- д) множинність шляхів та факторів передачі, груп підвищеного ризику;
- е) залучення до епідемічного процесу переважно молодих людей репродуктивного віку;
- є) швидкість розвитку епідемії перевищує швидкість адаптації населення;

ж) формування серед груп ризику поєднаного взаємообумовленого епідемічного процесу.

Має місце концентрація епідемій у спільних групах ризику, серед яких слід відмітити споживачів ін'єкційних наркотиків та робітників комерційного сексу. У цих групах створюються сприятливі умови для реалізації штучного парентерального та природного парентерального шляхів передачі збудників.

ВІЛ-інфекція, гепатити В і С передаються з інфікованою кров'ю, мають принципово одинаковий механізм, шляхи та фактори передачі збудників інфекції (які при цьому розрізняються за активністю їх реалізації) і, відповідно, подібні групи підвищеного ризику інфікування (споживачі ін'єкційних наркотиків – СН, робітники комерційного сексу, чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, статеві партнери вказаних груп осіб та деякі інші).

Попри майже повсюдну тенденцію (принаймні у розвинених країнах світу) до скорочення пропорції випадків ВІЛ-інфекції, пов'язаних із споживанням наркотичних препаратів у ін'єкційний спосіб, цей штучний шлях передачі ВІЛ все ще не втрачає своєї актуальності. У Все світній доповіді по наркотикам, представлений співробітниками Управління ООН по боротьбі з наркотиками та організованою злочинністю у 2013 р., було наголошено, що в Україні поширеність ВІЛ-інфекції серед СН вдвічі перевищує середній світовий показник (11,5 %) і є одним з найвищих у Європейському регіоні [3].

Ін'єкційне споживання наркотиків залишається провідним шляхом передачі HCV, на частку якого у розвинених країнах припадає до 60 % усіх випадків гепатиту С. Серед СН частота виявлення анти-HCV коливається у широких межах, зокрема за даними з країн Західної Європи – від 5,3 % до 90 %, що у 47 разів вище, ніж у загальній популяції [4, 5]. Згідно з результатами досліджень [6], подібні показники інфікованості HCV серед СН характерні і для України.

Гепатит В в багатьох країнах світу нині відносять до інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом, але незважаючи на активність цього шляху, ін'єкції наркотиків все ще не можна виключити з групи вагомих факторів передачі. За різними даними, серопревалентність гепатиту В серед СН в країнах Західної Європи та Північної Америки варіює від 20 % до 95 %, а за оцінками

фахівців, представленими в оглядовій роботі [5], превалентність гепатиту В серед СІН у країнах Європи знаходиться в межах від 0 % до 21,3 %, що в середньому у 9 раз вище за аналогічний показник серед представників загального населення. В Україні серопревалентність гепатиту В у СІН (за частотою визначення HBsAg і анти-HBc) коливається у межах 30–70 %.

Останні дослідження [6, 7] показують достовірні кореляційні зв'язки між захворюваністю на ВІЛ-інфекцію та хронічні гепатити В і С, а також між захворюваністю на ВІЛ-інфекцію та захворюваністю на наркоманію.

В Україні серед СІН частота виявлення маркерів HCV та ВІЛ відповідно становила 61,5 % та 32,9 %. Кожний другий СІН зі стажем вживання наркотиків, що перевищує 5 років, інфікований вірусом гепатиту С. У 82,4 % ВІЛ-інфікованих визначали маркери HCV, а серед ВІЛ-інфікованих СІН цей показник сягав 95,0 %. Серед осіб з виявленими серологічними маркерами HCV і ВІЛ превалують ідентичні вікові групи — від 20 до 39 років.

На популяційному рівні наявність ефекту взаємодії між HCV і ВІЛ, а також поведінкових факторів ризику, детермінує формування багатокомпонентного і взаємообумовленого епідемічного процесу, індукованого різними збудниками, екологічно і таксономічно не пов'язаними між собою. Гепатит С, ВІЛ-інфекція характеризуються тривалою перsistенцією збудника, накопиченням джерел інфекції з безсимптомним перебігом хвороби і збереженням передачі і поширення збудника інфекції, що формує прихований компонент епідемічного процесу, роль якого є провідною. Крім спільних епідеміологічних ознак, ВІЛ-інфекцію та гепатит С об'єднує належність збудників до РНК-вмісних вірусів, які характеризується високим рівнем реплікації в організмі хазяїна, високою швидкістю виникнення мутацій з формуванням генетично гетерогенної його популяції. Одночасна циркуляція відмінних між собою вірусів є підґрунтям широких адаптаційних меж з можливістю селекції варіантів збудників, що здатні уникати як імунологічного контролю, так й дії етіотропних лікарських засобів. Зазначене суттєво обмежує можливості елімінації збудника з організму [2].

Висока активність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та гепатиту С загострила проблему взаємовпливу цих патологічних процесів, кожний з яких

окремо відноситься до тяжких, прогностично несприятливих інфекцій. На рівні організму формується особливий поєднаний інфекційний процес, який слід вважати новою формою патологічного процесу, а не сумою її основних компонентів. Такі асоціації характеризуються складним механізмом взаємодії між збудниками та макроорганізмом, внаслідок чого може ускладнюватись перебіг однієї інфекції під впливом іншого патогену, що обумовлює проблеми діагностики, лікування, погіршення прогнозу. З позицій теоретичної епідеміології всестороння та глибока деструкція імунної системи, спричинена ВІЛ, безумовно сприяє прогресуванню гепатиту С, оскільки добре відомо, що циркуляція збудника в імунодефіцитному організмі призводить до прискорення темпів його еволюційної трансформації, проявом якої є зміни біологічних властивостей мікроорганізму. Особливої гостроти це питання набуває з позиції провідного значення в патогенезі розвитку важких проявів хронізації гепатиту С (фіброзу, гепатоцелюлярної карциноми, позапечінкових проявів та ін.), імунопатологічних реакцій та здатності HCV уражати не тільки гепатоцити, а й імунокомpetентні клітини. Так, на тлі ВІЛ-інфекції відбувається 8-кратне збільшення реплікації HCV, у 7 разів прискорюється прогресування захворювання печінки, зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у молодому віці.

Існує думка, що ВІЛ може підвищувати реплікацію HCV і фіброгенез. Зростання темпів прогресування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих деякі автори пов'язують з гострою внутрішньопечінковою запальною відповіддю цитокинів. При коінфекції ВІЛ/HCV у 5 разів вища смертність, пов'язана із захворюванням печінки, ніж при моноінфекції гепатиту С.

1.1.2 Стратегія ЗПТ серед СІН

Замісна терапія, або замісна підтримувальна терапія (ЗПТ), – це вид лікування опіоїдної залежності, при якому використовують опіатні агоністи – речовини, які

мають подібну до героїну та морфіну дію на головний мозок людини, — що дозволяє запобігти розвитку синдрому відміни та блокувати потяг до нелегальних опіоїдів.

Цінність ЗПТ полягає в тому, що вона дає змогу залежним споживачам відмовитися від вживання нелегальних опіатів, значно зменшити ризик, пов'язаний з ін'єкціями (ВІЛ, гепатити, інфекції тощо), стабілізувати здоров'я, стати соціально активними. Замісна терапія сприяє значному зниженню кримінальної активності споживачів наркотиків, що створює гарні передумови для подальших позитивних змін.

ЗПТ суттєво сприяє налагодженню контактів різноманітних соціальних і медичних служб із цільовою групою споживачів ін'єкційних наркотиків. Такий комплексний і всебічний підхід є найбільш адекватним з огляду на комплексний медико-соціальний характер захворювання.

Найширше з препаратів-замінників використовується метадон. Існує також його аналог з більш тривалим періодом дії — ЛААМ, який поки що використовується обмежено через високу вартість. Останні роки все більшої популярності набуває бупренорфін — препарат, що має змішані властивості (агоніст-антагоніст).

Значення ЗПТ та її застосування істотно підсилилися, починаючи з 1987 року, після початку епідемії ВІЛ/СНІД. Було доведено, що ЗПТ значно зменшує ризик поширення цієї інфекції, а також гепатитів В і С, і є невід'ємним компонентом противірусного лікування ВІЛ-позитивних наркозалежних осіб.

Напевно, через неоднозначне ставлення суспільства до призначення наркозалежним наркотичних препаратів жоден із методів лікування настільки ретельно не вивчався. Проведено безліч досліджень за найрізноманітнішими методиками. Порівнювалася ефективність ЗПТ з різними іншими методами лікування і різні варіанти самих програм ЗПТ.

У 1991 році у Нью-Йорку був проведений порівняльний аналіз двох груп з числа осіб, які очікували своєї черги для проходження великої програми ЗПТ. Одна група отримувала метадон, інша не отримувала ніякої терапевтичної допомоги. Кількість осіб, які отримували метадон і перестали вживати героїн, утрічі перевищувала кількість тих, хто облишив героїн, із другої групи.

У США, Гонконзі і Швеції було проведено три спеціальних дослідження, де

ефективність терапії за допомогою метадону оцінювалася завдяки порівнянню стану здоров'я тих, хто вживав метадон, та тих, хто не вживав цього препарату, тобто з поведінкою членів контрольної групи, які не отримували жодної терапії. Після року спостережень з'ясувалося, що особи, які не лікувалися, у 97 разів частіше вживали героїн і в 53 рази частіше потрапляли до в'язниці, аніж ті, які лікувалися [1, 8, 9].

Були організовані численні дослідження різних варіантів ЗПТ [1, 9, 10, 11]. Підсумки можна звести до кількох основних положень:

- а) Програми підтримувальної ЗПТ виявляють значну ефективність у зниженні частоти вживання нелегальних наркотиків, рівня кримінальної активності та рівня смертності серед СІН (у тому числі і від передозувань), а також у зниженні рівня ВІЛ-інфікування.
- б) Тривале лікування більш ефективне, ніж короткоспеціальні курси.
- в) Низькі дози метадону призводять до підвищеного ризику вживання нелегальних наркотиків і рецидивів.
- г) Більш ефективними виявляються програми, що поєднують ЗПТ із широким спектром додаткових послуг (соціальна допомога, допомога психолога, консультування інших фахівців, полегшений доступ до інших видів медичної і соціальної допомоги).
- д) Утримання клієнтів у програмі підтримувальної терапії метадоном — 60—70%, що набагато більше від аналогічного показника в безнаркотичних формах реабілітації (drug free programs).
- е) Підтримувальне лікування помітно привабливіше для більшості СІН, ніж існуючі програми реабілітації, засновані на іншому підході.
- Є) ЗПТ демонструє значну економічну ефективність, що перевершує всі інші види лікування. Це робить її доступнішою для максимальної кількості СІН навіть у країнах з обмеженими ресурсами. Сама вартість препарату вкрай низька. Так, наприклад, вартість метадону на річний курс лікування одного пацієнта може становити 60—80 доларів на рік.

Однак ЗПТ має і свої обмеження. Насамперед сьогодні вона є придатною тільки для споживачів опіатів і неефективна у випадку залежності від інших наркотиків (кокаїну, амфетамінів, галюциногенів, барбітуратів). Вона не рятує

пацієнта від синдрому опіоїдної залежності, а лише видозмінює цей синдром таким чином, що більшість негативних наслідків вживання нелегальних наркотиків може бути зведена до мінімуму.

Незважаючи на доведену ефективність введення ЗПТ, у різних країнах часто доводиться зіштовхуватися зі спротивом державних діячів і деяких політиків. Найбільшу критику викликало тривале призначення наркотичного препарату пацієнтові. Деякі високопосадовці вважали це чимось на кшталт «легалізації» наркотиків. Проте під впливом неспростовних фактів, що свідчать про ефективність ЗПТ, ці програми широко застосовувались у багатьох країнах, і основні суперечки тепер ведуться не з приводу того, використовувати ЗПТ чи ні, а яка її модель і метод організації є найефективнішими.

У контексті все більшої загрози, яку для нашого суспільства становить поширення ВІЛ/СНІД, треба додати, що, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у країнах, де епідемія розвивається в першу чергу серед СІН, лікування наркозалежності, зокрема замісна терапія, виявляється одним із найбільш ефективних засобів профілактики поширення ВІЛ/СНІД та необхідною передумовою для масивного впровадження антиретровірусної терапії. ЗПТ є ефективним інструментом для забезпечення прихильності до лікування. Вона дозволяє утримувати на лікуванні споживачів наркотиків, використовувати методику лікування під безпосереднім наглядом (DOT) та попередити розвиток резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів унаслідок їх нерегулярного застосування.

