

Возрастная модель потенциального воздействия широкого доступа к антиретровирусным препаратам на эпидемию ВИЧ в Южной Африке

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal: 01349881](https://doi.org/10.1007/s11538-010-9488-1)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Бонди, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF Центр передового опыта в области эпидемиологического анализа и моделирования,
Университет Стелленбош, Южная Африка

Bertran Avert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Версальский университет, INSERM U687, Париж, Франция

резюме

Granich et al. [Lancet 373 (2009) 48–57] недавно предложили с помощью простой математической модели, что ежегодный тест на ВИЧ, в котором все ВИЧ-инфицированные лица, обнаруженные сразу же после лечения антиретровирусными препаратами, может привести к долгосрочному снижению эпидемии в Южной Африке. Это может спасти миллионы жизней за несколько лет. Модель предположила, однако, что это снижение не может быть достигнуто при менее частом тестировании. Многие наблюдатели отмечают, что ежегодный тест на практике очень сложен. Небольшие испытания, тем не менее, находятся в стадии подготовки. В этой статье мы используем более реалистичную возрастную модель. Модель предполагает, что недавно сообщенные высокие уровни использования презервативов могут уже привести к долгосрочному снижению уровня ВИЧ в Южной Африке. Модель также предполагает, что исследования, которые тестируют 20% населения, например, каждый год, также были бы интересны. Они будут иметь аналогичные, хотя и меньшие, преимущества в плане снижения смертности и заболеваемости. Их было бы намного проще обобщить для более крупных групп населения; они не приведут к длительной персистенции ВИЧ.

Наши расчеты, наконец, показывают, что возрастное распределение заболеваемости значительно изменилось за последние двадцать лет в Южной Африке. Это ставит под сомнение гипотезу, используемую в настоящее время EPP / Spectrum, программным обеспечением, которое ЮНЭЙДС использует для своих оценок.

1. Введение

В настоящее время в одной только Южной Африке насчитывается более 5 миллионов ВИЧ-инфицированных [10, с. 35]. Ежегодно от СПИДа умирает более 300 000 человек [10, с. 35], несмотря на антиретровирусную программу, которая предусматривает лечение людей, чей ВИЧ-статус был обнаружен и количество CD4 которых меньше 200. Рекомендации по лечению в Южной Африке, вероятно, повысят этот порог до 350. Но проблема остается в том, что многие люди с ВИЧ игнорируют свой статус и попадают на очень поздней стадии заражения, когда число CD4 уже значительно ниже 350 или 200.

Работа по моделированию [14] предполагает, что ежегодный тест на ВИЧ, при котором каждый, кто обнаружил, немедленно лечился антиретровирусными препаратами, независимо от количества CD4, может привести к долгосрочному снижению эпидемии ВИЧ. Это спасет миллионы жизней. Модель также предполагает, что более низкая частота испытаний будет недостаточной для этого снижения, но все же может спасти значительное количество жизней. Структура и допущения модели, использованной в [14], были относительно простыми и несколько оптимистичными. Однако результаты оказались достаточно удивительными, что ряд экспертов начал рассматривать антиретровирусные препараты не только как лечение, но и как возможный метод профилактики.

В 2009 году Всемирная организация здравоохранения провела несколько совещаний, чтобы лучше понять затраты и выгоды стратегии, предложенной [14]. Антиретровирусные препараты (включая медицинское наблюдение) обходятся пациенту в несколько сотен долларов в год [14]. Даже если новая стратегия «тестируй и лечи» может спасти миллионы жизней, она будет стоить несколько миллиардов долларов в год в течение, по крайней мере, десятилетия или двух после ее развертывания. Моделирование может помочь финансирующим агентствам решить, стоит ли попробовать такой дорогостоящий проект.

В этой статье мы используем возрастную модель для изучения стратегии «тестируй и лечи» [14]. Мы рассматриваем среднее гипотетическое сообщество, в котором возрастная пирамида, показатели распространенности ВИЧ и смертности равны статистическим данным Южной Африки на национальном уровне. Модель также включает переменную для времени, прошедшего с момента заражения ВИЧ, и различные параметры, которые принимают во внимание историю вмешательства по ВИЧ. Конечно, вопрос о том, какие детали следует включить в модель, является спорным. Нет единого мнения относительно того, почему эпидемия распространяется так быстро в Южной Африке по сравнению с Центральной или Западной Африкой.

Согласно [16], ключевым фактором было большое количество мужчин-мигрантов, работающих в шахтах, а также связанных с ними работников секс-бизнеса. Если бы это было так, это, в принципе, потребовало бы другой модели от нашей, с несколькими группами риска. Тем не менее, мы возьмем относительно высокую начальную распространенность ВИЧ, заявив, что она является результатом начальной эпидемии среди работников секс-бизнеса и их клиентов. Другие авторы настаивают на низком уровне обрезания среди мужчин [28] или на том факте, что возраст первого брака относительно поздний [4]. Эти факторы принимаются во внимание только косвенно через вероятности передачи ВИЧ и возрастную частоту ротации сексуальных партнеров.

Уже существует большое количество возрастных моделей ВИЧ, см., Например, [2, 17, 18, 23]. Наша цель состоит в том, чтобы попытаться разработать простейшую возрастную модель, которая может быть адаптирована к данным о возрасте распространенности и смертности ВИЧ в Южной Африке, включая опрос населения 2008 года. [21]. Поэтому результат имеет промежуточную сложность: с антиретровирусными препаратами в отличие от первых моделей [2], но без групп риска [17] и без парных пар [18], с механистическими гипотезами для заболеваемости в отличие от [23]. Одна из основных задач для нашей модели - воспроизвести быстрый рост эпидемии в начале 1990-х годов и недавнюю стабилизацию на уровне, наблюдаемом в Южной Африке.

Раздел 2 описывает параметры нашей модели. Уравнения приведены в приложении. Раздел 3 показывает, как наша модель соответствует историческим данным. Также показаны прогнозы на следующие десять лет по трем сценариям: продолжение текущей антиретровирусной программы, умеренная стратегия «тестируй и лечи» с 20% населения, проверяемого каждый год, и интенсивная стратегия «тестируй и лечи» почти как в [14], но каждый год тестируется 50% населения. Результаты показывают, что, если высокий уровень использования презервативов, о котором сообщалось в последнее время, не слишком далек от реальности и продолжается, то все сценарии приводят к долгосрочному снижению уровня ВИЧ. Но, как показано в разделе 4, дополнительная стратегия «тестируй и лечи» может спасти значительное количество жизней в следующем десятилетии, причем это число увеличивается с частотой проведения тестов. Таким образом, ежегодный тест, как того требует [14], не может быть столь критичным для успеха будущих тестов.

