

Pakankamos prevencijos lygiai epidemijos plitimo modelyje

V. Tiešis (MII)

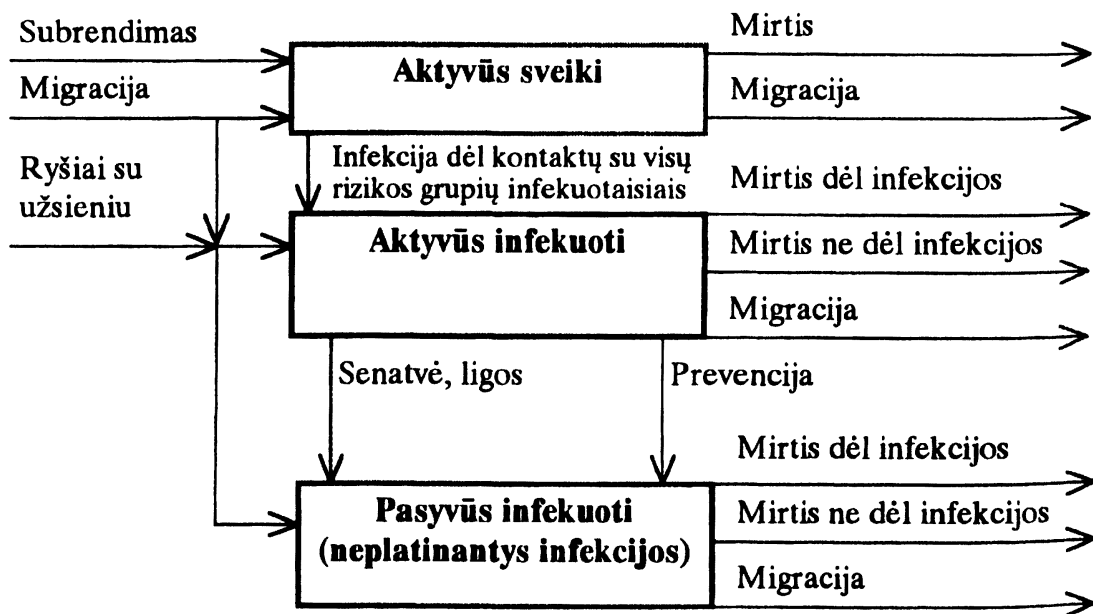
Straipsnyje nagrinėjamas kontaktiniu būdu (pvz. lytiniu ar per kraują) platinamos epidemijos plitimo modelis. Taip pat modeliuojamas įvairių prevencijos būdų poveikis į plitimą ir ieškoma tokių prevencijos parametrų, prie kurių epidemijos plitimas mažėja. Tokių parametrų aibė nusako siektinus prevencijos lygmenis sveikatos apsaugos politikoje.

Literatūroje, pvz. [1, 2, 3], plačiai nagrinėjami lytiniu keliu platinamų infekcijų plitimo modeliai. Gana tiksliai procesą galima nusakyti netiesinėmis diferencialinėmis lygtimis, aprašančiomis dinamiką tikimybių p_{xy} , su kuriomis sveikų ir infekuotų individų skaičiai įgyja atitinkamai x ir y reikšmes [4]. Deja, bent kiek didesnėms rizikos grupėms gauname labai didelę lygčių sistemą, kurios nepajėgia spręsti net galingi daugiaprocesiniai kompiuteriai. Laimei, kaip parodė tyrimai [4], didesnėms nei 200–300 asmenų rizikos grupėms dydžių x ir y vidurkių dinamiką gana tiksliai aprašo netiesinės diferencialinės lygtys, operuojančios vidutiniais pokyčiais. Pastebėsime, kad grupių dydis paprastai skaičiuojamas tūkstančiais. Vieną tokių modelių modifikaciją, aprašančią vidurkių dinamiką, autorius kartu su bendradarbiais nagrinėjo ankstesniuose darbuose [5, 6, 7, 8]. Čia praplėsime modelį, įvesdami įvairesnių prevencijos būdų modelius.