В Україні програма розвитку ООН запровадила проект «Права людини в дії», спрямований на захист прав найбільш уразливих груп, а саме: СІН, жінок секс-бізнесу та людей, які живуть із ВІЛ/СНІД. Один із важливих складників проекту — сприяння практичному застосуванню замісної терапії для лікування опіоїдної наркозалежності в м. Києві та в Херсонській області. Препаратом-замінником був обраний бупренорфін для сублінгвального вживання з торговою назвою «еднок».

Роботу вели в кілька етапів. На першому етапі було поінформовано зацікавлені сторони: лікарів-наркологів, лікарів центрів із боротьби з ВІЛ/СНІД, працівників відповідних управлінь охорони здоров'я та отримана їхня згода на запровадження

замісної терапії у Київському міському центрі боротьби з ВІЛ/СНІД та Херсонському обласному наркодиспансері. Проблемою для Києва було те, що Центр СНІД не мав достатнього досвіду лікування опіоїдної наркозалежності, незважаючи на те, що близько 90% ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, які лікуються у Центрі, мають проблеми з опіатами. Питання було вирішено шляхом створення робочої групи, до якої, окрім працівників Центру СНІД, увійшли співробітники Київської міської наркологічної лікарні «Соціотерапія». Від початку проекту йшлося не про окремий захід у вигляді нової технології «Заміснатерапія», а про всеосяжний підхід до ведення опіоїдної наркозалежності та ВІЛ/СНІД. Тобто до процесу лікування залучали фахівців з інфекційних хвороб, наркології, соціальної роботи, психології та консультантів з питань наркозалежності. Замісна терапія в цьому разі була лише одним з істотних елементів. Але завдяки йому стало можливим залучення достатньої кількості хворих та утримання їх у лікувальній програмі.

Другим етапом була розробка протоколу застосування едноку та методичних рекомендацій щодо його використання. Цей протокол було розроблено на підставі методичних рекомендацій Всеукраїнської наркологічної асоціації та погоджено з лікарями-наркологами, які пройшли необхідний тренінг. Як ще одна частина цього етапу була організована ознайомлювальна поїздка учасників проекту до Вільнюса (Литва), де вони мали нагоду побачити в дії програму замісної терапії, яку розпочали 1998 р. Після цього ПРООН оголосила тендер на закупівлю медичного препарату і на підставі тендера обрала українську фармацевтичну компанію, яка має відповідну державну ліцензію на імпорт наркотичних речовин та роботу з ними в країні.

Наступним етапом була допомога Херсонському наркологічному диспансеру та Київському міському центру СНІД у отриманні ліцензії на роботу із наркотичними засобами. Після виконання всіх вимог, передбачених наказом МОЗ № 356 від 18.12.97 р., відповідні ліцензії були отримані. Це стало підставою для того, щоб фармацевтична компанія передала препарат до лікувальних установ. Паралельно інформували клієнтів проекту, тобто наркозалежних, та залучали до програми тих, які відповідають медичним критеріям відбору для замісної терапії.

Цю роботу виконували громадська організація «Фонд «Мангуст»» у Херсоні

та Клуб «Еней» у Києві. Були розглянуті кілька десятків заяв від СІН. Ті, хто відповідав вимогам, сформульованим у протоколі лікування, у квітні 2004 року розпочали лікування. Застосування ендоку супроводжується відповідним медичним спостереженням, психологічним консультуванням та психотерапією. Усі послуги, що надаються хворим, для них цілком безкоштовні.

Особливо необхідно наголосити: у процесі запровадження замісної терапії від самого початку налагоджений науковий супровід з оцінки ефективності методу. У тісному співробітництві зі Всесвітньою організацією охорони здоров'я та за її протоколами ведеться наукове спостереження; усі отримані дані фіксуються і незалежно від того, чи буде хворий далі лікуватися, чи ні, він перебуватиме під наглядом із метою з'ясувати, наскільки цей терапевтичний метод є корисним. Завдяки розвинутому партнерству використовуються також розробки проекту Міжнародного фонду «Відродження» щодо створення комп'ютерної мережі для об'єктивного моніторингу та оцінки ефективності лікування ендоком.

Зараз проект працює у Києві та Херсоні. Загалом лікування та підтримку отримали вже 63 хворих. Всі вони значно обмежили вживання нелегальних опіоїдів, а приблизно 60% повністю відмовилися від наркотиків і перейшли тільки на медичний препарат. Дані клінічного спостереження свідчать, що лікування значно вплинуло на їхній медичний стан, зменшило більш ніж на половину ризиковану поведінку, майже усі вони змогли відмовитися від кримінальної активності. Остаточні висновки поки що робити зарано, оскільки збір та аналіз даних моніторингу триває, але цілком зрозуміло, що клієнти програми та їхні родини відчувають значне поліпшення стану і дуже сподіваються на те, що замісна терапія триватиме й далі.

Міжнародний фонд «Відродження» надав підтримку процесу державної реєстрації препарату «Метадону гідрохлорид» (одного з найефективніших засобів для проведення замісної терапії), а також підтримав проекти замісної терапії у 5 містах України, де розпочалися підготовчі роботи. Крім того, за сприяння Фонду було проведено дослідження законодавчих основ проведення замісної терапії в Україні (наведене у попередньому розділі), українські фахівці дістали змогу запозичити досвід Польщі та Литви (грудень 2002 року) щодо організації

комплексних програм лікування споживачів ін'єкційних наркотиків. Фахівці Фонду «Відродження» розглядають програми замісної терапії як надзвичайно потужний засіб подолання епідемії ВІЛ-інфекції в країні. Виходячи з отриманого досвіду, вже можна зробити висновок: немає жодних підстав вважати, що в Україні є якісь особливі фактори, які суттєво відрізняють впровадження тут замісної терапії від інших країн Європи.

1.2 Огляд літератури щодо моделювання епідеміології ВІЛ-інфекції

Проблема ВІЛ-інфекції залишається фахуальною для світової спільноти, масштаби та темпи поширення ВІЛ набули глобального характеру і є однією із основних загроз соціально-економічному розвитку більшості країн світу, незалежно від рівня їх економічного чи технічного розвитку. Не дивно, що питанню оцінки та прогнозування темпів ВІЛ-інфекції, складанню прогнозів поширення епідемії, виявлення пріоритетних груп населення та територій реалізації профілактичних програм присвячено цілу низку досліджень у вітчизняних та іноземних виданнях.

Питанням моделювання епідеміології ВІЛ займаються в багатьох напрямках, основними з яких є [12]:

- а) моделювання захворюваності на ВІЛ у закритих популяціях;
- б) моделювання захворюваності на ВІЛ у зв'язку з деякими додатковими факторами, в тому числі входженням до груп ризику, серед яких є і СІН;
- в) моделювання захворюваності на ВІЛ у зв'язку з новими методами лікування (антиретровірусної терапії);
- г) моделювання програм профілактики поширення захворюваності, в тому числі програм, направлених на групи ризику;
- д) моделюванням популяційної динаміки та зміни соціальної стратифікації серед ВІЛ-інфікованих, виявлення кластерів і груп ризику, зв'язку між ними та можливості крос-інфікування.

Загальний огляд методик та підходів до моделювання епідеміології ВІЛ знаходимо у роботі C. Castillo-Chavez [12].

Проблемам впливу на поширення ВІЛ серед різних груп ризику різних варіантів лікування та профілактики присвячені роботи J. S. G. Montaner [13], K. M. De Cock [14], R. Granich [15]. Робота останнього особливо цікава також спробою створити модель з урахуванням подібних моделей для захворюваності на туберкульоз, та дослідженю подібності у соціальній епідеміології цих захворювань. В тому числі, проводиться огляд великої кількості попередніх робіт за проблематикою антиретровірусної терапії. Okрім того, подібний огляд наводять також J. W. Eaton, L. F. Johnson, J. A. Salomon, T. Barnighausen, E. Bendavid, A. Bershteyn, D. E. Bloom, V. Cambiano, C. Fraser, J. A. C. Hontelez, S. Humair, D. J. Klein, E. F. Long та T. B. Hallett в [16].

Однак в рамках поточного дослідження найбільш цікавими є роботи, що стосуються різноманітних математичних моделей ВІЛ-інфекції для визначення ефективності програм профілактики, направлених на СІН. Однією з перших робіт в цьому напрямку є робота H. Pollack та R. Heimer [17] присвячена впливу програм метадонової терапії на поширення ВІЛ-інфекції та гепатиту С (без врахування козахворюваності). Іншим прикладом є узагальнена модель G. Zaric, M. Brandeu та P. Barnett [18, 19], що включає в розрахунки окремо групи СІН та ВІЛ-інфікованих СІН. Ця модель є вдосконаленням моделі Полака та є гнучкою до адаптації.

Приклади успішної адаптації подібних моделей до локальних умов представлені в роботах Bach Xuan Tran, Arto Ohinmaa, Anh Thuy Duong, Long Thanh Nguyen, Phu Xuan Vu, Steve Mills, Stan Houston, Philip Jacobs [20], що застосували її для дослідження ЗПТ та антиретровірусної терапії серед ВІЛ-позитивних СІН В'єтнаму, де фіксувалася епідемія ВІЛ, та A. Keshtkar, A. Mirahmadizadeh, A. Heidari та M. Javanbakht [21], де досліджувалася ЗПТ в провінціях Ірану.

Крім того, уваги заслуговують і публікації присвячені різноманітним методикам розрахунків та прогнозування, особливо роботи M. C. David, M. Bensink, H. Higashi, M. Donald, R. Alati та R. S. Ware [22] присвячену використанню методу Монте Карло для симуляції у подібних за структурою методах при моделюванні епідеміології діабету; S. L. Tolentino [23], присвячену ефективним алгоритмам

симуляції захворювань, що передаються статевим шляхом, в першу чергу ВІЛ з використанням агентної методики, та E. Del Fava [24], присвячену статистичним моделям, в першу чергу узагальненим змішаним лінійним моделям та баєсівським моделям.

В Україні багато питань щодо епідеміології ВІЛ-інфекції у повній мірі не розкриті і потребують подальшого вивчення, особливо в умовах мегаполісів, де концентрується значна кількість ВІЛ-позитивних осіб та осіб з груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ, сексуальних меншин, внутрішніх та зовнішніх мігрантів тощо. Епідеміологічна складова ВІЛ-інфекції в Україні ґрунтовно вивчалася в Одеській області Т. В. Герасименком [25], С. В. Поздняковим [26] та Л. Г. Засипкою [27] та І. С. Миронюком [28] і Н. Й. Потокієм [29] у Закарпатській області. Також, Н. С. Бугаєнко [30] досліджувалися епідеміологічні процеси у м. Києв. Однак жоден із авторів не запропонував ефективної предиктивної математичної моделі процесів, провівши лише фактологічний аналіз.

1.3 Висновки до розділу

У даному розділі виконано аналіз проблемної області, окреслено особливості поширення інфекційних захворювань та проведено систематизацію методів моделювання епідеміології ВІЛ-інфекції. Встановлено, що існуючі моделі епідеміології ВІЛ є моделями загального використання, тому не враховують особливостей поширення інфекційних захворювань серед СІН. В той же час немає моделі прогнозування ефектів замісної терапії на поширення ВІЛ та супутніх захворювань, що брала б до уваги взаємодію між захворюваннями та була б адекватною існуючим статистичним даним.

У якості найбільш перспективних моделей для подальшого дослідження було обрано моделі Заріка-Бренде-Барнетта та Полака-Хаймера, що є найбільш повними математичними моделями поширення ВІЛ у популяції, що враховують наявність

СІН та СІН, що проходять замісну терапію, та їх взаємодію із загальною популяцією. Видеться найбільш логічним модифікувати одну з цих моделей з урахуванням структури існуючих даних та включити у розрахунки козахворюваність та інші параметри.



2 МАТЕМАТИЧНІ ЗАСАДИ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ

2.1 Динамічні моделі

2.1.1 Модель Заріка-Бренде-Барнетта

В [18, 19] запропоновано динамічну модель, що дозволяє змоделювати процес догляду за СІН та вживання ними ін'єкційних наркотиків, а також зміни у розповсюдженні ВІЛ серед СІН і рештою популяції, які відбудуться за умови використання замісної терапії. Данна модель використовується для оцінки економічної доцільності розширення існуючої програми замісної терапії серед 4 груп СІН, розглядуваних в залежності від поширеності ВІЛ серед СІН (5%, 10%, 20% та 40%).

