

MODELAREA MATEMATICĂ: APLICAȚIE PRIVIND EVOLUȚIA CAZURILOR DE INFECȚIE PEDIATRICĂ CU HIV-1 TRANSMIS PARENTERAL

Dr. L. Giubelan, Dr. G. Anoaica, Prof. Dr. Augustin Cupșa,
Dr. Florentina Dumitrescu, Dr. P. Badea, Dr. F. Romanescu
U.M.F., Craiova

REZUMAT

Modelarea matematică este un instrument de lucru din ce în ce mai frecvent utilizat, inclusiv în domeniul medical; există multiple modele matematice aplicabile infecției HIV/SIDA, mai cunoscute fiind cele ale lui Anderson, respectiv Ho și Shaw.

Obiective: studiul își propune să aplice și să compare modelul evolutiv descris de Anderson și colab. (modificat) utilizând datele referitoare la infecția pediatrică HIV/SIDA disponibile la nivelul Centrului Regional pentru Supravegherea și Monitorizarea Infecției HIV/SIDA – Craiova.

Material și metodă: au fost analizate retrospectiv fișele a 91 de pacienți seropozitivi, născuți între 1987 și 1989 și infectați probabil pe cale parenterală în primii 3 ani de viață. Perioada de studiu luată în considerare a fost ianuarie 1990–decembrie 2005. Pentru fiecare pacient au fost consemnate data depistării infecției retrovirale, data diagnosticului stadiului de SIDA și data decesului, alcătuiindu-se astfel mulțimile H și S și observându-se evoluția acestora în timp. Datele observaționale au fost comparate cu cele obținute teoretic prin aplicarea ecuației deduse de Anderson.

Rezultate: pe baza simulărilor efectuate, coeficientul dedus are valoarea de 0,0285, nivelul de corelație între datele teoretice și cele observaționale, determinat pe baza ecuației $f(a)=r^2$, fiind de 0,965 (ideal=1); analiza comparativă a vitezelor de evoluție (teoretică vs. observată) este slabă ($r^2=0,361$).

Concluzii: modelul matematic al lui Anderson (modificat) poate fi aplicat cazurilor de infecție pediatrică cu HIV-1 transmis pe cale parenterală, dar se corelează într-o măsură mică, comparativ cu studiul american, cu datele reale.

Cuvinte cheie: Anderson, modelare matematică, infecție HIV/SIDA

ABSTRACT

Mathematical modelling is a useful tool inclusive for the medical field of activity; there are many models applicable to HIV/AIDS infection (e.g. Anderson, respectively, Ho/Shaw models).

Objectives: to apply Anderson mathematical model and to compare theoretical and observational data with reference to HIV/AIDS pediatric infection using available information from Craiova Regional Center for Surveillance and Monitoring HIV/AIDS Infection.

Methods: retrospective study (january 1990–december 2005); it was analysed files of 91 seropositive patients born between 1987–1989 and parenterally infected with HIV during their first three years of life. Diagnosis of HIV infection, AIDS stage detection and deadliness were marked down for every patient. H (HIV infected) and S (patients having AIDS) cohorts were composed and their evolution in time has been observed. Observational and theoretical data (deduced from Anderson's equation) have been compared.

Results: based on mathematical simulation value of a (0.0285) coefficient has been deduced with good correlation between observational and theoretical data ($r^2=0.965$); concerning the cohort's speed of evolution poor correlation between detected and predicted data has been noted ($r^2=0.361$).

Conclusion: Anderson's mathematical model (modified) applicable to pediatric HIV/AIDS infection generates a weak correlation between theoretical and observational data.

Key words: Anderson, mathematical modeling, HIV/AIDS infection

INTRODUCERE

Modelarea matematică este un instrument de lucru din ce în ce mai frecvent utilizat, situat, în cazul de față, la intersecția dintre două științe: matematica și biologia.

În domeniul infecției HIV/SIDA primul model matematic a fost descris în 1986 de Anderson și

colab. (1, 11), însă cel mai cunoscut este modelul Ho/Shaw (Perelson) – 1995 (3, 6, 14) ce a stat la baza strategiei „hit early, hit hard”. Până în prezent au fost propuse multiple modele matematice ce acoperă domenii diverse referitoare la infecția retrovirală: epidemiologie, patogenie, evoluție, tratament, prevenție (2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16).