Sudarydami infekcijos plitimo modelį, visus infekcijos rizikos veikiamus asmenis apjungsime į kelias rizikos grupes, turinčias daugmaž homogeniškus mus dominančius parametrus (demografinius, socialinius, prevencijos, kontaktų dažnumo ir pobūdžio). Lytiškai plintančios infekcijos atveju tokiomis grupėmis būtų homo/biseksualių vyrų, palaidų heteroseksualių vyrų ir moterų bei intraveninių narkomanų grupės dar skaidomos pagal kontaktų dažnumą, infekuotumą ir ligos stadiją. Paprasčiausias rizikos grupės skaidymas būtų į aktyvius sveikus, aktyvius (dalyvaujančius infekcijos platinime) bei pasyviuos infekuotus. Asmenų judėjimą vienoje grupėje galima pavaizduoti schema (ž. schemą Nr. 1).

Šis modelis gana grubus, kadangi nėra skaidymo pagal ligos stadijas, nuo kurių priklauso kai kurie parametrai. Iš kitos pusės, paprastai trūksta duomenų, ypač Lietuvoje, įgalinančių įvertinti visų parametrų reikšmes ir tokiam modeliui. Todėl vidutinių parametrų reikšmių naudojimas visoms ligos stadijoms dažnai yra pateisinamas ir tolesnis modelio struktūros tikslinimas paprastai neatsiperka dėl didėjančių parametrų įvertinimo paklaidų. Padarę prielaidas, kad

- partneris kontaktui grupėje pasirenkamas atsitiktinai,



Schema Nr. 1.

- užkrėtimo per kontaktą tikimybė p pakankamai maža ir partneriai pakankamai dažnai keičiami, kad vieno infekuoto užkrėstų per laikotarpį Δt skaičiaus vidurkį galima aproksimuoti reiškiniu $Ppb\Delta t$, kur P yra tikimybė sutikti sveiką partnerį, o b yra kontaktų skaičius per laiko vienetą,

kiekvienos i -tos grupės sveikų, aktyvių ir pasyvių infekuotų asmenų skaičiaus vidurkių (atitinkamai x_i , y_i , z_i) dinamiką galime aprašyti šia netiesinių diferencialinių lygčių sistema:

$$\frac{dx_i}{dt} = u_i^x - (\mu^i + \mu_2^i)x_i - \frac{x_i}{x_i + y_i} \sum_{j=1}^n b_{ij} p_{ij} y_j, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt} = & u_i^y + \frac{x_i}{x_i + y_i} \sum_{j=1}^n b_{ij} p_{ij} y_j \\ & - (\mu^i + \mu_1 + \mu_2^i + v \cdot k_i + \zeta \cdot k_a) y_i - v \cdot G_i, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dz_i}{dt} = & u_i^z + (v \cdot k_i + \mu_2^i + \zeta \cdot k_a) y_i \\ & - (\mu^i + \mu_1) z_i + v \cdot G_i, \quad i = 1, 2, \dots, n, \end{aligned} \quad (3)$$

čia

n yra rizikos grupių skaičius;

$P_i = \frac{x_i}{x_i + y_i}$ yra tikimybė sutikti sveiką partnerį i -toje grupėje;

u_i^x , u_i^y ir u_i^z yra atitinkamai sveikų, aktyvių infekuotų ir pasyvių infekuotų asmenų atvykstančių į grupę i per laiko vienetą, skaičiai;

μ^i ir μ_1 yra mirtingumo greičiai atitinkamai natūralus (ne nuo tiriamos infekcijos) ir nuo jos;

μ_2^i yra greitis, kuriuo asmenys tampa neaktyvūs dėl kitų priežasčių nei mirtis (senatvė, ligotumas ir pan);

k_i yra visuotinių infekcijos testavimų (pvz. kraujo tyrimų) skaičius per laiko vienetą grupėje i ;

v yra proporcija asmenų, praktiškai nutraukiančių infekcijos platinimą, kai sužino, jog jie yra infekuoti (pastebėsime, kad, jei mus domina ne aktyvių infekuotų skaičiaus prognozė, o tik infekcijos stabdymo sąlygos, tai $(1 - v)$ galime interpretuoti ir kaip asmens kontaktų sumažėjimo koeficientą);

k_a yra perėjimo į sunkią ligos būklę (pvz. AIDS) greitis;