Також проводиться оцінка економічної доцільності додавання місць інкрементальної терапії, яка менш ефективна для запобігання ризикованої поведінки та більш дорога ніж наявна замісна терапія. Схематичне зображення такої моделі наведено на рисунку 2.1. Позначення, що використовуються в моделі, наведено в таблиці 2.1.

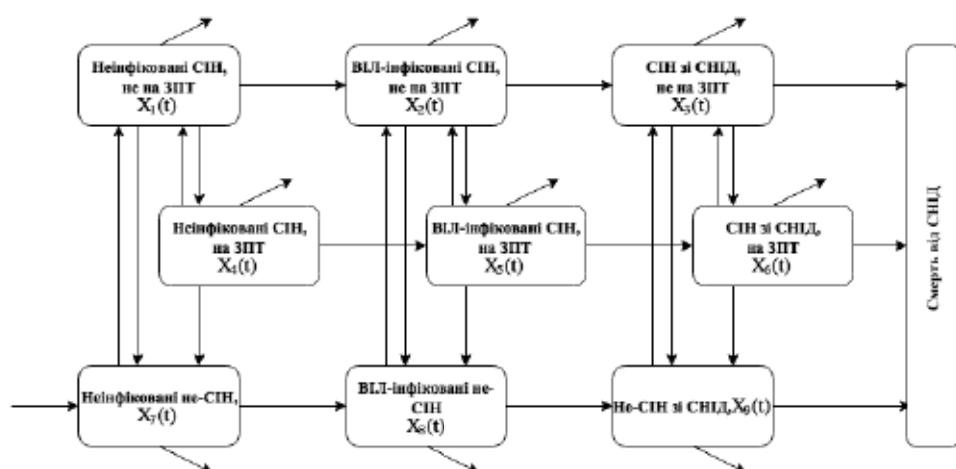


Рисунок 2.1 – Схематичне зображення моделі Заріка-Бренде-Барнетта

Таблиця 2.1 – Позначення, що використовуються в моделі Заріка-Бренде-Барнетта

Індекси	
t	часова змінна, $t \geq 0$
i,j	індекси, що позначають частину популяції
R	індекс рівня ризику сексуальних контактів (H — високий (без бар'єрних заходів), L — низький (з бар'єрними засобами))
Параметри	
ρ	швидкість надходження до популяції
μ_i	швидкість виходу з i -ї частини популяції
δ_i	швидкість смерті в i -ї частині популяції з причин, не пов'язаних зі СНІДом
α_i	швидкість смерті в i -ї частині популяції з причин, пов'язаних зі СНІДом ($i = 3,6,9$)
θ_i	швидкість розвитку СНІДу в індивідів з i -ї частини популяції ($i = 2,5,8$)
I_i	середнє число ін'єкцій за рік у індивідів з i -ї частини популяції ($i = 1, \dots, 6$)
S_i	частина ін'єкцій, в яких індивіди з i -ї частини популяції використовують один і той же шприц ($i = 1, \dots, 6$)
τ_{ij}^I	ймовірність передачі інфекції індивіду з i -ї частини популяції ($i = 1,4$) на ризиковану ін'єкцію, яка виконується з індивідом з j -ї частини популяції ($j = 1, \dots, 6$)

Продовження таблиці 2.1

P_i	середнє число нових сексуальних контактів зі рік у індивідів з i -ї частини популяції
τ_{ij}^S	ймовірність передачі інфекції індивіду з i -ї частини популяції ($i = 1,4$) при незахищенному сексуальному контакті, що відбувається з індивідом з j -ї частини популяції ($j = 1, \dots, 9$)
d_i	частота використання бар'єрних засобів індивідами з i -ї частини популяції
ce	ефективність бар'єрних засобів з метою запобігання передачі ВІЛ-інфекції
G_i	відношення кількості сексуальних зв'язків індивідів з i -ї частини популяції ($i = 1, \dots, 6$), які пов'язують їх з іншими СІН, до загального числа сексуальних зв'язків з i -ї частини популяції
$\Phi_{ij}(t)$	швидкість переходу з i -ї в j -ту частини популяції в момент t у зв'язку з виходом СІН з програми догляду і переміщенням індивідів між групами, що не споживають ін'єкційні наркотики, та СІН (виключаючи пари $(i,j) = (1,4), (3,5), (3,6)$)
Кількісні значення	
$X_i(t)$	кількість людей в i -й частині популяції в момент часу t
$\lambda_{ij}(t)$	достатня частота контактів між членами i -ї частини популяції ($i = 1,4,7$) та j -ї частини популяції ($j = 1, \dots, 9$) в момент часу t
$\gamma_{ij}(t)$	достатня частота контактів між членами i -ї частини популяції ($i = 1,4$) та j -ї частини популяції ($j = 1, \dots, 6$) в момент часу t з метою вживання наркотиків

Продовження таблиці 2.1

RI_i	середня кількість ризикованих ін'єкцій (з інфікованими голками) на рік для індивідів з i -ї частини популяції ($i = 1, \dots, 6$)
$\beta_{ij}^R(t)$	достатня частота контактів між членами i -ї частини популяції ($i = 1, 4, 7$) та j -ї частини популяції ($j = 1, \dots, 9$) в момент чау t у зв'язку з сексуальними контактами ступеня ризику R
P_i^R	середня кількість нових сексуальних контактів ступеня ризику R за рік серед індивідів i -ї частини популяції
$M_{ij}^R(t)$	ймовірність того, що індивід з i -ї частини популяції матиме сексуальний контакт ступеня ризику R з індивідом з j -ї частини популяції в час t
$SCI_j^R(t)$	загальна кількість сексуальних контактів ступеня ризику R між СІН та СІН, які має індивід з j -ї частини популяції з іншими СІН в момент часу t
$SCO_j^R(t)$	загальна кількість решти сексуальних контактів (не СІН з СІН) ступеня ризику R , які має індивід з j -ї частини популяції в момент часу t

Дана модель використовується для популяції індивідів віку від 18 до 44 років. Популяція розділена на 9 частин в залежності від статусу захворювання ВІЛ (не інфіковані, інфіковані без СНІДу, інфіковані і наявний СНІД) та групи ризику (СІН без догляду, СІН з доглядом, не СІН). Кількість індивідів в i -тій частині популяції в момент часу t визначається як $X_i(t)$. Потрапляння в популяцію відбувається зі швидкістю ρ після того, як 17-річним виповнюється 18, при чому вони потрапляють у неінфіковану не СІН частину популяції (частина популяції 7). Вихід з популяції і відбувається у випадку виповнення 45 років зі швидкістю μ_i ($i = 1, \dots, 9$), у випадку

смерті з причин, що не стосуються СНІДу зі швидкістю $\delta_i (i = 1, \dots, 9)$, чи у випадку смерті від СНІДу зі швидкістю $\alpha_i (i = 3, 6, 9)$.

Розповсюдження інфекції, представлене крайніми зліва горизонтальними стрілками на рисунку 2.1, відбувається за рахунок вживання ін'єкційних наркотиків та сексуальної активності між неінфікованою частиною популяції та інфікованою (будь-ким з частин 2, 3, 4, 5, 6, 8 чи 9). Достатня частота контактів (тобто частота контактів, яка достатня для передачі ВІЛ інфекції) між неінфікованими індивідами з i -тої частини популяції ($i = 1, 4, 7$) та індивідами з j -тої частини популяції ($j = 1, \dots, 9$) визначена як $\lambda_{ij}(t)$. Число індивідів у неінфікованій частині популяції $i (i = 1, 4, 7)$, які захворіли в час t , розраховується як:

$$X_i(t) = \sum_{j=1}^9 \lambda_{ij}(t), \quad i = 1, 4, 7. \quad (2.1)$$

Достатня частота контактів $\lambda_{ij}(t)$ розраховується як сума достатньої частоти контактів у зв'язку з вживанням ін'єкційних наркотиків $\gamma_{ij}(t)$, сексуальними контактами високого ступеня ризику $\beta_{ij}^H(t)$ (без використання бар'єрних заходів) та низького ступеня ризику $\beta_{ij}^L(t)$ (з використанням бар'єрних заходів). Відповідно:

$$\lambda_{ij}(t) = \gamma_{ij}(t) + \beta_{ij}^H(t) + \beta_{ij}^L(t), \quad i = 1, 4, 7; \quad j = 1, \dots, 9. \quad (2.2)$$

Для розрахунку достатніх частот контактів, припускається, що вибірка індивідів всередині частини популяції випадкова і рівномірна. Достатня частота контактів у зв'язку з вживанням ін'єкційних наркотиків розраховується як:

$$\gamma_{ij}(t) = RI_i \left[\frac{X_j(t)RI_j}{\sum_{k=1}^6 X_k(t)RI_k} \right] \tau_{ij}^I, \quad i = 1, 4; \quad j = 1, \dots, 6. \quad (2.3)$$

де RI_i позначає середню кількість ризикованих ін'єкцій за рік для людей з i -тої

частини популяції, а τ_{ij}^I — ймовірність передачі інфекції індивіду з i -тої частини популяції ($i = 1, 4$) через ризиковану ін'єкцію, яка виконується з індивідом з j -тої частини популяції ($j = 1, \dots, 6$). RI_i розраховується як середнє число ін'єкцій за рік серед людей з i -тої частини популяції (I_i) помножене на відношення ін'єкцій, що були проведені одним шприцом (S_i).

Позначимо R як індекс, що визначає ступінь ризику сексуального контакту (L — низький ризик, H — високий ризик). Тоді достатня частота контактів у зв'язку з сексуальними контактами розраховується як:

$$\beta_{ij}^R(t) = P_i^R M_{ij}^R(t) \tau_{ij}^S, \quad i = 1, 4, 7; j = 1, \dots, 9. \quad (2.4)$$

де P_i^R — середнє число сексуальних контактів ступеня ризику R за рік серед людей i -тої частини популяції; $M_{ij}^R(t)$ — ймовірність того, що індивід з i -тої частини популяції матиме сексуальний контакт ступеня ризику R з індивідом з j -тої частини популяції в час t ($i, j = 1, \dots, 9$, $R = L, H$); τ_{ij}^S — ймовірність передачі інфекції індивіду з i -тої частини популяції ($i = 1, 4$) через незахищений сексуальний контакт, який відбувається з індивідом з j -тої частини популяції ($j = 1, \dots, 9$).

Член $M_{ij}^R(t)$ вираховується за наступною формулою:

$$M_{ij}^R(t) = \begin{cases} \frac{SCI_j^R(t)}{\sum_{k=1}^6 SCI_k^R(t)}, & i = 1, \dots, 6; j = 1, \dots, 6, \\ \frac{SCO_j^R(t)}{\sum_{k=7}^9 SCO_k^R(t)}, & i = 1, \dots, 6; j = 7, \dots, 9, \\ \frac{SCO_j^R(t)}{\sum_{k=1}^6 SCO_k^R(t)} \frac{\sum_{k=1}^6 SCO_k^R(t)}{\sum_{k=7}^9 SCO_k^R(t)}, & i = 7, \dots, 9; j = 1, \dots, 6, \\ \frac{SCO_j^R(t)}{\sum_{k=1}^6 SCO_k^R(t)} \frac{\sum_{k=7}^9 SCO_k^R(t) - \sum_{k=1}^6 SCI_k^R(t)}{\sum_{k=7}^9 SCO_k^R(t)}, & i = 7, \dots, 9; j = 7, \dots, 9. \end{cases}$$

де $SCI_j^R(t)$ — загальна кількість сексуальних контактів ступеня ризику R між СІН та СІН, які індивід з j -тої частини популяції має з іншими СІН в момент часу t .