Наша модель также предполагает, что распределение заболеваемости по возрасту значительно варьировалось за последнее десятилетие в Южной Африке, вероятно, потому, что использование презервативов увеличилось намного быстрее среди молодых людей, чем среди других групп. Это ставит под сомнение методику, используемую программным обеспечением EPP / Spectrum для расчета возрастной заболеваемости ВИЧ. EPP / Spectrum - это программное обеспечение, используемое ЮНЭЙДС для своих оценок.

2. Модель

Уравнения нашей модели и краткое изложение значений параметров можно найти в приложении. Наша компьютерная программа доступна по [адресу www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci) и работает с Scilab (<http://www.scilab.org>), бесплатным программным обеспечением, очень похожим на MatLab.

2.1 Демография

Модель включает людей в возрасте от 0 до 100 лет. Моделирование началось в 1986 году (см. Раздел 2.4 ниже для объяснения этого выбора). Мы представляем сообщество, которое имеет такую же возрастную структуру, как и вся Южная Африка. Для этого используется международная база данных Бюро переписей США [26] (рис. 1а). Поскольку [26] дает население в группах по 5 лет, возрасты были распределены в каждой группе для получения гладкой возрастной пирамиды. Возрастная пирамида пересчитана, чтобы в 1986 году было 20 рождений мужчин и 20 рождений женщин. Таким образом, в общине насчитывается около 1400 человек.

Поскольку моделирование началось с зараженного человека в 1986 году (см. Раздел 2.4), это означает, что начальная распространенность ВИЧ среди взрослых составляет около 1/1000. Если время удвоения составляет один год, распространенность ВИЧ может достигать одного процента за четыре года. Если мы рассмотрим более широкое сообщество, скажем, 100 000 человек, при котором первоначально был заражен только один человек, то распространенность достигнет того же уровня через десять лет. Однако распространенность была очень низкой в 1986 году и уже относительно высокой в 1991 году (см. Раздел 3). Другими словами, мы представляем, что эпидемия имела две фазы:

- очень быстрый процесс просачивания с участием секс-работников по всей стране в 1986 году, что привело к распространенности порядка 1/1000 во многих общинах,
- генерализованная эпидемия после 1986 г.

Мы только моделируем этот второй этап.

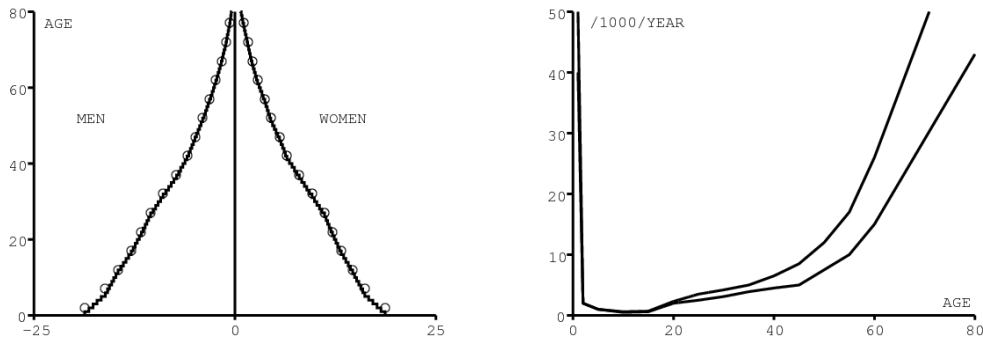


Рисунок 1. (а) Возрастная пирамида в 1986 году. (б) Мужская смертность (верхняя кривая) и женская смертность (нижняя кривая), исключая СПИД по возрасту.

Используются типичные кривые [1, с. 6] для смертности ВИЧ-отрицательных людей старше 15 лет. Согласно [25], мы имеем для детей, которые родились в 1990 году

- младенческая смертность (до одного года) 43/1000 девочек
- смертность до 5 лет у 57/1000 девочек
- младенческая смертность 47/1000 мальчиков
- смертность до 5 лет у 63/1000 мальчиков.

В возрасте от 5 до 15 лет мы пытались сделать разумный выбор (Рисунок 1b).

За последние два десятилетия в Южной Африке произошел демографический переход. Поскольку это трудно смоделировать, мы просто берем годовое число рождений, зарегистрированных с 1986 года и экстраполированных к 2020 году [26]. В частности, учитывается пропорциональное сокращение числа рождений по сравнению с 1986 годом (рисунок 2а).

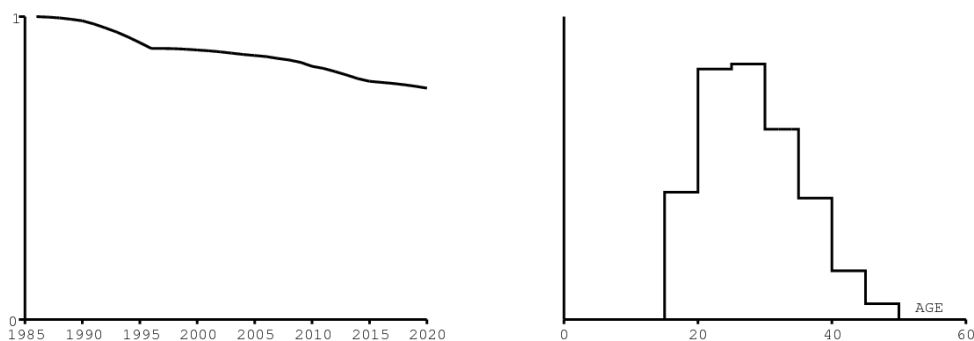


Рисунок 2. (а) Зарегистрированное и прогнозируемое сокращение ежегодного числа рождений в период между 1986 и 2020 годами по сравнению с 1986 годом. (б) Коэффициент рождаемости женщин по возрасту стандартизован (вертикальная шкала не показана).

Хотя процесс родов не моделируется механически, для оценки передачи ВИЧ от матери ребенку все еще требуется стандартизованная по возрасту фертильность женщин. Кривая в 5-летних возрастных группах взята из [25] и показана на рисунке 2b. Для простоты предполагается, что рождаемость

одинакова для каждой возрастной группы.