Data fiind marea variabilitate a perioadei de timp dintre depistare și apariția stadiului de SIDA, Anderson, utilizând două mulțimi (seropozitivi vs. SIDA), și-a propus să studieze mișcarea relativă a pacienților din prima către a doua mulțime și să determine raportul viteză/timp. Pentru aceasta a luat în considerare o populație infectată cu HIV cu două componente: seropozitivii ce nu se află în stadiul de SIDA (x , exprimați procentual față de populația inițială; $x(0) = 1$; $x(t) \rightarrow 0$) și, respectiv, pacienții diagnosticați cu SIDA (y , exprimați tot procentual față de populația inițială; $y(0) = 0$; $y(t) \rightarrow 1$).

Conform modelului teoretic al lui Anderson, vitezele relative ale celor două mulțimi sunt: $v(x) = dx/dt$ și $v(y) = dy/dt$. Presupunând o dependență liniară viteză–timp ($v = at$), variația lui x , respectiv y sunt descrise de ecuațiile:

$$x(t) = \exp(-at^2/2) \text{ și } y(t) = 1 - \exp(-at^2/2)$$

Utilizând datele prezentate de Peterman și colab. (1, 11, 13) ce au analizat un număr de 194 de cazuri de infecție retrovirală, s-a dedus valoarea coeficientului $a = 0,237$ (best-fit); totodată s-a demonstrat o bună corelație între datele teoretice și cele observaționale.

OBIECTIVE

Studiul își propune să aplice și să compare modelul evolutiv descris de Anderson și colab. (modificat) utilizând datele referitoare la infecția pediatrică HIV/SIDA disponibile la nivelul Centrului Regional pentru Supravegherea și Monitorizarea Infecției HIV/SIDA – Craiova.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost analizate retrospectiv fișele a 91 de pacienți (Px) seropozitivi (61,53% M vs 38,46% F), născuți între 1987 și 1989, cu vârsta mediană – la data decesului – de 11 ani (min. 5, max. 18), aflați în baza de date a centrului. Perioada de studiu luată în considerare a fost ianuarie 1990 – decembrie 2005. Momentul exact al infectării cu HIV nu poate fi precizat, dar, cel mai probabil, se situează la nivelul primului an de viață. Având în vedere faptul că părinții pacienților sunt seronegativi și că în antecedentele bolnavilor (primii 3 ani de viață) au fost depistate multiple internări, tratamente injectabile și/sau transfuzii de sânge și derivate se apreciază că inocularea virusului a survenit, cel mai probabil, pe cale parenterală. Pentru fiecare pacient au fost consemnate data depistării

infecției retrovirale (vârsta mediană = 7 ani, limite 1-17 ani), data diagnosticului stadiului de SIDA și data decesului, alcătuindu-se astfel mulțimile H și S și observându-se evoluția acestora în timp.

Modelul de evoluție este reprezentat în Fig. 1, mișcarea relativă a persoanelor din mulțimea H către mulțimea S fiind caracterizată de o viteză relativă v și de o constantă a dependente de timp.

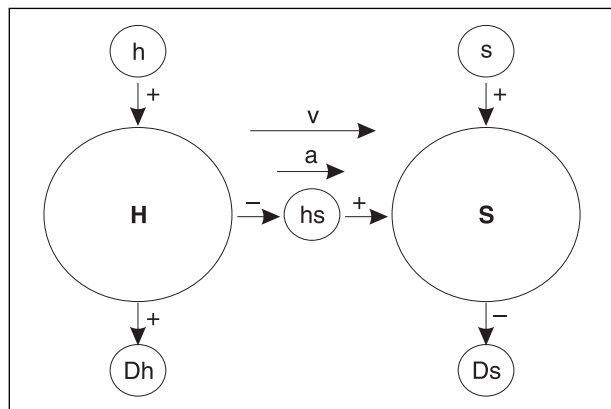


Figura 1
Modelul general de evoluție al mulțimilor H și S

S-au folosit următoarele notații: H – mulțimea pacienților seropozitivi care nu sunt în stadiul de SIDA; h – mulțimea Px seropozitivi non-SIDA nou depistați anual; Dh – mulțimea seropozitivilor non-SIDA decedați anual; hs – mulțimea seropozitivilor ce trec în stadiul de SIDA; s – numărul de persoane nou depistate anual și încadrate direct în stadiul de SIDA; S – lotul Px diagnosticați cu sindrom de imunodeficiență; Ds – numărul anual de decedați diagnosticați cu SIDA.