($j = 1, \dots, 9$, $R = L, H$), а $SCO_j^R(t)$ — загальна кількість інших сексуальних контактів (не СІН з СІН) ступеня ризику R , які індивід з j -тої частини популяції має в момент часу t ($j = 1, \dots, 9$, $R = L, H$). Дані члени розраховуються за наступними формулами:

$$\begin{aligned} SCI_i^R(t) &= \begin{cases} X_i(t)P_i^R G_i, & i = 1, \dots, 6 \\ 0, & i = 7, \dots, 9 \end{cases} \\ SCO_i^R(t) &= \begin{cases} X_i(t)P_i^R(1 - G_i), & i = 1, \dots, 6 \\ X_i(t)P_i^R, & i = 7, \dots, 9 \end{cases} \end{aligned} \quad (2.5)$$

де G_i — відношення кількості сексуальних зв'язків індивідів з i -тої частини популяції ($i = 1, \dots, 6$), які пов'язують їх з іншими СІН, до загального числа сексуальних зв'язків з i -тої частини популяції. Розвиток хвороби відбувається в результаті потрапляння індивіда до частини популяції, яка є ВІЛ-інфікована, а потім з частини популяції не хвою на СНІД (частин 2, 5 та 8) до частини популяції хвою на СНІД в тій же самій групі ризику (частин 3, 6 та 9 відповідно) зі швидкістю θ_i , $i = 2, 5, 8$. Індивіди можуть переміщуватися між групами ризику. Такі переміщення зображені вертикальними стрілками на рисунку 2.1 відбуваються вони зі швидкістю $\Phi_{ij}(t)$ з i -тої в j -ту частину популяції в момент часу t для різних комбінацій $i = 1, \dots, 9$; $j = 1, \dots, 9$. Динаміку популяції можна зобразити за допомогою системи нелінійних диференціальних рівнянь, яка відображає кількість індивідів в i -тій частині популяції в момент часу t :

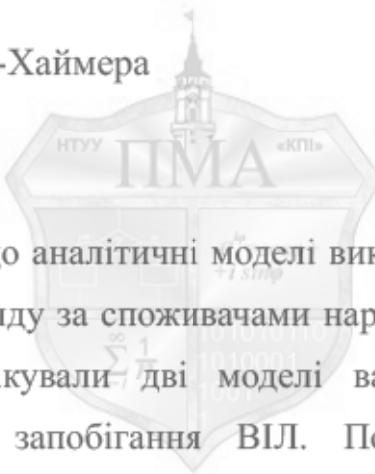
$$\left\{
\begin{aligned}
\frac{dX_1}{dt}(t) &= \Phi_{71}(t)X_7(t) + \Phi_{41}(t)X_4(t) - \\
&\quad - X_1(t)(\Phi_{17}(t) + \Phi_{14}(t) + \delta_1 + \mu_1) - X_1(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{1j}(t), \\
\frac{dX_2}{dt}(t) &= \Phi_{82}(t)X_8(t) + \Phi_{52}(t)X_5(t) - \\
&\quad - X_2(t)(\Phi_{28}(t) + \Phi_{25}(t) + \theta_2 + \delta_2 + \mu_2) + X_1(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{1j}(t), \\
\frac{dX_3}{dt}(t) &= \Phi_{93}(t)X_9(t) + \Phi_{63}(t)X_6(t) + \theta_2 X_2(t) - \\
&\quad - X_3(t)(\Phi_{39}(t) + \Phi_{36}(t) + \delta_3 + \mu_3 + \alpha_3), \\
\frac{dX_4}{dt}(t) &= \Phi_{14}(t)X_1(t) - X_4(t)(\Phi_{41}(t) + \Phi_{47}(t) + \delta_4 + \mu_4) - X_4(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{4j}(t), \\
\frac{dX_5}{dt}(t) &= \Phi_{25}(t)X_2(t) - X_5(t)(\Phi_{52}(t) + \Phi_{58}(t) + \theta_5 + \delta_5 + \mu_5) + X_4(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{4j}(t), \\
\frac{dX_6}{dt}(t) &= \Phi_{36}(t)X_3(t) + \theta_5 X_5(t) - X_6(t)(\Phi_{63}(t) + \Phi_{69}(t) + \delta_6 + \mu_6 + \alpha_6), \\
\frac{dX_7}{dt}(t) &= \rho \left\{ \sum_{j=1}^9 X_j(t) \right\} + \Phi_{17}(t)X_1(t) + \Phi_{47}(t)X_4(t) - \\
&\quad - X_7(t)(\Phi_{71}(t) + \delta_7 + \mu_7) - X_7(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{7j}(t), \\
\frac{dX_8}{dt}(t) &= \Phi_{28}(t)X_2(t) + \Phi_{58}(t)X_5(t) - X_8(t)(\Phi_{82}(t) + \theta_8 + \delta_8 + \mu_8) + \\
&\quad + X_7(t) \sum_{j=1}^9 \lambda_{7j}(t), \\
\frac{dX_9}{dt}(t) &= \Phi_{39}(t)X_3(t) + \Phi_{69}(t)X_6(t) + \theta_8 X_8(t) - X_9(t)(\Phi_{93}(t) + \delta_9 + \mu_9 + \alpha_9).
\end{aligned}
\right. \tag{2.6}$$

Окрім того, в моделі припускається, що всі вакантні місця, відведені на метадонову терапію завжди заповнені. Наступні рівняння стверджують, що загальний потік людей, що покидає частину популяції, за якою доглядають за

допомогою метадонової терапії, дорівнює потоку людей, що поступає до частини популяції, за якою доглядають за допомогою метадонової терапії, а крім того швидкість входження в частину популяції з метадоновою терапією однакова серед всіх недоглянутих СІН, незалежно від статусу ВІЛ-інфікування:

$$\begin{aligned} & X_4(t)(\Phi_{41}(t) + \Phi_{47}(t) + \delta_4 + \mu_4) + X_5(t)(\Phi_{52}(t) + \Phi_{58}(t) + \delta_5 + \mu_5) + \\ & + X_6(t)(\Phi_{63}(t) + \Phi_{69}(t) + \delta_6 + \mu_6 + \alpha_6) = \Phi_{14}(t)X_1(t) + \Phi_{25}(t)X_2(t) + \Phi_{36}(t)X_3(t), \\ & \Phi_{14}(t) = \Phi_{25}(t) = \Phi_{36}(t). \end{aligned} \quad (2.7)$$

2.1.2 Модель Полака-Хаймера



Не зважаючи на те, що аналітичні моделі використовуються для моделювання обігу шприців, моделі догляду за споживачами наркотиків значно менш досліджені. Зарік та компанія опублікували дві моделі вартісного аналізу використання метадонової терапії для запобігання ВІЛ. Полак оцінив вартість кожного попередженого випадку ВІЛ за рахунок використання метадонової терапії. Жодна з моделей не враховує вплив вірусу гепатиту С. Для аналізу впливу метадонової терапії використовується досить проста епідеміологічна модель, а саме — звичайна динамічна модель з випадковим переміщуванням для дослідження впливу та економічної доцільності метадонової терапії [17].

Припускається, що існує самодостатня популяція з N споживачів ін'екційних наркотиків. Нові (не інфіковані) СІН потрапляють в популяцію зі швидкістю θ осіб в день. Споживачі покидають популяцію випадковим чином з деякою постійною швидкістю δ . З цього випливає, що середній період вживання наркотиків складає $\frac{1}{\delta}$. Припускається, що параметр δ не залежить від статусу захворювання і того, чи була особа раніше СІН.

Також припускається, що всі СІН передають між собою шприці. Модель досить

легко модифікувати для того, щоб виокремити деяку частину СІН, яка не бере участь у передачі шприців. Це ускладнить розрахунки, але ніяк не вплине на отримані в результаті висновки. Більш реалістична модель має розглядати варіацію СІН по групам ризику: від низького ризику до високого.

СІН передають шприці з постійною швидкістю λ . Згідно з дослідженнями в середньому СІН використовують одинаковий шприц 1 раз в тиждень. Коли відбувається передача шприца, припускається, що ймовірність передачі віруса в результаті ін'екції є постійною і варіюється в межах від $\kappa = 0,5\%$ до $\kappa = 7,5\%$. В будь-який момент часу t знаходиться $N(t)$ активних СІН, включаючи $I(t)$ інфікованих осіб. Відсоток інфікованих осіб складає $\pi(t) = \frac{I(t)}{N(t)}$.

Модель з випадковим перемішуванням може бути розширенна до моделі з перекриванням різних груп СІН. Більш складні шаблони взаємовідносин можуть бути змодельовані за допомогою підходів на основі теорії графів.

В таблиці 2.2 підсумовано умовні позначення для даної моделі.

Таблиця 2.2 – Позначення, що використовуються в моделі Полака-Хаймера

Параметр	Опис	Межі
$N(t)$	Кількість СІН	(див. опис моделі)
$I(t)$	Кількість інфікованих СІН	(див. рівн. (2.8))
$\pi(t)$	Відсоток ВІЛ-інфікованих	(див. опис моделі)
θ	Швидкість потрапляння в популяцію СІН	0,5 в день
λ	Кількість передач використаних шприців	1/7 на день
κ	Сила інфекції	від 0,005 до 0,03
δ	Швидкість виходу з популяції активних СІН	1 в 4000 днів
Параметри терапії		
M	Кількість доступних вакантних місць терапії	(див. опис моделі)

Продовження таблиці 2.2

Параметр	Опис	Межі
c	Вартість догляду в день	\$14,00
β	Зменшення кількості ін'єкцій під час терапії	75 %
μ	Швидкість виходу з терапії	1 в 400 днів
$V(M)$	Попереджена кількість інфікувань у випадку M доступних вакантних місць	(див. рівн. (2.9))

Розглядувана модель абстрагується від роботи зі складними подробицями реальності і припускає, що метадонова терапія породжує константу швидкість виходу з популяції СІН μ за одиницю часу, окрім швидкості виходу з природніх причин δ з популяції СІН.

Окрім того, метадонова терапія має побічний ефект у вигляді зменшення швидкості передачі шприців між СІН за рахунок того. Швидкість передачі шприців при цьому буде дорівнювати $\alpha(1 - \beta)$, а значення $\beta = 1,0$ відповідає повній відсутності передачі шприців.

Модель повністю ігнорує складний процес пов'язування осіб з різними способами лікування залежності. Для регіонів, де метадонова терапія є основним способом догляду за СІН, це дає непогану апроксимацію. Припускається, що надано вакантні місця для метадонової терапії і СІН випадковим чином пов'язані з цими місцями, незалежно від статусу їх хвороби.

Догляд за кожною особою, що проходить лікування, коштує $c\$$ в день. Вакантні місця завжди зайняті. Такий підхід адекватно відображує ситуацію, яка наявна в містах США та Європи. В будь-який день кількість неінфікованих СІН можна розрахувати як $N(t) - I(t) = N(t)[1 - \pi(t)]$. Однак, неінфіковані особи, які проходять курс метадонової терапії, не використовують повторно шприци. Відповідно, з популяції, яка має ризик інфікування, потрібно виключити

$M\beta[1 - \pi(t)]$ осіб, тобто $(N(t) - M\beta)[1 - \pi(t)]$ осіб з популяції ризикують захворіти ВІЛ.

Споживачі ін'єкційних наркотиків приймають наркотики через один шприц з частотою λ ін'єкцій в день. Враховуючи випадкове перемішування популяції, ймовірність того, що шприц буде передано від інфікованого СІН така ж, що й відсоток інфікованих осіб $\pi(t)$. Коли здоровий СІН приймає наркотик за допомогою такого шприця, з ймовірністю κ він буде інфікований. Складши все разом отримаємо число інфікувань в день:

$$I(t) = \kappa\lambda\pi(t)(N(t) - M\beta)[1 - \pi(t)]. \quad (2.8)$$

Епідемія розповсюджується найшвидше, коли інфіковано половину популяції.

Для оцінки економічної доцільності важливою характеристикою є число попереджених інфікувань. Однак, важливим є також час. Попереджене інфікування через п'ять років менш цінне ніж попереджене інфікування вже сьогодні. За умови, що маємо M вакантних місць для лікування і відсоткову ставку r можна розрахувати, що виграна вартість за рахунок попередження нових інфікувань складає

$$V(M) = \int_0^\infty i(t)e^{-rt}dt = \int_0^\infty \kappa\lambda\pi(t)(N(t) - M\beta)[1 - \pi(t)]e^{-rt}dt. \quad (2.9)$$

Таким же чином, поточна економія вартості догляду за M особами з використанням метадонової терапії в нескінченний період часу складає $\frac{Mc}{r}$. Якщо, враховуючи вартість терапії, обмеженість тривалості життя і здоров'я інфікованих осіб, треба розрахувати скільки випадків інфікування можна попередити при фіксованому бюджеті в S , потрібно виконати оптимізацію по кількості вакантних місць M для функції $SV(M) - \frac{Mc}{r}$.

Середня вартість метадонової терапії за попереджене інфікування складає:

$$\frac{Mc}{r[V(0) - V(M)]} \quad (2.10)$$

у випадку, коли метадонова терапія використовується для попередження захворювань на ВІЛ та гепатиту С.

Дана модель відображає значення ефективності лікування β і виходу з популяції СІН в зв'язку з лікуванням μ як функцію частоти рецидивів в результаті лікування залежності.