2.2 Сексуальное поведение

Предположим, что частота вращения сексуальных партнеров-мужчин дана как функция возраста женщины на рисунке 3а. Таким образом, мы получаем относительно хорошее соответствие совокупному количеству сексуальных партнеров-мужчин, измеренному в исследовании женщин в возрасте от 15 до 30 лет на *апельсиновой ферме*, в трущобах недалеко от Йоханнесбурга (Рисунок 3б, личное сообщение от Bertrand Auvert). Быстрый рост эпидемии ВИЧ в Южной Африке, однако, трудно воспроизвести при моделировании с нашей моделью, если мы не принимаем во внимание значительное занижение количества половых партнеров. Поэтому будет использоваться корректирующий коэффициент, как описано в разделе 2.5 ниже.

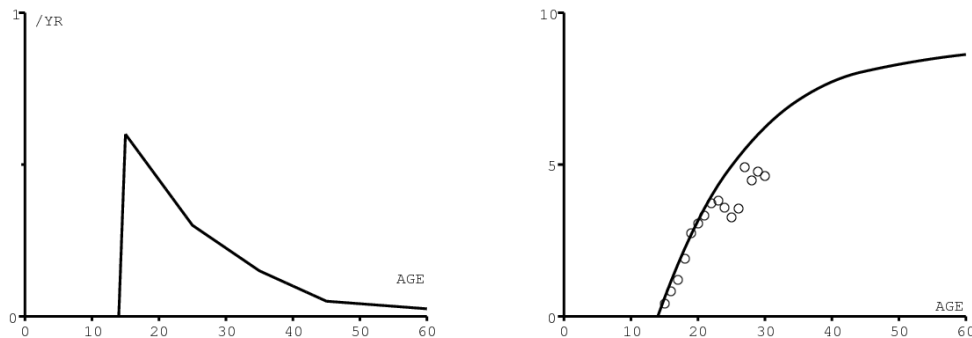


Рисунок 3. (а) Коэффициент ротации сексуальных партнеров-мужчин в зависимости от возраста женщины. (б) Совокупное количество мужских половых партнеров в зависимости от возраста женщины. (а) и (б) игнорировать занижение.

Предположим, что функция, которая описывает, как женщины возраста x выбирают мужских половых партнеров возраста y , представляет собой треугольное распределение вероятности,

- равно 0 для $y < x_{\min}(x)$ а также $y > x_{\max}(x)$,
- с максимумом в $y = x_{\text{opt}}(x)$,
- линейные по частям (сплошные линии на рисунке 4а и рисунке 4б).

$x_{\min}(x)$, $x_{\max}(x)$ а также $x_{\text{opt}}(x)$ это функции, приспособленные для данных из двух городов: Гугулету, недалеко от города Кейптаун (Рисунок 4а, личное сообщение от М. Камупира и Л. Майер), и Карлтонвилль, к западу от Йоханнесбурга (Рисунок 4б, личное сообщение от Б. Уильямс).

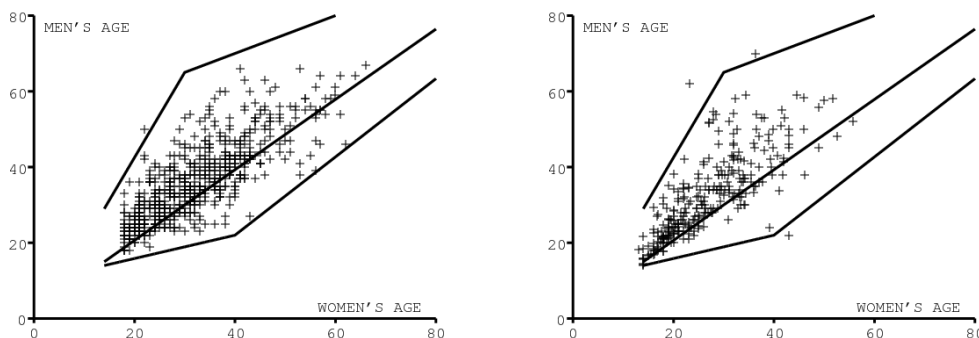


Рисунок 4. Выбор партнера мужского пола в зависимости от возраста женщины. Три линии соответствуют минимальному возрасту, предпочтительному возрасту и максимальному возрасту. Данные поступают из Гугулету (а) и Карлтонвилля (б).

2.3 Использование презервативов

Национальные исследования 2002, 2005 и 2008 гг. Содержат статистику использования презервативов во время последнего полового акта [21, с. 45]. Процент использования презервативов, как сообщают женщины, и его доверительный интервал показаны на рисунках 5а и 5б для возрастных групп 15–24 (белые кружки), 25–49 (черные бриллианты) и старше 50 лет (белые бриллианты). Данные для возрастных групп 15–24 и 25–49 лет за 1998 год являются усредненными данными, полученными в ходе демографического обследования и обследования здоровья [6, с. 89]. Отметим, что статистика использования презервативов, представленная мужчинами, не принимается во внимание [21, с. 45], которые значительно выше в возрастной группе 15–24 лет.

Для нашей модели для простоты предполагается, что использование является функцией возраста женщины, а не возраста мужчины. Как показывают данные, это линейно убывающая функция возраста после первого полового акта в возрасте 14 лет [21, с. 45]. Предполагается, что максимальное использование презервативов линейно возрастает с 0 до 10% в период с 1987 по 1995 г., с 10% до 80% в период с 1995 по 2007 г. и впоследствии остается постоянным. Предполагается, что использование презервативов уменьшается с возрастом в геометрической прогрессии. Предполагается, что скорость, с которой оно уменьшается с возрастом, со временем уменьшается, чтобы лучше соответствовать данным. Подробности смотрите в приложении.

Использование презервативов может возрасти во всех возрастных группах. Однако консервативно предполагается, что он останется на том уровне, о котором сообщалось в 2008 году, который уже был высоким. На рисунке 5а показан уровень использования презервативов в модели в возрасте 20, 35 и 60 лет (как-то представляющий возрастные группы 15–24, 25–49 и старше 50 лет) как функцию времени. (сплошные линии).