Datele observaționale au fost comparate cu cele obținute teoretic prin aplicarea ecuației deduse de Anderson.

Modelarea matematică a fost efectuată utilizând programul TableCurve 2D 5.1.

REZULTATE

În tabelul 1 sunt redate datele culese ce au stat la baza prezentei analize.

Pentru calcularea vitezei relative se consideră numărul total de cazuri rezultat din însumarea H și S; se consideră procentul de variație x al mulțimii H relativ la numărul total de cazuri $H + S$ considerat pentru un anumit an și, respectiv, y , desemnând procentul de variație al mulțimii S raportat la numărul total de cazuri anuale $H + S$. Pentru oricare an, conform modelului Anderson, suma $x + y = 1$. Se definește viteza relativă punctuală drept diferența procentuală a numărului de cazuri considerat pentru doi ani consecutivi. Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 1

Datele generale considerate pentru analiză

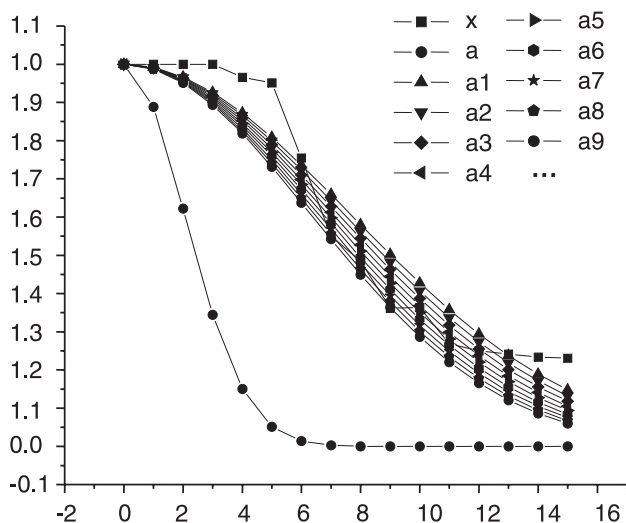
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
DEPISTAȚI HIV+ ANUAL (h)	7	5	6	7	4	12	12	7	8	4	5	5	2	3	3	1
HIV TOTAL	7	12	18	25	29	41	53	60	68	72	77	82	84	87	90	91
HIV NON SIDA (H)	7	12	18	25	28	39	40	33	33	26	28	22	21	21	21	21
DEPISTAȚI SIDA ANUAL (s)	0	0	0	0	1	1	11	14	8	11	3	11	3	3	3	1
SIDA TOTAL (S)	0	0	0	0	1	2	13	27	35	46	49	60	63	66	69	70
DECEDAȚI ANUAL HIV NON SIDA (Dh)	0	0	0	0	1	1	1	3	4	3	0	3	0	1	3	1
DECEDAȚI ANUAL SIDA (Ds)	0	0	0	0	0	0	0	2	13	14	7	11	5	4	11	3
DECEDAȚI ANUAL (Dh + Ds)	0	0	0	0	1	1	1	5	17	17	7	14	5	5	14	4
DECEDAȚI TOTAL - CUMULAT	0	0	0	0	1	2	3	8	25	42	49	63	68	73	87	91
ÎN VIAȚĂ	7	12	18	25	28	39	50	52	43	30	28	19	16	14	3	0