Одним з очевидних застосувань моделі є оптимізація програм метадонової терапії з метою збільшення ефективності лікування і зменшення кількості рецидивів, що може значно вплинути на зменшення вартості запобігання інфікуванню.



2.2 Авторегресійні моделі на основі часових рядів

2.2.1 Одновимірні AR, ARMA та ARIMA моделі

Даний метод полягає в аналізі часових рядів для даних, що характеризують епідеміологічну ситуацію. Цей підхід [31, 32, 33] складається з ідентифікації моделі часового ряду, що описує кореляційну залежність між даними (у нашому випадку, кількістю наявних центрів, що надають ЗПТ, та кількістю нових випадків інфікування на ВІЛ), та дозволяє врахувати стохастичний характер початкових даних; динаміку процесів зміни параметрів у часі та їх взаємозв'язок як єдиного цілого.

Усі реальні процеси в природі, безумовно, є нелінійними динамічними процесами, тому авторегресійні моделі якнайкраще підходять для моделювання таких процесів. Однак, на практиці найчастіше використовують лінійні наближення, через простоту і гарні результати моделювання у більшості ситуацій [33, 34].

Прогнозування значення часового ряду в даному випадку є лінійною функцією поточного та попереднього значень процесу, що реалізується різницевим рівнянням виду

$$y(t + T) = \sum_{i=0}^n \alpha_i y(t - iT), \quad (2.11)$$

де $y(t + T)$ — прогнозоване значення, $y(t)$ — досліджуваний процес, T — період дискретизації, а α_i — коефіцієнти, що повністю визначаються вибором конкретної моделі динамічного процесу. Якщо процес є багатовимірним, то α_i є матрицями коефіцієнтів.

Розглянемо два види моделей: AR (авторегресійну) модель та ARMA (авторегресійну з ковзним середнім) модель. $AR(p)$ -модель описується рівнянням

$$A(L)y(t) = \varepsilon(t), \quad (2.12)$$

де $y(t)$ — досліджуваний процес, $\varepsilon(t)$ — «білий шум», L — оператор зсуву, $A(L)$ — деякий поліном порядку .

Тобто має місце відповідне різницеве рівняння

$$y(t) = c + \sum_{i=1}^p a_i L^i y(t) + \varepsilon(t) = c + a_1 y(t - T) + \dots + a_p y(t - pT) + \varepsilon(t), \quad (2.13)$$

де T — період дискретизації, — порядок полінома A .

$ARMA(p,q)$ -модель має вигляд

$$A(L)y(t) = B(L)\varepsilon(t), \quad (2.14)$$

де $A(L)$ і $B(L)$ – деякі поліноми. Відповідне різницеве рівняння має вигляд

$$\begin{aligned} y(t) = c + \sum_{i=1}^p a_i L_i y(t) + \sum_{i=1}^q b_i L_i \varepsilon(t) &= c + a_1 y(t-T) + \dots + \\ &+ a_p y(t-pT) + b_1 \varepsilon(t-T) + \dots + b_q \varepsilon(t-qT). \end{aligned} \quad (2.15)$$

Критерій збіжності вихідних даних та прогнозованих результатів (коєфіцієнт детермінації) має вигляд:

$$r^2 = \left(1 - \frac{\sum_{t=T}^n T(y(t) - y^s(t))^2}{\sum_{t=T}^n T(y(t) - \bar{y}(t))^2} \right) \cdot 100\%, \quad (2.16)$$

де n – кількість точок у часовому інтервалі, для якого побудовано наближення.

Ці моделі можуть бути використані для часових рядів, що є стаціонарними, тобто такими, для яких спільний розподіл не змінюється з часом. Це досить суттєва вимога для багатьох процесів, що виникають в природі, які так чи інакше мають певну ступінь нестаціонарності. Однак, якщо такі ряди задовольняють більш слабкій умові стаціонарності в широкому сенсі, або коваріантної стаціонарності, то до них можна застосувати процедуру диференціювання на першому кроці, аби зменшити вплив нестаціонарності. Коваріантна стаціонарність вимагає щоб лише перший момент та автоковаріація були незмінними.

В такому випадку можна побудувати ARIMA модель – авторегресивну інтегровану модель з ковзним середнім. Далі розглянатимуться лише несезонні моделі цього типу, оскільки саме вони відіграють головну роль у дослідженні.

$ARIMA(p,d,q)$ -модель має вигляд

$$\left(1 - \sum_{i=1}^p a_i L^i \right) (1 - L)^d y(t) = c + \left(1 + \sum_{i=1}^q b_i L^i \right) \varepsilon(t), \quad (2.17)$$

де всі позначення відповідають аналогічним в ARMA-моделі. Відповідне різницеве рівняння має вигляд

$$\begin{aligned} \Delta^d y(t) &= c + \sum_{i=1}^p a_i L^i (1 - L)^d y(t) + \sum_{i=1}^q b_i L^i \varepsilon(t) + \varepsilon(t) = \\ &= c + a_1 \Delta^d y(t - T) + \dots + a_p \Delta^d y(t - pT) + b_1 \varepsilon(t - T) + \dots + \\ &\quad + b_q \varepsilon(t - qT) + \varepsilon(t). \end{aligned} \quad (2.18)$$

Для оцінки порядку моделі можна, з деякими застереженнями використовувати інформаційний критерій Акайке:

$$AIC = -2 \log L + 2(p + q + k + 1) + \frac{2(p + q + k + 1)(p + q + k + 2)}{T - p - q - k - 2}, \quad (2.19)$$

або інформаційний критерій Байєса:

$$BIC = -2 \log L + 2(p + q + k + 1) + (\log T - 2)(p + q + k - 1), \quad (2.20)$$

де L — правдоподібність даних; p, q — параметри авторегресійної частини та ковзного середнього; k — кількість параметрів, що мають бути підлаштовані під дані.

Прогнозування відбувається у два етапи, оскільки таку модель можна розглядати як каскад двох моделей: нестационарної

$$Y(t) = (1 - L)^d y(t) \quad (2.21)$$

та стаціонарної в широкому сенсі

$$\left(1 - \sum_{i=1}^p a_i L^i\right) Y(t) = \left(1 + \sum_{i=1}^q b_i L^i\right) \varepsilon(t). \quad (2.22)$$

Для прогнозування використовується узагальнений метод авторегресійного прогнозування. В загальному випадку, інтервали прогнозу зростають з ростом горизонту прогнозу.

2.2.2 Моделі з кількома часовими рядами (VARMA)

На основі моделі, описаної у попередньому розділі, можна побудувати багатовимірну $VARMA(p,q)$ -модель

$$A(L)\bar{y}(t) = B(L)\bar{\varepsilon}(t), \quad (2.23)$$

де $\bar{y}(t)$ — строго стаціонарний та ергодичний процес, що є вектором уніваріантних часових рядів; $\bar{\varepsilon}(t)$ — процес, що складається з уніваріантних часових рядів, має спільну дисперсію та кінцевий четвертий момент у всіх часових точках та всіх своїх елементів; A та B — послідовності матриць коефіцієнтів авторегресійної частини та ковзного середнього.

Це рівняння можна представити у матричному вигляді:

$$\bar{y}(t) = \sum_{i=1}^p A_i \bar{y}(t - iT) + \sum_{i=1}^q B_i \bar{\varepsilon}(t - iT) + \bar{\varepsilon}(t). \quad (2.24)$$

Для того, аби це рівняння мало вирішення достатньо, аби прогнозовані параметри були ендогенними та причинними по Грейнджею від параметрів моделі.

Детальний огляд методики визначення параметрів та прогнозування VARMA-моделей наведено у [35].

2.3 Висновки до розділу

У даному розділі було розглянуто існуючі математичні моделі для прогнозування ефективності застосування замісної терапії на захворюваність на ВІЛ серед СІН: модель Заріка-Бренде-Барнетта, модель Полака-Хаймера, авторегресійні ARIMA- та VARMA-предиктори на основі часових рядів. Дані моделі враховують найголовніші соціально-економічні показники та є легкими для реалізації обчислень на основі існуючих статистичних даних.

В якості моделі для проведення обчислень було обрано модель Заріка-Бренде-Барнетта, модифіковану для врахування особливостей наявних статистичних даних, що дозволяє отримати не тільки показники ефективності застосування замісної терапії, але й інші бажані параметри, та авторегресійні предиктивні моделі. Такий вибір продиктований в першу чергу структурою наявних відкритих даних та складністю обчислювального експерименту.

3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЧИСЕЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

3.1 Статистичний аналіз наявних епідеміологічних даних

Модифікацію обраної моделі було проведено з використанням статистичних даних з різних регіонів України (рис. 3.1), що знаходяться у відкритому доступі [36], за показниками:

- захворюваності та поширеності ВІЛ-інфекції в Україні;
- частки СН серед ВІЛ-інфікованих осіб;
- частки СН, що отримують ЗПТ;
- кількості ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на вірусні гепатити В і С та туберкульоз серед них.

Дана статистика представляє собою квазі-стаціонарні часові ряди, що може бути легко перевірено безпосередньо за критеріями стаціонарності, та відповідає вимогам ендогенності у сенсі причинності за Грейндджером.

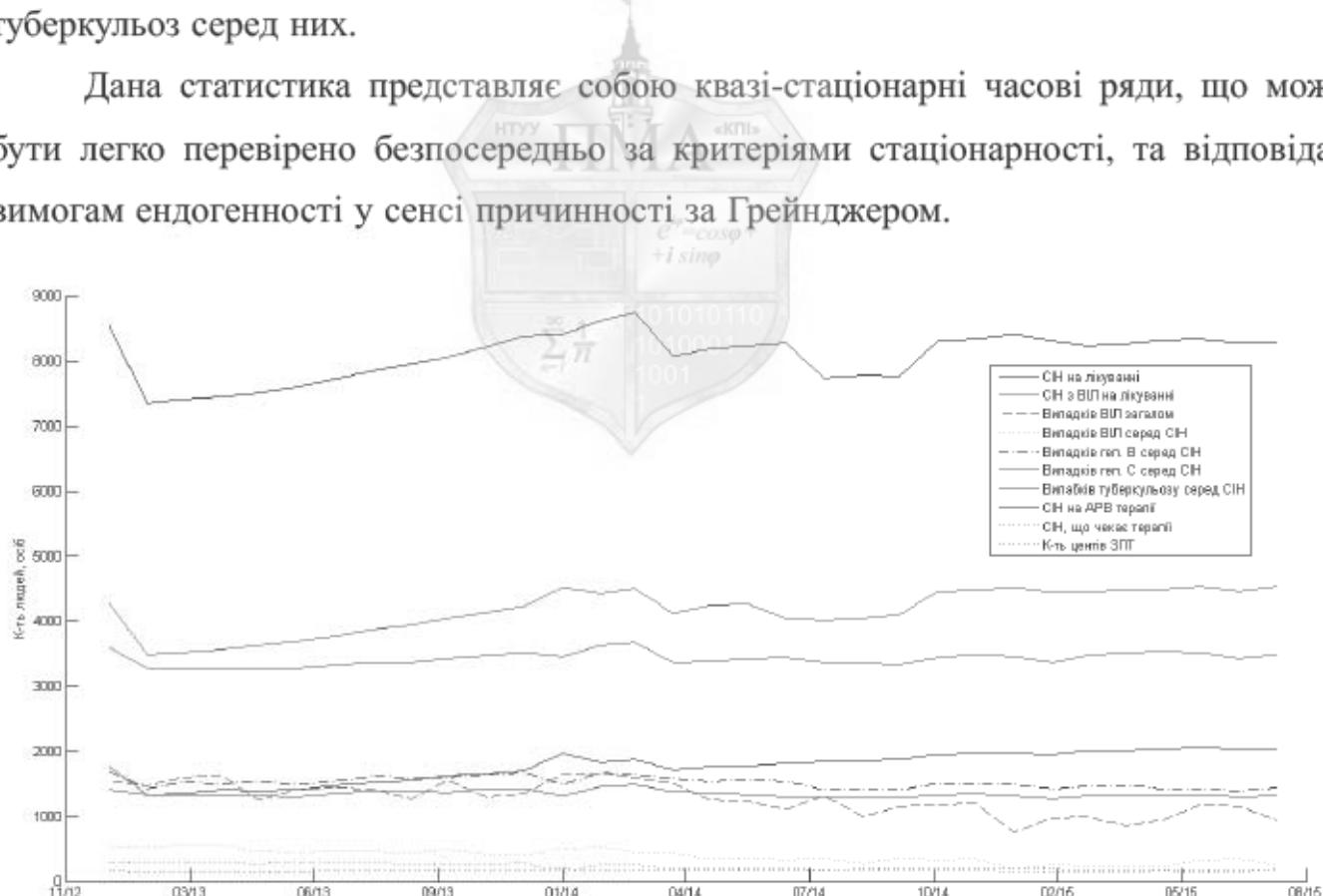


Рисунок 3.1 – Вихідні статистичні дані

3.2 Модифікована модель Заріка-Бренде-Барнетта

Перш за все перед проведенням безпосередньо розрахунків необхідно привести одну з моделей поширення ВІЛ-інфекції до вигляду, що відповідає існуючим даним. Для цього було запропоновано модифікацію [37, 38], в якій приріст ВІЛ-інфікованих виражається деякими лінійними функціями f_1 та f_2 , що залежать від кількості вже інфікованих осіб та кількості СНІ, що отримують ЗПТ 3.2.