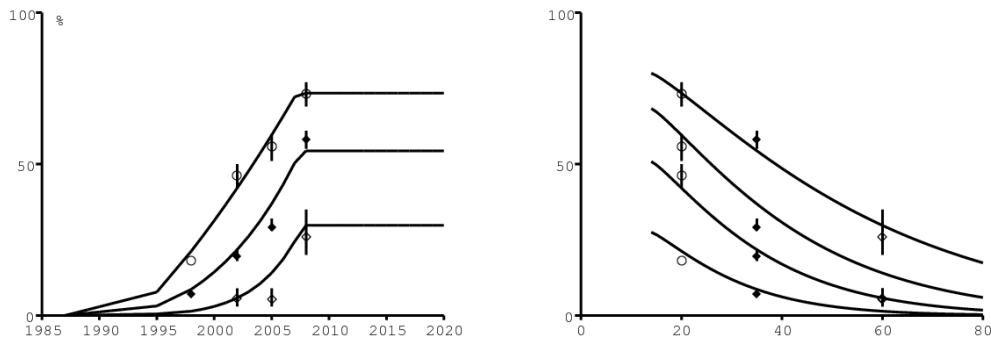


Рисунок 5. (а) Использование презервативов в зависимости от времени в возрасте 20, 35 и 60 лет (сплошные линии, сверху вниз) в модели и данные для возрастных групп 15–24, 25–49 и 50 лет и более. б) использование презервативов в соответствии с возрастом в 1998, 2002, 2005 и 2008 годах (снизу вверх). Данные приведены для тех же возрастных групп, что и в (а).

На рисунке 5б показаны те же уровни использования презервативов, но в разбивке по возрасту за 1998, 2002, 2005 и 2008 годы. Что касается количества сексуальных партнеров, то, вероятно, статистический уклон в сообщенном уровне использовании презервативов, предвзятое отношение к чрезмерной отчетности. Чтобы упростить, мы только корректируем смещение для количества половых партнеров.

2.4 ВИЧ, профилактика передачи от матери ребенку и антиретровирусные препараты

Предполагается, что связанная со СПИДом смертность ВИЧ-инфицированных людей без антиретровирусных препаратов зависит от времени после заражения, но не от возраста для взрослых и детей старше 5 лет. Точнее, мы предполагаем, что это соответствует кривой выживания Вейбулла с параметром формы, равным 2,25, как в [14]. Тем не менее, мы берем в среднем 10 лет вместо 11 лет, так как это лучше подходит для рисунка 8а. На рис. 6, а показана кривая выживаемости, объединяющая как естественную смертность, так и смертность от СПИДа для инфицированной женщины в возрасте 20 лет. Для ВИЧ-позитивных детей в возрасте до 5 лет дополнительная избыточная смертность составляет 30% в течение первого года жизни. Мы предполагаем, что избыточная смертность линейно возвращается к тому же уровню, что и у взрослых через 5 лет. Эта гипотеза достаточно хорошо согласуется с данными из [13]. Таким образом, на рисунке 6а показана кривая выживаемости девочки, зараженной при рождении.

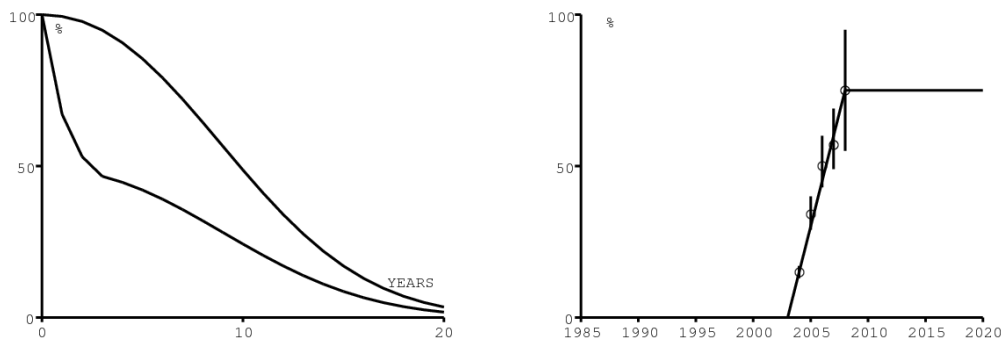


Рисунок 6. (а) Кривая выживаемости зараженной девочки при рождении (нижняя кривая) и зараженной женщины в возрасте 20 лет (верхняя кривая) как функция времени после заражения. б) доступ к профилактике передачи от матери ребенку.

В Южной Африке невирапин поступает в государственные больницы с 2002 года. Считается, что он снижает вероятность передачи ВИЧ от матери ребенку с 40% до 5% (см. [23] для дальнейшего обсуждения), и что доступ к профилактике передачи от матери ребенку увеличился с 0 до 75% в период с 2003 по 2008 год, оставаясь в дальнейшем постоянным (Рисунок 6б). Данные и доверительные интервалы на рис. 6б для 2004-2008 гг. Взяты из [24, с. 278] и [27, с. 101].

Предполагается, что доступ к текущей антиретровирусной программе увеличился с 0 до 100% в период между 2003 и 2007 годами (Рисунок 7а ниже, пунктирная линия). Предполагается, что в рамках этой программы только 40% людей с ВИЧ получают антиретровирусные препараты независимо от возраста и времени после заражения. Этот процент был выбран, чтобы соответствовать общему числу людей, получающих антиретровирусные препараты (см. Рисунок 8б ниже). Если бы у нас были отдельные данные о количестве мужчин и женщин, получающих антиретровирусные препараты, число женщин, безусловно, выше, поскольку женщины могут получать антиретровирусные препараты после посещения беременности, мы могли бы использовать разные проценты. Никаких очень значительных изменений в проценте людей с ВИЧ, которые в конечном итоге получают антиретровирусные препараты, не должно быть следствием изменения порога CD4 с 200 до 350, поскольку среднее число CD4 в начале лечения уже значительно ниже 200; Только когда люди с ВИЧ начинают чувствовать себя очень плохо, они идут в больницу, проходят тестирование и в конечном итоге получают лечение.

Как и в [14], предполагается, что люди, которые получают антиретровирусные препараты, в 100 раз менее заразны, чем люди с ВИЧ, которые этого не делают, даже если это немного оптимистично.

Наконец, предполагается, что люди, которые получают антиретровирусные препараты, имеют постоянную смертность от СПИДа, равную половине смертности непосредственно перед началом лечения. Например, тот, кто начинает принимать антиретровирусные препараты после 10 лет заражения, видит, что их избыточная смертность из-за СПИДа снизилась с 13,6% в год до 6,8% в год, таким образом выживая в среднем 15 лет. Тот, кто начинает принимать антиретровирусные препараты после 15 лет заражения, видит, что их избыточная смертность от СПИДа снизилась с 22% в год до 11% в год, и, следовательно, выжил в среднем 9 лет. Трудно перевести эти гипотезы в терминах числа CD4, учитывая изменчивость этого числа среди ВИЧ-отрицательных людей [14, дополнение, рисунок 1]. Как и в [14], предполагается, что 1,5% людей прекращают лечение каждый год.