Tabelul 2

Evoluția în timp a vitezelor relative punctuale

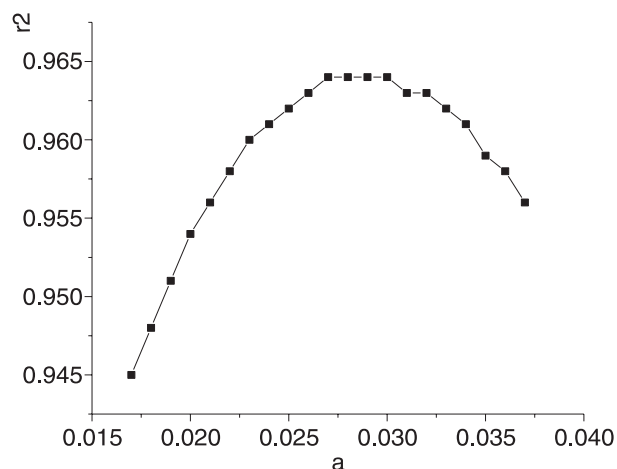
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
HIV NON SIDA (H)	7	12	18	25	28	39	40	33	33	26	28	22	21	21	21	21
SIDA+ TOTAL (S)	0	0	0	0	1	2	13	27	35	46	49	60	63	66	69	70
H+S	7	12	18	25	29	41	53	60	68	72	77	82	84	87	90	91
x	1	1	1	1	0,97	0,95	0,75	0,55	0,485	0,36	0,364	0,27	0,25	0,241	0,233	0,231
y	0	0	0	0	0,03	0,05	0,25	0,45	0,515	0,64	0,636	0,73	0,75	0,759	0,767	0,769
v(x) = x-x ₀	-	0	0	0	-0,03	-0,014	-0,197	-0,205	-0,065	-0,12	0,003	-0,095	-0,018	-0,009	-0,008	-0,003
V(y) = y-y ₀	-	0	0	0	0,03	0,014	0,197	0,205	0,065	0,12	-0,003	0,095	0,018	0,009	0,008	0,003

În Fig. 2 au fost simulate modurile de evoluție ale variabilei x funcție de diferitele valori ale coeficientului a.

**Figura 2**

Simularea evoluției variabilei x funcție de valorile coeficientului a; x = date observaționale; a = datele lui Anderson; a1 – a9 = simulări matematice

Pentru determinarea valorii coeficientului a (best fit) adaptat datelor prezentate în tabelul 2 se reprezintă grafic funcția $f(a) = r^2$ (r^2 – coeficientul de corelare ecuație/date observaționale = 1 – ideal – sau 0 pentru lipsa oricărei corelări).

**Figura 3**

Reprezentarea grafică a funcției $f(a) = r^2$, (r^2 – coeficientul corelației)

Corelația best fit generează următoarele rezultate: $r^2 = 0,965$, $a = 0,0285$.

Comparația vitezelor de evoluție (pentru y) teoretic deduse și, respectiv, observate în practică este reprezentată în Fig. 4.

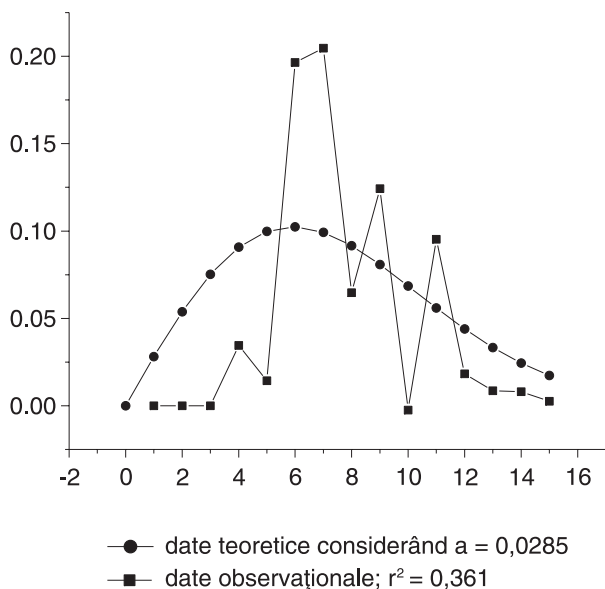


Figura 4
Evoluția v_y

DISCUȚII

Studiul reprezintă prima încercare de modelare matematică în domeniul HIV/SIDA efectuată în Centrul Regional Craiova.

Față de modelul închis al lui Anderson (fără intrări/ieșiri la nivelul populației inițial considerate), în studiul prezent se preferă un model deschis, acceptându-se variații anuale ale mulțimilor H și, respectiv, S cauzate de decelarea a noi cazuri, respectiv decesul unor pacienți.