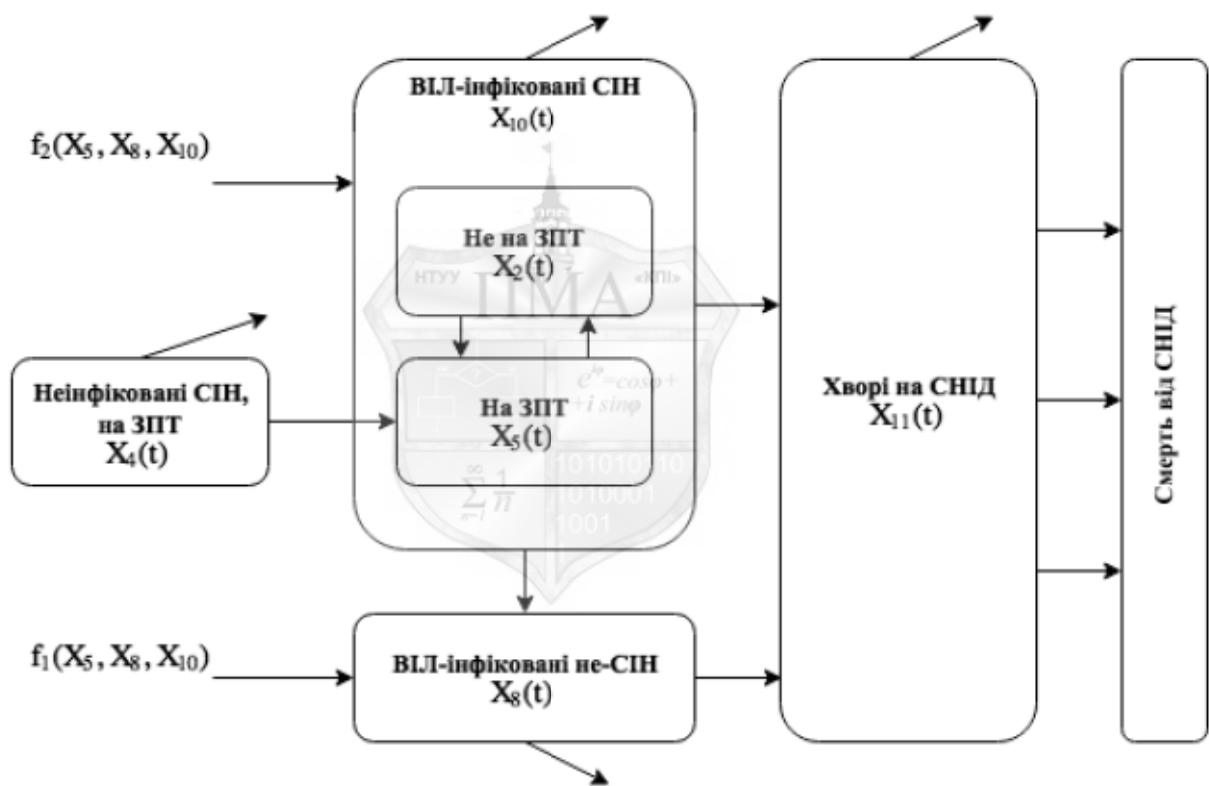


Рисунок 3.2 – Схема модифікованої моделі Заріка-Бренде-Барнетта

Математично дана модель описується системою диференційних рівнянь

вигляду:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt}(t) = f_2(X_5, X_8, X_{10}) + \Phi_{52}(t)X_5(t) - X_2(t)\Phi_{25}(t) \\ \frac{dX_4}{dt}(t) = -X_4(t)(\Phi_{45}(t) + \delta_4 + \mu_4), \\ \frac{dX_5}{dt}(t) = \Phi_{25}(t)X_2(t) - X_5(t)\Phi_{52}(t) + \Phi_{45}(t)X_4(t), \\ \frac{dX_8}{dt}(t) = f_1(X_5, X_8, X_{10}) + \Phi_{108}(t)X_{10}(t) - X_8(t)(\Phi_{811}(t) + \theta_8 + \delta_8 + \mu_8), \\ \frac{dX_{10}}{dt}(t) = \frac{dX_2}{dt} + \frac{dX_5}{dt} = f_2(X_5, X_8, X_{10}) + \Phi_{410}(t)X_4(t) - \\ \quad - X_{10}(t)(\Phi_{108}(t) + \Phi_{1011}(t) + \delta_1 + \mu_1), \\ \frac{dX_{11}}{dt}(t) = \Phi_{811}(t)X_8(t) + \Phi_{10}X_{10}(t) - X_6(t)(\delta_6 + \mu_6 + \alpha_6) \end{array} \right. \quad (3.1)$$

де $X_{10} = X_5 + X_8$, а решта позначень відповідають позначенням з розділу 2.

Така модель містить з одного боку усі теоретично необхідні дані для проведення обчислення, а з іншого — відповідає наявним обмеженим статистичним даним щодо України. Варто відзначити, що в даній моделі випадки рецидивів наркозалежності серед ВІЛ-позитивних розглядаються як випадки нового захворювання, в силу анонімності та/або неповноти даних анамнезу більшості пацієнтів. Також, кількість неефікованих СН на ЗПТ виражається лише певним початковим значенням, що моде лише спадати: таке обмеження дозволило виключити необхідність використовувати популяційні дані по Україні загалом, і було продиктоване в першу чергу високою захворюваністю на ВІЛ серед учасників програм ЗПТ.

3.3 Моделювання захворюваності на ВІЛ-інфекцію

Ідентифікація проводилася на статистичних даних за період одного року, з подальшим прогнозування на 20 місяців та крос-валідацією за існуючою статистикою.

При ідентифікації методом Монте-Карло, що дозволяє уникнути проблем із потраплянням розв'язку у локальні мініуми, які типово виникають при мінімізації складних нелінійних функцій багатьох змінних, результати, на жаль, мають значну похибку (максимальна абсолютна похибка — 394 особи, відносна — 28 %), що не дозволяє використовувати його для подальшого аналізу ефективності замісної терапії в Україні.

Такий підхід дозволяє лише визначити загальну тенденцію зміни поширеності ВІЛ-інфекції при відповідній зміні кількості закладів, що надають ЗПТ. Одним із можливих шляхів удосконалення такої моделі може бути підбір нелінійної форми функцій f_1 та f_2 . Однак не зовсім ясно, якої конкретно форми мають набувати ці функції, тому від моделювання методом Монте-Карло було вирішено відмовитися.

Іншим підходом було моделювання з використанням часових рядів, а саме ARIMA-предиктор. При цьому використовувалися методи квадратичного програмування, що дозволило значно прискорити обчислення у порівнянні із попереднім методом, який вимагав безпосереднього обчислення систем диференційних рівнянь.

Використання авторегресійних моделей дозволило значно пришвидшити розрахунки та збільшити їх точність (середня абсолютна похибка — 100 осіб, відносна — 15 %). Правильний підбір параметрів часової затримки та білого шуму дозволили максимально точно відобразити складну природу взаємозв'язків різних груп та їх взаємний вплив в часі (3.3).

Було встановлено, що для моделювання поширення ВІЛ-інфекції серед СІН на ЗПТ найкраще пристосована модель $ARIMA(4,1,1)$, для моделювання поширення ВІЛ-інфекції в загальній популяції — $ARIMA(4,2,2)$. Самі параметри моделей наведено у додатку 3.6. Як видно з вищезгаданого графіка, моделювання для

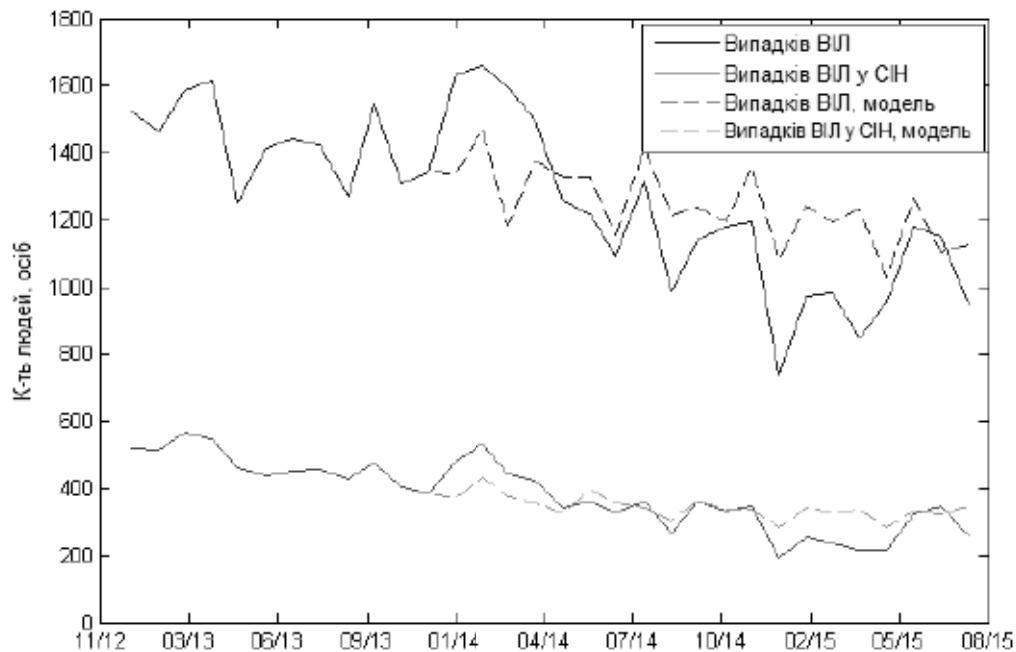
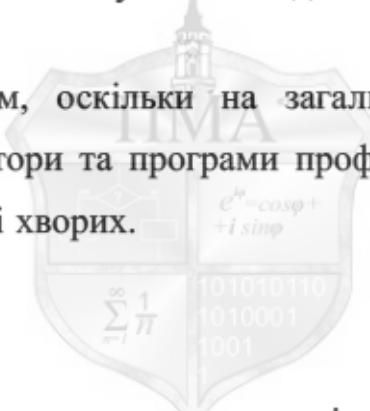


Рисунок 3.3 – Результати моделювання, ARIMA

популяції СІН є точнішим, оскільки на загальну популяцію ВІЛ-інфікованих впливають також інші фактори та програми профілактики ВІЛ, що й є причиною швидшого падіння кількості хворих.



3.4 Спільне моделювання захворюваності на гепатит С, туберкульоз та ВІЛ-інфекцію серед СІН

Після того як було встановлено можливість моделювання окремих часових рядів на основі наявної статистики, було вирішено використати цей же метод для моделювання спільної захворюваності на гепатит С, туберкульоз та ВІЛ-інфекцію серед СІН та їх взаємозв'язку. Багатофакторний аналіз полягав у модифікації одного чи кількох параметрів захворюваності (тобто кількості хворих на вірусні гепатити В та С, туберкульоз, ВІЛ, кількість наявних центрів лікування) та розгляді можливих наслідків у впливі на поширення ВІЛ-інфекції серед СІН та загальної популяції.

Для моделювання використовувався $VARMA(2,1)$ -предиктор, параметри

якого наведено у додатку 3.6. Результати моделювання (рис. 3.4) показали, що найбільший вплив на поширення ВІЛ-інфекції спричиняє козахворювання на вірусний гепатит С. Менший вплив має також кількість козахворювань на туберкульоз, що нехарактерно для країн Європи однак є суттєвою проблемою в Україні. Середня похибка розрахунків знаходиться в рамках похибки попереднього методу, однак накопичується з часом швидше. Вибір функції «білого шуму» $\bar{\varepsilon}(t)$ практично не впливає на результати прогнозування.