ζ yra proporcija asmenų, praktiškai nutraukiančių infekcijos platinimą, kai susserga sunkia ligos stadija;

b_{ij} yra vidutinis j -tosios grupės asmens kontaktų su i -tosios grupės asmeniu skaičius per laiko vienetą;

p_{ij} yra tikimybė užsikrėsti kontaktuojant j -tos grupės infekuotam asmeniui su i -tos grupės sveiku asmeniu vieno kontakto metu;

G_i yra žinomų infekuotų asmenų užkrėstų partnerių skaičius i -toje grupėje, išaiškintų per laiko vienetą.

Kontaktų balansas turi būti išlaikytas: $N_j \cdot b_{ij} = N_i \cdot b_{ji}$, čia $N_j = x_j + y_j$. Tai reiškia kad bendru atveju b_{ij} nelygu b_{ji} . Sistemos (1)–(3) parametrus galima apskaičiuoti iš demografinių, sociologinių bei medicininių duomenų. Plačiausiai autorius tai pateikė darbe [8]. Čia panagrinėsime parametrus apibūdinančius prevenciją.

Paskaičiuosim su koku intensyvumu G_i išaiškinami infekuoti partneriai. Tarsim, kad infekcijos plitimas vyksta žymiai lėčiau už partnerių paiešką, todėl ignoruosime vėlavimą tarp pranešimo apie partnerį ir jo suradimo. Sakykim, kad kiekvienas išaiškintasis j -toje grupėje praneša E_j dalį savo partnerių. Žymėsime: B_{ij} yra vidutinis j -tos grupės asmens partnerių iš i -tos grupės skaičius per laiko vienetą, D_j yra infekuotų išaiškinimo dėl visų priežasčių intensyvumas. Per laikotarpį Δt j -toje grupėje išaiškinama $y_j D_j \Delta t$ užkrėstų asmenų. Jie per neišaiškinto sirgimo laikotarpį $1/D_j$ kiekvienas turėjo po B_{ij}/D_j partnerių i -toje grupėje. Taigi visi kartu pranešė apie $E_j B_{ij} y_j \Delta t$ partnerių šioje grupėje. Iš jų j -tos grupės „skundikai” apytiksliai užkrėtė $\frac{x_i b_{ij}}{(x_i + y_i) B_{ij}} p_{ij}$ dalį. Dar tarp „apskustųjų” gali būti kitų asmenų užkrėstų, ir ši dalis proporcinga bendrai grupės užkrėstųjų proporcijai $\frac{y_i}{x_i + y_i}$. Tirdami būtinas infekcijos stabilizacijos sąlygas, pastarąją dalį atmesime, tuo sumažindami G_i ir sustiprindami stabilizacijos sąlygas. Pastebėsime, kad ši atmesta dalis yra maža, nes infekcijos plitimo pradžioje $y_i \ll x_i$, be to, šioje dalyje gali būti persidengimų tarp atskirų „skundikų” pateiktų sąrašų. Kai $E_j \rightarrow 1$, atmestoji atsitiktinai surastų infekuotųjų dalis pilnai perdengiama asmenimis iš kitų „skundikų” užkrėstųjų sąrašų ir G_i aproksimacija artėja į tikslią reikšmę. Taigi turime:

$$G_i = \frac{x_i}{x_i + y_i} \sum_{j=1}^n E_j b_{ij} p_{ij} y_j. \quad (4)$$

Apsaugos priemonių (pvz. prezervatyvų) naudojimą įvertinsime užkrėtimo tikimybės p_{ij} formulėje. Žymėsime: λ_{ij} yra tikimybė panaudoti apsaugą kontakto metu

(apsaugos priemonių naudojimo santykinis dažnumas), r_{ij} yra apsaugos pažeidimo tikimybė, p_{ij}^* yra tikimybė užkrėsti neapsaugoto kontakto metu. Tada

$$\begin{aligned} p_{ij} &= p_{ij}^* (1 - P\{\text{apsauga bus panaudota ir nepažeista}\}) \\ &= p_{ij}^* (1 - \lambda_{ij}(1 - r_{ij})). \end{aligned} \quad (5)$$

Šiame straipsnyje laikysime, kad $\lambda_{ij} = \lambda_j \forall i, j$.