Ambele modele detectează cu suficientă exactitate momentul maxim al evoluției cazurilor dinspre

mulțimea H spre S (1,5-2 ani – Anderson; 3,5-4 ani – prezentul studiu). Durata perioadei de declin diferă, fiind dublă în cazul de față (4 ani – Anderson vs. 8 ani). Aceste diferențe nu par surprinzătoare dacă se iau în considerație perioadele de timp ce au furnizat datele necesare efectuării celor două studii. Cercetarea lui Anderson se bazează pe informații culese în primii ani după declanșarea pandemiei HIV/SIDA, când pacienții nu aveau acces la terapia antiretrovirală, iar informațiile medicale despre infecția retrovirală abia începeau să se acumuleze. În schimb, copiii seropozitivi luați în considerare în cadrul prezentului studiu au urmat toți diferite scheme de tratament antiretroviral și au beneficiat de îngrijire medicală din partea unor medici familiarizați cu problemele ridicate de infecția HIV/SIDA.

Diferențe între cele două modele se înregistrează în ceea ce privește predicția vitezei maxime (0,15 prezisă/0,17-0,18 real – Anderson vs. 0,10 prezisă/0,20 real – studiul prezent), dar și în aprecierea constantei a (0,237 – Anderson vs. 0,0285). Deși durata de observație a cazurilor diferă (7 ani – Anderson vs. 13 ani – prezentul studiu), diferențele denotă o corelație mai slabă între modelul teoretic și datele reale în cazul studiului nostru, probabil prin acceptarea modelului deschis de evoluție, diferit de cel considerat de către Anderson.

CONCLUZII

Modelul matematic al lui Anderson (modificat) poate fi aplicat cazurilor de infecție pediatrică cu HIV-1 transmis pe cale parenterală, dar se corelează într-o măsură mică, comparativ cu studiul american, cu datele reale.

BIBLIOGRAFIE

1. Anderson RM, Meddley GF, May RM, Johnson AM – A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS, *IMA J Math Appl Med&Biol.*, 1986, 3, 229-263 cit in Murray, JD.
2. Chang CE, Shen T, Tryska J et al – Gated binding of ligands to HIV-1 protease: brownian dynamics simulation in a Coarse-Grained model, *Biophysical J.*, 2006, 90, 11, 3880-3885
3. Culshaw RV – Mathematical model of AIDS progression: limitations, expectations and future directions, *J Am Phys Surg.*, 2006, 11, 4, 101-105
4. Culshaw RV, Ruan S, Webb G – A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that include a time delay, *J Math Biol.*, 2003, 46, 425-444
5. Guardiola J, Izzo G, Vecchio A – A mathematical model simulating the effect of vaccine induced responses on HIV-1 infection, www.cnr.it (accesat iulie 2007)
6. Ho D, Neumann A, Perelson A et al – Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature*, 1995, 373, 123-126 cit in Culshaw RV
7. Hraba T, Delozal J A – mathematical model and CD4+ lymphocyte dynamics in HIV infection, *Emerg Inf Dis.*, 1996, 2, 4, 299-305
8. Kantijevsjs A, Prusis P, Petrovska R et al – A look inside HIV resistance through retroviral protease interaction maps, *PLoS.*, 2007, 3, 3, e48
9. Kirschner DE, Webb GF – Resistance, remission, and qualitative differences in HIV chemotherapy, *Emerg Inf Dis.*, 1997, 3, 3, 273-283
10. Lechner J – HIV and the immune system – a mathematical model, www.acdca.ac.at [accesat iulie 2007]
11. Murray JD – AIDS: modelling the transmission dynamics of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) in *Mathematical Biology*, 2003, ed. a 2-a, Springer, 624-626

12. Nagelkerke NJD, Moses S, de Vlas SJ, Bailey RC – Modelling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa, *BMC Infect Dis.*, 2007, 7, 16 (online)
13. Peterman TA, Drotman DP, Curran JW – Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *Epidemiol Rev.*, 1985, 7, 1-21 (abstract)
14. Wei X, Ghosh S, Taylor M et al – Viral dynamics in human immunodeficiency type 1 infection, *Nature*, 1995, 373, 117-122 cit in Culshaw RV
15. Wilson DP, Kahn J, Blower S – Predicting the epidemiological impact of antiretroviral allocation strategies in KwaZulu-Natal: the effect of the urban-rural divide, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2006, 103, 38, 14228-14233
16. Wilson DP, Blower S – Designing equitable antiretroviral allocation strategies in resource-constrained countries, *PLoS Med.*, 2005, 2, 2, e50