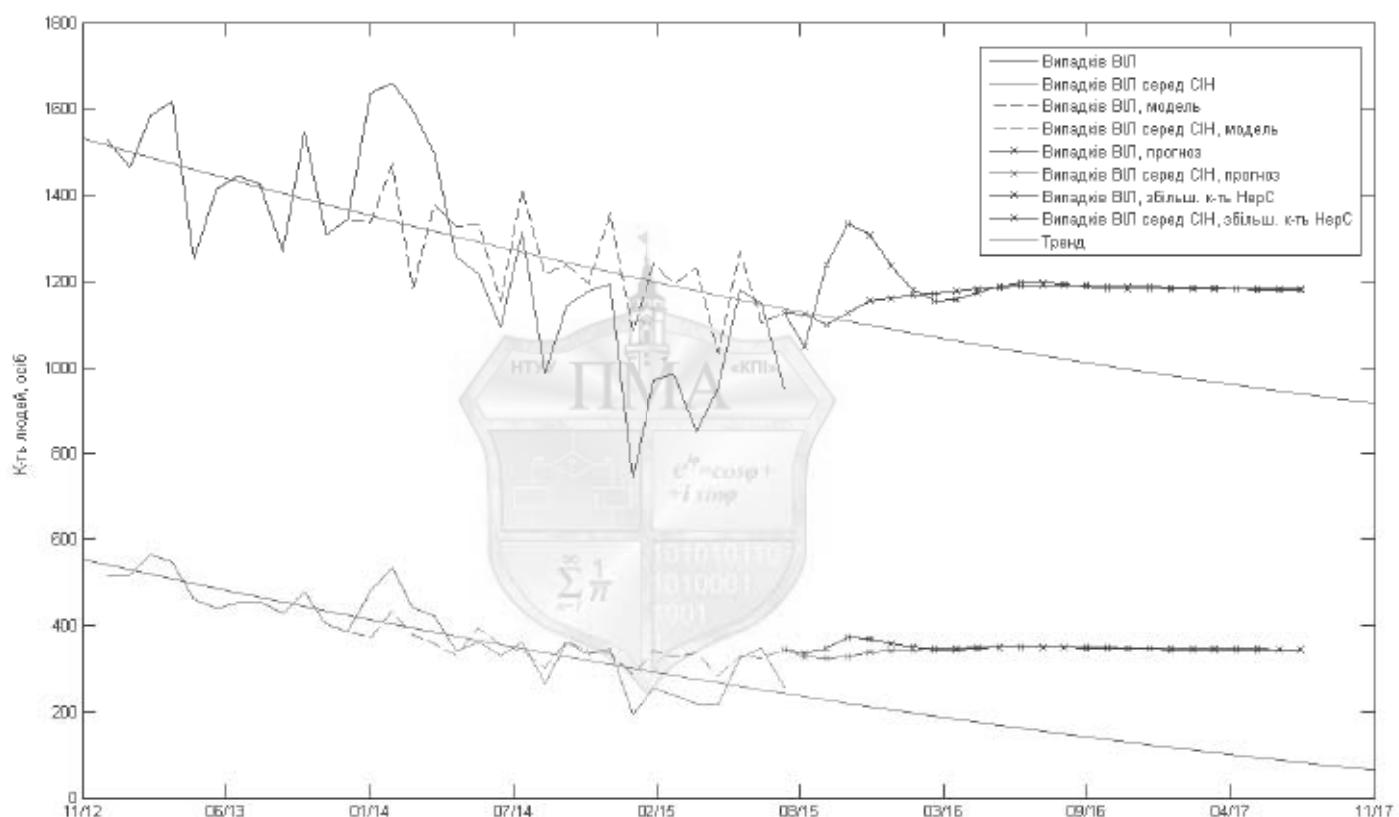


Рисунок 3.4 – Результати моделювання, VARM, однофакторний аналіз

Аналогічні показники дає і багатофакторне моделювання з використанням даної моделі (рис. 3.5).

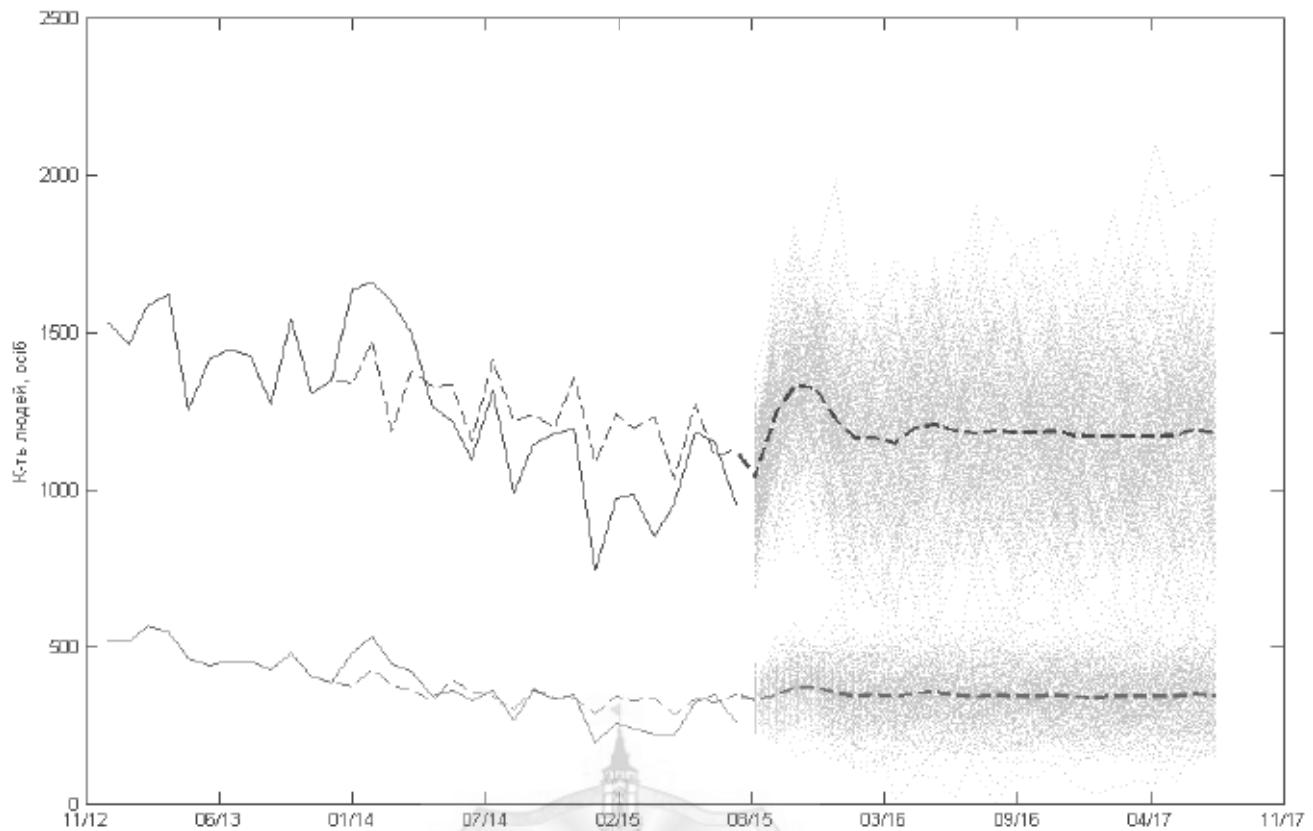


Рисунок 3.5 – Результати моделювання, *VARM A*, багатофакторний аналіз

3.5 Дослідження еластичності складових моделі ЗПТ

Для встановлення економічної ефективності ЗПТ важливу роль також має вплив кількості закладів, що її надають, та їх доступності на кількість випадків інфікування ВІЛ серед СІН. Тому, з використанням попереднього методу було проведено моделювання залежності кількості ВІЛ-інфікованих від кількості закладів надання ЗПТ (рис. 3.6).

Результати моделювання вказують, що існує залежність між кількістю ВІЛ-інфікованих та кількістю центрів надання ЗПТ, причому існує деяка оптимальна кількість таких закладів, після перевищення якої відкриття нових центрів не впливатиме на популяцію ВІЛ-інфікованих. Це оптимальне значення коливається в залежності від кількості зареєстрованих СІН, і станом на кінець 2015 року становить 200-205 закладів.

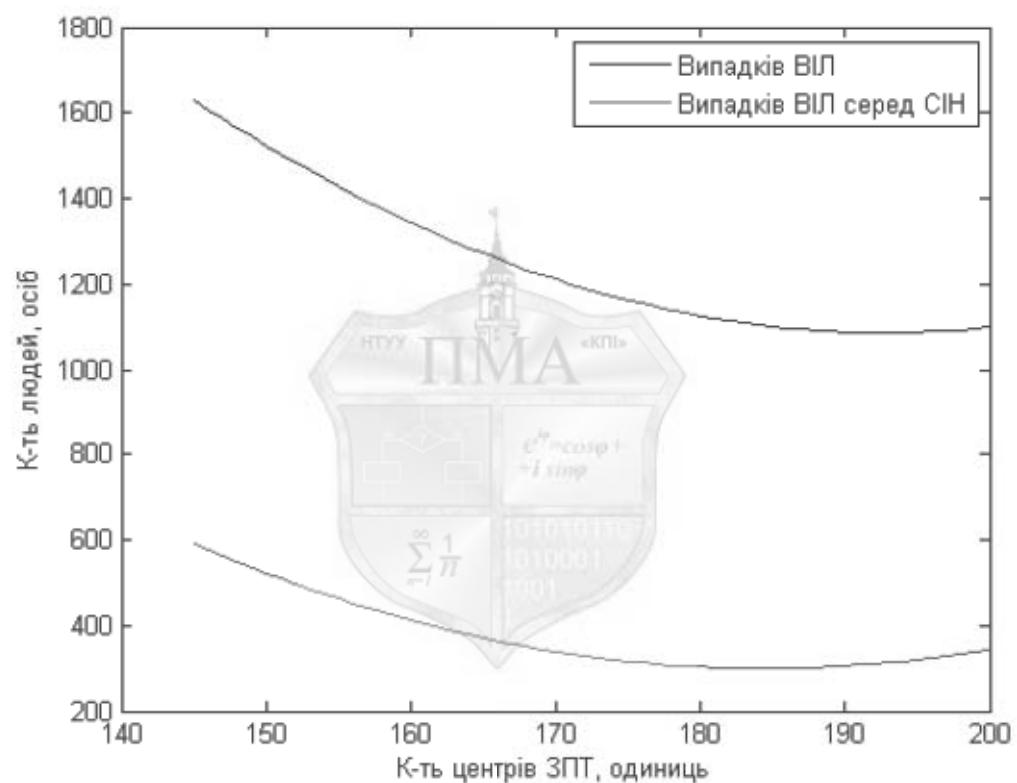


Рисунок 3.6 – Результати моделювання, залежність кількості інфікованих від кількості закладів ЗПТ

3.6 Висновки до розділу

У даному розділі було наведено результати проведеного дослідження та чисельних експериментів. Було наведено розроблену математичну модель поширення ВІЛ-інфекції, засновану на моделі Заріка-Бренде-Барнетта та адаптовану до наявних в Україні статистичних даних. З використанням розробленої моделі проведено чисельні експерименти, з метою виявити її адекватність та найоптимальнішу методику розрахунків.

У результаті чисельних експериментів було встановлено, що метод Монте-Карло для визначення параметрів моделі не підходить, оскільки дає високу похибку та вимагає надзвичайно велику кількість часових та обчислювальних ресурсів. Тому, було прийнято рішення про використання методу авторегресії з інтегрованим ковзним середнім та його багатовимірного аналогу для дослідження статистичних даних. Було встановлено, що найкраще підходять для вирішення поставленої задачі наступні методи:

- $ARIMA(4,1,1)$ – для моделювання поширення ВІЛ-інфекції серед СІН;
- $ARIMA(4,2,2)$ – для моделювання поширення ВІЛ-інфекції серед загальної популяції;
- $VARMA(2,1)$ – для багатофакторного моделювання.

Використання авторегресійних предикторів дозволило спростити обчислення та досягти необхідної точності.