Profilaktikos pastangomis gali būti keičiamas apsaugos priemonių naudojimo dažnumas λ_j (tuo pačiu ir tikimybė p_{ij}); proporcija v_j individų, nutraukiančių infekcijos platinimą, sužinojus, jog jie yra apsikrėtę; proporcija E_j partnerių apie kuriuos pranešama bei tiesiogiai valdomas visuotinių infekcijos tikrinimų intensyvumas k_i rizikos grupėje. Suformuluosime būtinas sąlygas šiems parametrams, kad infekcija nesiplėstų.

Pažymėkime visus aktyvius infekuotus $y = \sum_{i=1}^n y_i$ ir $\mu_s^i = \mu^i + \mu_1 + \mu_2^i$. Nagrinėsime atvejį, kai epidemija gęsta dėl vidinių rizikos grupių savybių, tai yra kai aktyvių infekuotų skaičius mažėja, paneigus ryšius su užsieniu: $dy/dt \leq 0$ prie $u_i^y = 0$.

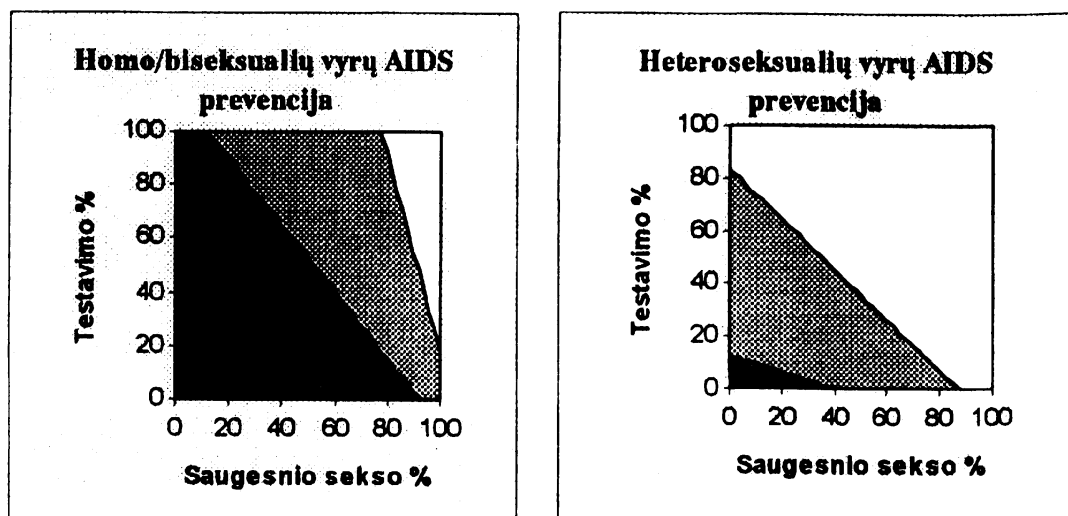
Teiginys. Jei prevencijos parametrai tenkina nelygybę

$$vk_j + (1 - vE_j)\lambda_j B_j + vE_j C_j \geq A_j \quad \forall j, \quad (6)$$