Предполагается, что первый зараженный человек прибыл в нашу модель в 1986 году. Большое обследование, проведенное в 1986 году, показало, что в то время в Южной Африке почти не было ВИЧ [12]. Несколько произвольно предполагается, что первым инфицированным человеком является 16-летняя женщина. Тем не менее, обратите внимание, что, начиная с пожилой женщины и, следовательно, с более низкой скоростью вращения половых партнеров-мужчин, эпидемическая кривая сдвигается на несколько лет. Конечно, в первом случае тоже мог быть мужчина.

2.5 Вероятности передачи, занижение половых партнеров и метод корректировки

Существует две характеристики эпидемии в Южной Африке, которые должна воспроизводить модель: очень быстрый рост в начале и стабилизация на высоком уровне распространенности в течение десяти лет. В модели без возрастной структуры [14] это было получено с высокой начальной воспроизводимостью и предполагая, что заболеваемость снижается экспоненциально с распространенностью из-за поведенческих изменений. Это также означает, что заболеваемость имеет тенденцию увеличиваться, когда распространенность уменьшается из-за вмешательств. Модель выявила логистическую кривую, поэтому было достаточно отрегулировать два или три параметра, чтобы они соответствовали данным по ВИЧ. [3] использовали тот же метод.

В нашей более механистической модели моделирование показало, что было бы трудно воспроизвести быстрый рост начала эпидемии с частотой вращения половых партнеров, как на рисунке 3а. Сила заражения включает в себя произведение этой скорости с вероятностью передачи парами (как правило, отличается от мужчины к женщине и от женщины к мужчине).

Даже при выборе высоких значений вероятности передачи по паре (85% от мужчины к женщине и 50% от женщины к мужчине) необходимо было предположить, что истинное совокупное число сексуальных партнеров-мужчин было вдвое больше, чем на рис. 3б. Это приводит к совокупному количеству сексуальных партнеров-мужчин, которое стремится к 16 вместо 8 за всю жизнь. Таким образом, мы получаем хорошее согласование с распространенностью по возрасту ВИЧ в 2002, 2005 и 2008 годах [21].

3. Симуляции

Мы попробовали три сценария с 2010 года:

- первая с действующей антиретровирусной программой (ожидание прибытия людей с ВИЧ в больницу для прохождения тестирования), которая остается неизменной,
- вторая со стратегией «тестируй и лечи», где 20% населения тестируется каждый год,
- третья - со стратегией «тестируй и лечи», где 50% населения тестируется каждый год.

Первоначальная стратегия «тестируй и лечи» предполагала, что в модели с непрерывным временем [14] частота испытаний равна 1 в год. В нашей модели это будет соответствовать (с временным шагом в один год) годовому охвату, равному 63% ($1 - e^{-1} \approx 63\%$). Для реализации стратегии «тестируй и лечи» мы предполагаем линейное увеличение принятия с 0 до 100% в период между 2010 и 2012 годами (Рисунок 7а, сплошная линия).

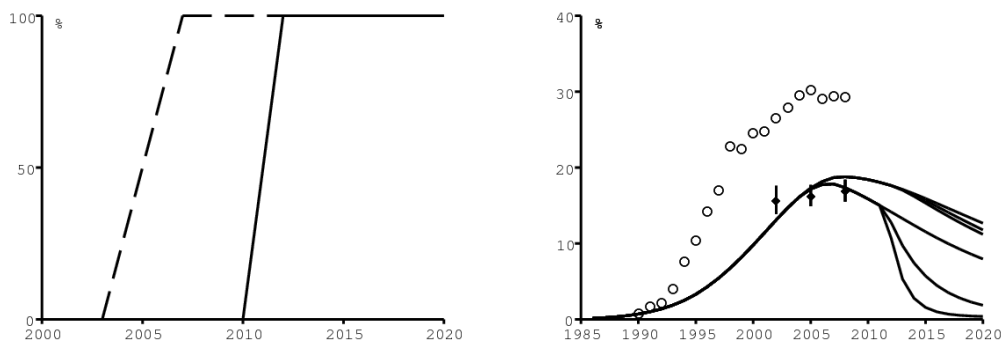


Рисунок 7. (а) Доступ к текущей антиретровирусной программе (пунктирная линия) и стратегии «тестируй и лечи» (сплошная линия). (б) Распространенность ВИЧ в женских консультациях (кружки) и среди населения в возрасте от 15 до 49 лет (три сплошные линии сверху для модели, данные из [21]). Три нижние сплошные линии показывают распространенность людей, живущих с ВИЧ, без антиретровирусных препаратов среди населения в возрасте от 15 до 49 лет.

Давайте сосредоточимся сначала на совокупной статистике. На рисунке 7б показана (сверху вниз) распространенность ВИЧ в женских консультациях, распространенность ВИЧ среди населения в возрасте от 15 до 49 лет и распространенность ВИЧ-положительных людей без антиретровирусных препаратов среди населения в возрасте от 15 до 49 лет. Данные из дородовых клиник (белые кружки) за 1990-2008 годы получены из [10, с. 7]. Черные точки для населения в возрасте от 15 до 49 лет происходят из [21, с. 31]. Сплошные линии сверху на рисунке 7б (три сценария трудно различить) взяты из нашей модели и показывают распространенность среди населения в возрасте от 15 до 49 лет.

Две стратегии «тестируй и лечи» мало влияют на общую распространенность ВИЧ, поскольку уменьшение числа новых инфекций компенсируется снижением смертности от СПИДа. Три нижние сплошные линии на рисунке 7б представляют ВИЧ-положительную популяцию без антиретровирусных препаратов. Самая низкая кривая соответствует стратегии с наибольшей частотой тестов. В отличие от [14, рис. 4В], распространенность ВИЧ снижается (и асимптотически сходится к нулю) даже в базовом сценарии без стратегии «тестируй и лечи». Конечно, это не значит, что нет необходимости в новом вмешательстве.

На рисунке 8а показана смертность, общее количество смертей, деленное на общую численность населения. Белые алмазы соответствуют зарегистрированным смертям [22], белые кружки - смертям, оцененным в [1], а черные алмазы - смертям, оцененным в [26]. Самое последнее число зарегистрированных смертей (белый бриллиант, 2007 год), вероятно, будет пересмотрено в следующем году, потому что есть задержка в обработке реестров смерти. Наша модель не учитывает непрерывное снижение смертности, не связанной со СПИДом, что было причиной небольшого снижения смертности в начале 1990-х годов согласно [26] (это снижение было более очевидным в 1980-х годах, данные не показаны). Очевидно, что стратегия «проверяй и лечи» с самой высокой частотой проверок больше всего снижает смертность.