В результаті проведених експериментів було встановлено, що кількість випадків захворювання на ВІЛ-інфекцію залежить від кількості випадків захворювання на вірусний гепатит С та, в меншій мірі, від кількості випадків захворювання на туберкульоз. Кількість закладів ЗПТ впливає на зменшення кількості ВІЛ-інфікованих та має деяке оптимальне значення, залежне від кількості СІН.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано такі нові теоретичні та практичні результати:

а) виконано аналіз та проведено систематизацію математичних моделей поширення ВІЛ-інфекції та методів моделювання епідеміологічної картини ВІЛ-інфекції. Встановлено, що існуючі моделі поширення ВІЛ-інфекції не підходять для використання разом з наявними в Україні статистичними даними. Наведені висновки підтверджують огляд публікацій щодо моделювання ВІЛ-інфекції в Україні;

б) запропоновано математичну модель поширення ВІЛ-інфекції, що враховує особливості наявних статистичних даних. В якості прототипа такої моделі було використано модель Заріка-Бренде-Барнетта, що добре показала себе у дослідженнях профілактики ВІЛ-інфекції;

в) досліджено методи ідентифікації та проведення обчислень з використанням запропонованої моделі з метою визначення оптимального. Показано, що метод Монте-Карло погано підходить для цієї мети та використано методи аналізу часових рядів. Запропоновано використовувати метод $ARIMA(4,1,1)$ для моделювання популяції СІН, $ARIMA(4,2,2)$ для моделювання загальної популяції та $VARMA(2,1)$ для багатофакторного моделювання;

г) адекватність запропонованої моделі та методу проілюстровано за допомогою чисельного експерименту на основі реальних даних захворюваності на ВІЛ-інфекцію та відвідування закладів ЗПТ в Україні. Встановлено, що похибка обраного методу становить близько 15 %, що на практиці є прийнятним результатом;

д) встановлено, що кількість випадків ВІЛ-інфекції корелює з козахворюваністю на вірусний гепатит С та, в меншій мірі, туберкульоз. Показано, що збільшення кількості закладів ЗПТ до певного порогового значення дозволяє зменшувати захворюваність на ВІЛ-інфекцію, а після того є неефективним. Встановлено, що для України на кінець 2015 року це значення становить 200-205 закладів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Замісна терапія: аналітичний огляд / За ред. С. Дворяка та Т. Дешко // МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні». — К. : МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2005. — 20 с.
2. С.І. Доан, С.М. Антоняк, О.П. Музика. Проблема поєднаної інфекції, детермінованої вірусами імунодефіциту людини та гепатиту С в Україні / Доан С.І., Антоняк С.М., Музика О.П. // Профілактична медицина. — ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України». — К., 2011. — №3 (15). — С. 33-35.
3. World Health Organisation, Factsheet No 164, July 2016 [Електронний ресурс]. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (дані переглянуто 05.06.2016). — Назва з екрану.
4. Ghys P.D. Measuring trends in prevalence and incidence of HIV infection in countries with generalised epidemic / P. D. Ghys, E. Kufa, M. V. George // Sex. Transmitt. Infec. — 2006. — 82, Supply. — P. 52–56.
5. S. J. M. Hahne. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening / Hahne S. J. M., Veldhuijzen I. K., Wiessing L. [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2013. — 13:181 [Electronic resource]. — Web access: <http://www.biomedcentral.com/1471\T2A\textendash2334/13/181> (last accessed 05.06.2016)
6. Сергеєва Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду : дис. ... доктора мед. наук : 14.02.02. / Т. А. Сергеєва. — К., 2008. — 331 с.
7. Сергеєва Т.А. Взаємозв'язок між поширеністю ВІЛ-інфекції, парентеральних вірусних гепатитів та наркоманії / Т. А. Сергеєва, Ю. В. Круглов, В. Р. Шагінян, О. М. Рубан, Н. С. Бугаєнко // Профілактична медицина. — К., 2014. — №1-2 (22). — С. 41-49.
8. Довідник-практикум щодо проведення в Україні замісної підтримувальної терапії з використанням метадону та бупренорфіну [Текст] / Упр. ООН з наркотиків

та злочинності [та ін.] ; [упоряд. та авт. комент. Ященко В. А.]. — К. : К.I.C, 2015. — 69 с.

9. Лікування опіоїдної залежності агоністами опіоїдів: Навч.-метод. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів — слухачів закл. післядиплом. освіти / Дворяк С. В. та ін. — К. : К.I.C., 2012. — 286 с.: іл., табл.

10. Поддерживающая терапия агонистами опиоидов: Методическое пособие. — К. : УИИПОЗ, 2010. — 172 с.

11. Питання сучасної наркополітики України: права людини та доступ до лікування / Одеська правозахисна група «Верітас». — Харків : Права людини, 2011. — 94 с.

12. Mathematical and Statistical Approaches in AIDS Epidemiology / [ed. C. Castillo-Chavez et al.]. — Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2013. — 405 p. — (Lecture Notes in Biomathematics, vol. 83).

13. Montaner J. S. G. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic / J. S. G. Montaner, R. Hogg, E. Wood, T. Kerr, M. Tyndall et al. // Lancet. — 2006. — №368 — Pp. 531–536.

14. De Cock K. M. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? / K. M. De Cock, C.F. Gilks, Y.-R. Lo, T. Guerma // Lancet. — 2009. — №373. — Pp. 7–9.

15. Granich R. Antiretroviral therapy in prevention of HIV and TB: update on current research efforts / R. Granich, S. Gupta, A. Suthar, C. Smyth, Hoos D. et al. // Curr HIV Res. — 2011. — №9. — Pp. 446–469.

16. Eaton J. W. HIV Treatment as Prevention: Systematic Comparison of Mathematical Models of the Potential Impact of Antiretroviral Therapy on HIV Incidence in South Africa [Electronic resource] / J. W. Eaton, L. F. Johnson, J. A. Salomon, T. Barnighausen, E. Bendavid, A. Bershteyn, D. E. Bloom, V. Cambiano, C. Fraser, J. A. C. Hontelez, S. Humair, D. J. Klein, E. F. Long, T. B. Hallett // PLOS Medicine. — July, 2012. — Volume 9, issue 7. — Web access: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001245> (last accessed 05.06.2016)

17. Pollack H.A., Heimer R. The impact and cost-effectiveness of methadone maintenance treatment in preventing HIV and hepatitis C / H.A. Pollack, R. Heimer: L. Wiessing (Ed.) Impact and costs of hepatitis C in injecting drug users in the European

Union. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon. — 2004. — pp. 345–370.

18. Zaric G. Modeling the cost and effects of maintenance treatment for opiate addiction. / Gregory S. Zaric: Operations Research and Health Care / University of Ontario, Ontario. — 2005. — pp. 333–361.

19. Zaric G. et al. Methadone Maintenance and HIV Prevention: A Cost-Effectiveness Analysis / Gregory S. Zaric, Margaret L. Brandeau and Paul G. Barnett: Management Science. — Vol. 46, No. 8 (Aug., 2000). — pp. 1013-1031.

20. Bach Xuan Tran. Cost-effectiveness of integrating methadone maintenance and antiretroviral treatment for HIV-positive drug users in Vietnam's injection-driven HIV epidemics / Bach Xuan Tran et al. // Drug and Alcohol Dependence. — Elsevier, 2012. — Vol. 125. — Pp. 260-266.

21. Mirahmadizadeh A. Cost-effectiveness of methadone maintenance treatment in prevention of HIV among drug users in Shiraz, South of Iran / Ali Keshtkaran, Alireza Mirahmadizadeh, Alireza Heidari, Mehdi Javanbakht // Iran Red Cres Med J. — 2014. — Vol. 16(1). — [Electronic resource]. — Web access: <http://dx.doi.org/10.5812/ircmj.7801> (last accessed 05.06.2016).

22. David M. Monte Carlo simulation of the cost-effectiveness of sample size maintenance programs revealed the need to consider substitution sampling / Michael David, Mark Bensink, Hideki Higashi, Maria Donald, Rosa Alati, Robert Ware // Jour. Clinical Epid. — Elsevier, 2012. — Vol. 65. — Pp. 1200-1211.

23. Tolentino S. L. Effective and efficient algorithms for simulating sexually transmitted diseases : PhD (Doctor of Philosophy) thesis / Sean Lucio Tolentino. — University of Iowa, 2014. — 171 p.

24. Del Fava E. Statistical methods for modeling of drug-related and close-contact infections : Doctoraatsproefschrift / Emanuele Del Fava. — Maastricht, 2012. — 207 p.

25. Герасименко Т. В. Особливості епідемічного процесу ВІЛ-інфекції у Північно-Західному Причорномор'ї : дис. ... кандидата мед. наук : 14.02.02 / Герасименко Тетяна Вікторівна. — К., 2004. — 138 с.

26. Особливості захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних вікових групах населення Одеської області / О.В. Постнов, Т.В. Герасименко, С.В. Поздняков та

ін. // Інфекц. хвороби. — К., 2012. — №1. — С. 52-59

27. Выявление случаев недавнего инфицирования ВИЧ среди жителей Одесского региона / Л.Г. Засыпка, Л.С. Котлик, Р.Н. Малюта [и др.] — С. 26-28.

28. Аналітичний звіт за результатами біоповедінкового дослідження «Моніторинг поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед українських трудових мігрантів як компонент епіднагляду за ВІЛ другого покоління» / Л.М. Амджадін, О.А. Малиновська, І.С. Миронюк [та ін.]. — К. : МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2012. — 112 с.

29. Потокій Н. Й. Епідеміологічна значимість шляхів передачі ВІЛ в регіоні з низьким поширенням ВІЛ-інфекції (на прикладі Закарпатської області) та вдосконалення профілактичних заходів : дис. ... кандидата мед. наук : 14.02.02 / Потокій Наталія Йосипівна. — К., 2014. — 157 с.

30. Бугаєко Н. С. Характеристика епідеміологічного процесу ВІЛ-інфекції в мегаполісі та вдосконалення протиепідемічних і профілактичних заходів (на прикладі м. Києва) : дис. ... кандидата мед. наук : 14.02.02 / Бугаєко Наталія Станіславівна. — К., 2015. — 203 с.

31. Вьюн и др. Об одном подходе к прогнозированию эпидемиологической обстановки по гриппу-ОРВИ с использованием временных рядов / В.И. Вьюн, Т.К. Еременко, Г.Е. Кузьменко, Ю.А. Михненко. — Математичні машини і системи, №2. — 2011. — С. 131-136.

32. E.O. Nsoesie et al. Forecasting Peaks of Seasonal Influenza Epidemics / Nsoesie E.O., Marathe M., Brownstein J.S. // PLOS Currents Outbreaks. Edition 1. — Jun 21, 2013. — 18 р.

33. Бокс Дж. Анализ временных рядов. Прогноз и управление / Дж. Бокс, Г. Дженкинс. — М. : Мир, 1974. — Т. 1. — 406 с.; М. : Мир, 1974. — Т. 2. — 194 с.

34. Льюинг Л. Идентификация систем. Теория пользователя / Льюинг Л. — М. : Наука, 1991. — 432 с.

35. Dufour J.-M. Practical methods for modelling weak VARMA processes: identification, estimation and specification with a macroeconomic application [Electronic resource] / Jean-Marie Dufour, Denis Pelletier. — 2014. — 48 pp. — (Preprint). — Web access: http://hayek.diw.de/documents/dokumentenarchiv/17/diw_01.c.464919.de/dufour_

pelletier_2013_weakvarma_2014_05_12_berlin.pdf (last accessed 05.06.2016).

36. Міжнародний благодійний фонд «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — [К. : Міжнародний благодійний фонд «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні】. — Режим доступу:<http://www.aidsalliance.org.ua/> (дані переглянуто 02.10.2015). — Назва з екрану.

37. Копичко С. М., Соловйов С. О., Борисенко П. Б. Формалізований підхід до прогнозування ефективності застосування замісної підтримуючої терапії в Україні // Прикладна математика та комп’юting. ПМК, 2016 : воська наук. конф. магістрантів та аспірантів, Київ, 20-22 квіт. 2016 р. : зб. тез доп. / [редкол.: Дичка І. А. та ін.]. — К. : Просвіта, 2016. — (Препринт).

38. Соловйов С. О., Копичко С. М., Борисенко П. Б. Аналіз різних сценаріїв реалізації стратегії замісної підтримуючої терапії в Україні // Інтелектуальний аналіз інформації. IAI, 2016 : міжнародна наукова конференція ім. Т. А. Таран, Київ, 16-20 трав. 2016 р. : зб. тез доп. / [редкол.: Дичка І. А. та ін.]. — К. : Просвіта, 2016. — (Препринт).