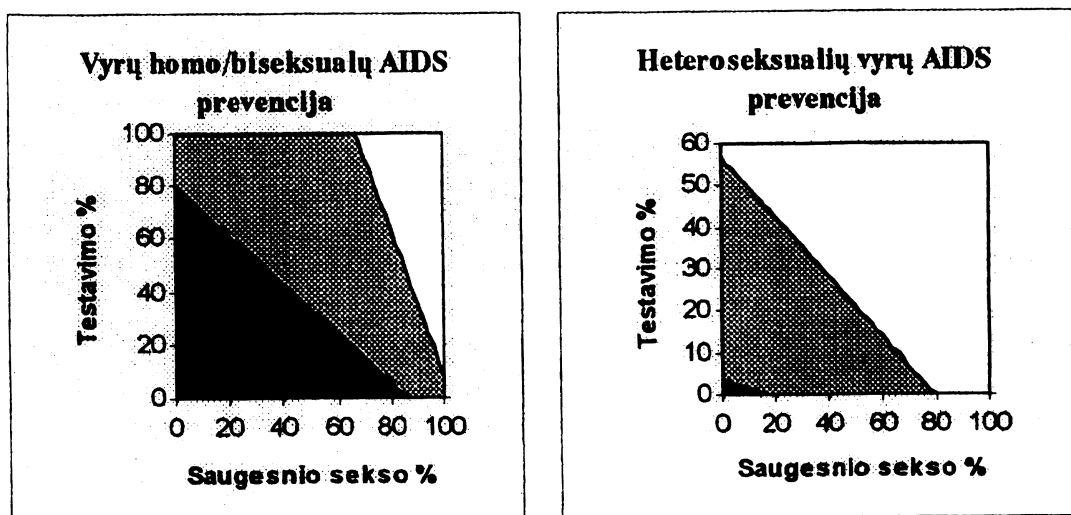
tai $dy/dt \leq 0$, kur

$$A_j = \sum_{i=1}^n b_{ij} P_{ij}^* - \mu_s^j - \zeta \cdot k_a, \quad B_j = \sum_{i=1}^n b_{ij} p_{ij}^* (1 - r_{ij}), \quad C_j = \sum_{i=1}^n b_{ij} p_{ij}^*. \quad (7)$$

Pastebėsime, kad A_j aprašo j -tos grupės infekuotųjų natūralų infekcijos platinimo greitį, o kairė nelygybės (6) pusė – šios grupės aktyviųjų infekuotųjų asmenų pervedimo į pasyviuosius greitį dėka prevencijos.



Brėžinys Nr. 1. Atvejis be užkrėstų partnerių paieškos.



Brėžinys Nr. 2. Atvejis, kai randama pusė užkrėstų partnerių.

Irodymas. Įstatę į (2) išraišką (4) ir susumavę dy_i/dt išraiškas (2), turime

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= \sum_{i=1}^n \frac{dy_i}{dt} \\ &= \sum_{i=1}^n \left[\frac{x_i}{(x_i + y_i)} \right] \sum_{j=1}^n (1 - v \cdot E_j) b_{ij} p_{ij} y_j - \sum_{i=1}^n (\mu_s^i + v \cdot k_i + \zeta \cdot k_a) y_i. \end{aligned}$$

Kadangi $1 \geq x_i/(x_i + y_i)$, tai $dy/dt \leq 0$, kai

$$\sum_{j=1}^n y_j \left[\sum_{i=1}^n (1 - v \cdot E_j) b_{ij} p_{ij} - (\mu_s^i + v \cdot k_j + \zeta \cdot k_a) \right] \leq 0.$$

Pastaroji nelygybė visiems $y_j > 0$ ekvivalenti nelygybėms

$$\sum_{i=1}^n (1 - v \cdot E_j) b_{ij} p_{ij} - (\mu_s^i + v \cdot k_j + \zeta \cdot k_a) \leq 0, \quad j = \overline{1, n}.$$

Įstatę p_{ij} išraiškas (5), turime

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n b_{ij} p_{ij}^* - \mu_s^i - \zeta \cdot k_a &\leq v \cdot k_j + (1 - v \cdot E_j) \lambda_j \sum_{i=1}^n b_{ij} p_{ij}^* (1 - r_{ij}) \\ &+ v \cdot E_j \sum_{i=1}^n b_{ij} p_{ij}^*, \quad j = \overline{1, n}. \end{aligned}$$

Atsižvelgę į A_j , B_j , C_j išraiškas (7), iš pastarosios nelygybės gauname teiginio įrodymą.