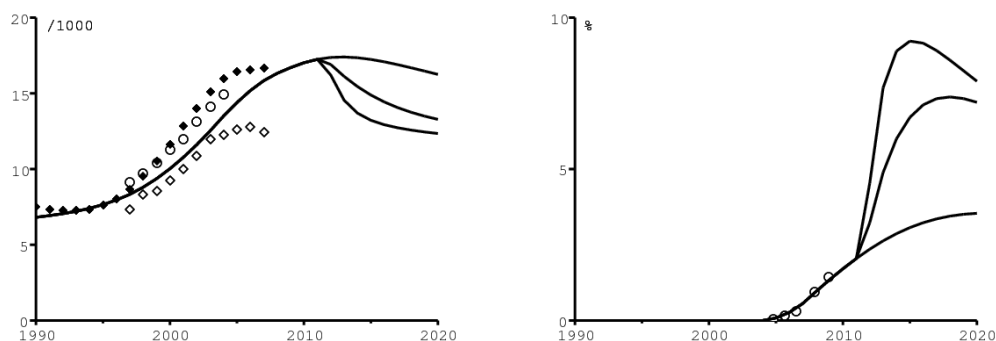


Рисунок 8. (а) Смертность. (б) Доля населения, получающего антиретровирусные препараты.

На рисунке 8b показано, как модель соответствует данным о доле населения, получающего антиретровирусные препараты. Как сообщается [11, с. 16], было 19 500 человек, получавших антиретровирусные препараты из сектора общественного здравоохранения в октябре 2004 года, 78 000 в июле 2005 года и 140 000 в марте 2006 года. Согласно [27, с. 56], число людей, получающих антиретровирусные препараты, достигло 458 951 в декабре 2007 года и 700 500 в декабре 2008 года. Соответствующие пропорции общей численности населения были получены путем деления этих чисел на общую численность населения Южной Африки, оцененную в [26].]. Количество людей, получающих антиретровирусные препараты, уже начнет сокращаться после 2015 года в рамках самой интенсивной стратегии «тестируй и лечи».

На рисунке 9а показана распространенность ВИЧ среди взрослых (возраст ≥ 15 лет) в соответствии с тремя сценариями. Внезапное изменение наклона кривой в 2008 году связано с ростом использования презервативов до 2008 года и нашим предположением о том, что использование презервативов остается постоянным после 2008 года (Рисунок 5). Круг (соответственно, черная точка) на рисунке 9а представляет оценку ЮНЭЙДС за 2008 г. (соответственно из ASSA, Общества актуариев Южной Африки) по заболеваемости среди взрослых [10, с. , 35]. Согласно нашей модели, уровень заболеваемости при нынешней антиретровирусной программе все еще будет выше 0,5% в год в 2020 году.

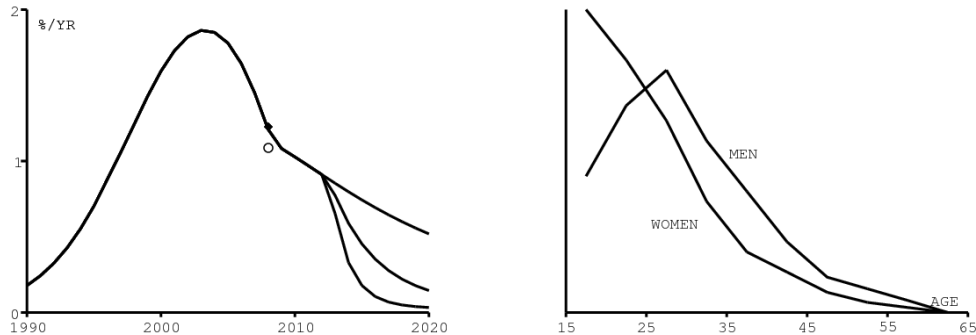


Рисунок 9. (а) Заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди взрослых (возраст ≥ 15 лет) в модели и оценки 2008 года по UNAIDS (кружок) и ASSA (черная точка) [10, с. 35]. (б) Гипотеза о стандартизованном возрастном распределении заболеваемости ВИЧ в соответствии с программным обеспечением Spectrum [23, с. 16] для генерализованных эпидемий (вертикальная шкала не указана).

После этих агрегированных статистических данных давайте рассмотрим те, которые структурированы по возрасту. Во-первых, давайте вспомним, что Spectrum, программное обеспечение, используемое ЮНЭЙДС для своих оценок, предполагает, что стандартизованное возрастное распределение заболеваемости ВИЧ среди мужчин и женщин постоянно с течением времени (Рисунок 9b); временное изменение общей заболеваемости приводится там другим программным обеспечением EPP [23, с. 16].

В отличие от этого, на рисунке 10 показано, как возрастное распределение заболеваемости ВИЧ меняется с течением времени в нашей модели. Есть довольно существенное изменение. Для мужчин (Рисунок 10a) или для женщин (Рисунок 10b) возраст, в котором заболеваемость является наибольшим, смещается в сторону увеличения возраста между 1990 и 2010 годами. Это связано с увеличением использования презервативов, Этот рост был быстрее у молодых людей, чем у пожилых людей, согласно рисунку 5.

Обратите внимание, что распределение мужчин, использованное в «Спектруме» (рисунок 9b), близко к распределению, полученному в 2000 году, при этом максимальная заболеваемость достигала 25–30 лет. Но наша симуляция предполагает, что пик достигнут около 35 в 2010 году (Рисунок 10a). Точно так же распределение, используемое Spectrum для женщин (Рисунок 9b), близко к распределению, полученному для 1990 года, с уменьшением заболеваемости с возрастом. Но мы получаем совершенно разные дистрибутивы за 2000 и 2010 годы.

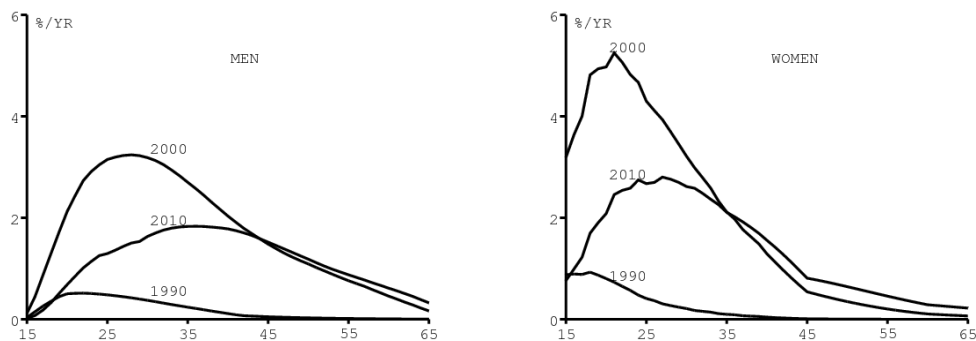


Рисунок 10. (а) Распределение заболеваемости ВИЧ среди мужчин по возрасту в 1990, 2000 и 2010 годах. (В) То же самое среди женщин.