Naudojantis (6), (7) formulėmis apskaičiuotos infekcijos plitimą stabilizuojančių prevencijos parametrų reikšmės ŽIV/AIDS Lietuvos atvejiui. Naudojome 1996 metų pabaigos duomenis. Metodika, pagal kurią iš šių duomenų skaičiuojami modelio parametrai, pateikta darbe [8]. Pateikiamuose brėžiniuose abscisėje atidėtos procentinės λ_j reikšmės, o ordinatėje – procentinės k_j reikšmės. Tamsi sritis apima aibę, kur infekciją augančiai platina rizikos grupės asmenys su vidutiniu atsitiktinių santykių dažnumu, šviesesnė sritis – su tris kart didesniu dažnumu (atitinkamiems j netenkinama (6) nelygybė). Pirmas brėžinys vaizduoja atvejį, kai $E_j = 0, \forall j$, o antras brėžinys – atvejį kai randama pusė partnerių: $E_j = 0,5$. Visur panaudotas įvertis $v = 0,5$.

Dabartinę epidemiologinę situaciją galime įvertinti žinodami, kad dabar rizikos grupėse per metus tikrinama apie 6% asmenų, o saugesnis seksas naudojamas apie 10–15% atsitiktinių santykių. Matome, kad tokiu atveju infekcijos plitimas slopsta tik nedidesnio nei vidutinio aktyvumo (apie 90 santykių su nepastoviais partneriais per metus) palaidų heteroseksualų nenarkomanų tarpe. Kitoms rizikos grupėms pakankamos prevencijos lygis yra kur kas didesnis.

LITERATŪRA

- [1] H. W. Hethcote and J. A. Yorke, Gonorrhea. Transmission dynamics and control. *Lecture Notes in Biomathematics*, 1984, **56**, Springer-Verlag, Berlin.
- [2] R. M. Anderson, R. M. May, G. F. Medley, and A. E. Johnson, A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, **3** (1986), 229–263.
- [3] Van Druten et al., HIV infection dynamics and intervention experiments in linked risk groups, *Statistics in Medicine*, **9** (1990), 721–736.
- [4] J. A. Jacquez and P. O'Neill, Reproduction numbers and thresholds in stochastic epidemic models. I. Homogeneous populations, *Mathematical Biosciences*, **107** (2) (1991), 161–186.
- [5] G. Dzemyda, V. Šaltenis, V. Tiešis, S. Čaplinskas, and A. Trečiokas, HIV/AIDS infection spread: simulation and control, *Informatica*, **3** (4) (1992), 455–468.
- [6] G. Dzemyda, V. Šaltenis and V. Tiešis, *Decision making problems: AIDS prevention and energy development*, Proceedings of the 17th IFIP TC7 Conference on System Modelling and Optimization, Prague, J. Dolezal and J. Fidler (Eds), Chapman&Hall, 1996, 317–324.
- [7] V. Tiešis and G. Dzemyda, A threshold of prevention level in epidemic model, Abstracts of EUPHA annual meeting, London, 1996, 72.
- [8] G. Dzemyda, V. Šaltenis, and V. Tiešis, Optimalūs sprendimai ŽIV/AIDS infekcijos plitimo modeliuose, prognozavime ir valdyme. Ataskaita. Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas. Registr. Nr.: 95–086/4D, 1995.

The sufficient prevention level in the model of epidemic

V. Tiešis

The aim of the research was to determine the level of prevention necessary to stabilise the epidemic of diseases transmitted by close contact (e.g. sexually or by blood). A model of an infection spread was built. All active individuals were divided into approximately homogeneous groups according to their activity, character of contacts, susceptibility and other parameters. In the model the system

of differential equations describes transition among the groups depending on infection, prevention of natural demographic causes. The rate of testing on infection, the rate of disclosing of infected partners, the percentage of safe behaviour after disclosing as well as the percentage of protected casual contacts significantly influences on infection spread. Those parameters may be controlled or influenced by prevention means. The set of values of parameters necessary to stabilise the epidemic was determined. The model was applied for Lithuanian data of HIV/AIDS epidemic.