На рисунке 11 показана возрастная пирамида, созданная моделью. Мы сравниваем пирамиду каждые 5 лет с той, что дана [26] (белые кружки), чтобы проверить. Важно иметь правильную возрастную структуру, чтобы иметь возможность корректировать как агрегированные, так и дезагрегированные данные по возрасту.

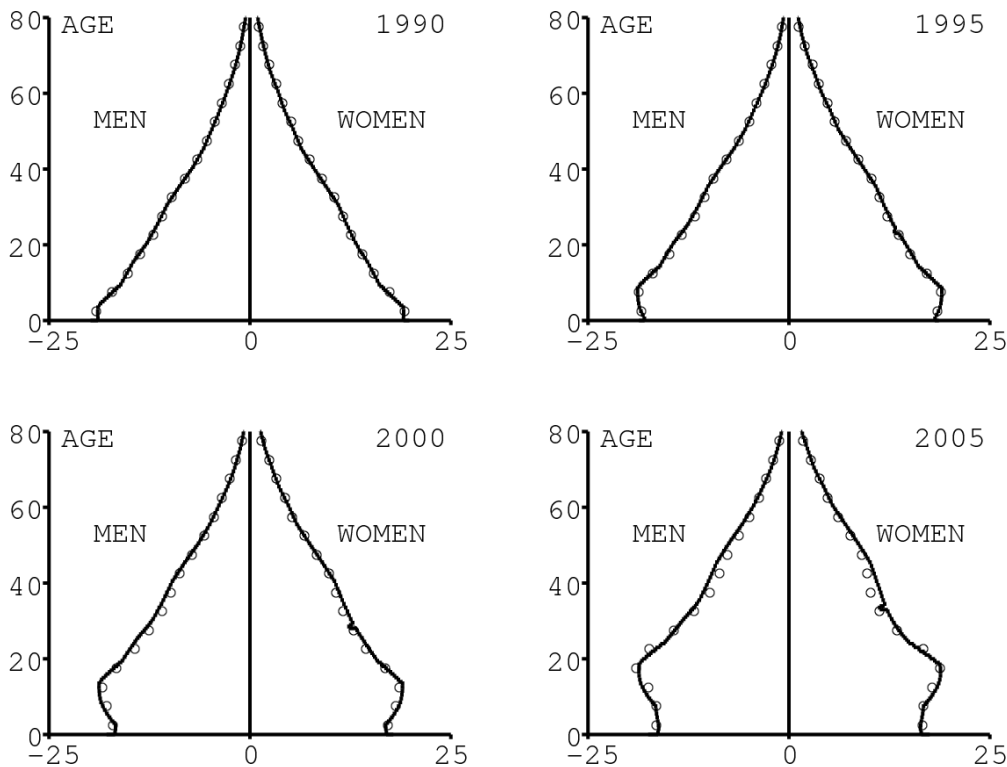
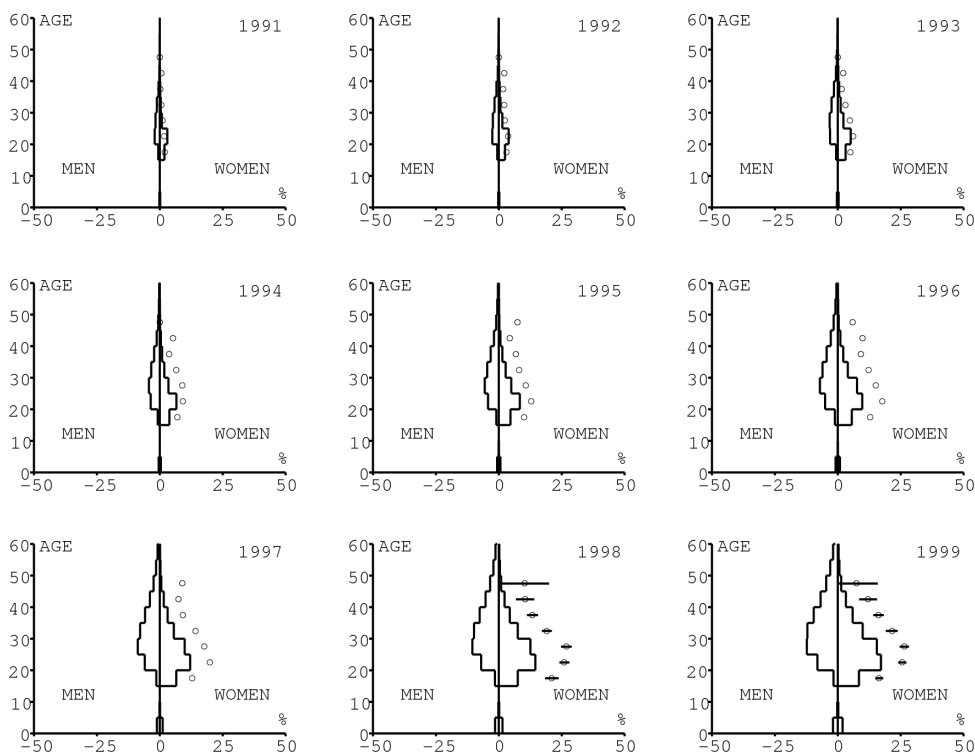


Рисунок 11. Возрастная пирамида в 1990, 1995, 2000 и 2005 годах.

На рисунке 12 показано, как модель соответствует возрастным данным о распространенности ВИЧ-инфекции среди 5-летних возрастных групп за период 1991-2008 годов. Вспомните на рис. 7а, что наши три сценария не начинают различаться до 2010 года. Существует два набора данных. Первая серия представляет распространенность ВИЧ среди женщин в дородовых клиниках: она указана без доверительного интервала для 1991-1997 годов в [8, с. 8] и с доверительными интервалами для 1998-2000 гг. В [5], для 2001-2002 гг. В [7, с. 9], за 2003-2005 гг. В [9, с. 13] и за 2006-2008 годы в [10, с. 8].

Второй набор данных взят из трех национальных исследований, проведенных в 2002 г. [19], 2005 г. [20] и 2008 г. [21]. Они охватывают не только женщины, но и мужчин и детей. Доверительные интервалы представлены горизонтальными полосами на рисунке 12. Данные приведены для 5-летних возрастных групп, за исключением детей в 2002 и 2008 гг., которые сгруппированы в 2-14-летние возрастные группы. Точки на рисунке 12 соответствуют среднему возрасту возрастных групп. Данные, полученные в дородовых женских консультациях, переоценивают распространенность среди женщин той же возрастной группы, что можно увидеть за 2002, 2005 и 2008 годы. Мы скорректировали параметры нашей модели с данными о населении. Поэтому данные из дородовых клиник являются верхними границами для моделируемой распространенности. Соответствие данным на рисунке 12 не идеально. Показатель распространенности ВИЧ явно недооценен для пожилых женщин в 2002 году и завышен для молодых женщин в 2005 году. Соответствие данным за 2008 год достаточно хорошее.



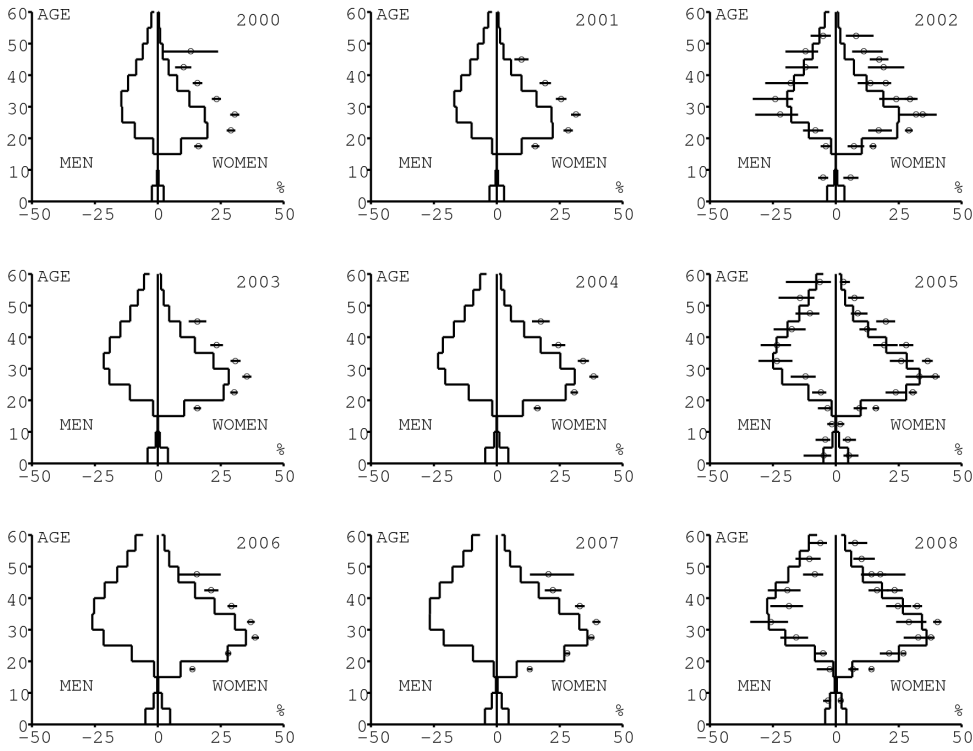


Рисунок 12. Распространенность ВИЧ среди мужчин и женщин по возрасту (по вертикальной оси) в период с 1991 по 2008 год. Данные поступают из дородовых клиник (1991–2008 годы) и обследований населения (2002, 2005 и 2008 годы).

На рисунке 13 показано, как модель соответствует данным о смертности для 5-летних возрастных групп. Есть снова два набора данных:

- серия смертей, зарегистрированных за 1997-2007 годы [22, с. 45-48],
- серия смертей, исправленная только за 1997-2004 годы [1, с. 169].

Смертность, соответствующая этим данным, была рассчитана путем деления числа смертей в 5-летних возрастных группах определенного года на население в этой возрастной группе в соответствии с [26]. Мы попытались скорректировать модель с учетом скорректированных показателей смертности. Существует значительная разница в смертности от зарегистрированных смертей, особенно среди детей в возрасте до 5 лет.

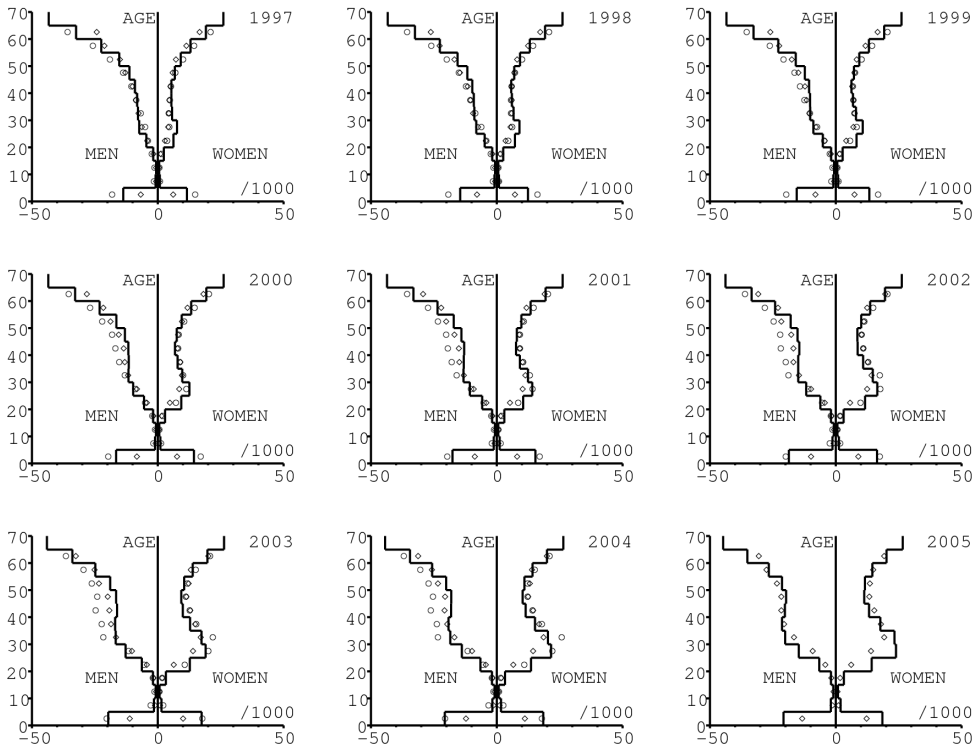




Рисунок 13. Смертность мужчин и женщин как функция возраста (по вертикальной оси) с 1997 по 2007 гг. Данные соответствуют зарегистрированным смертям (1997-2007 гг.) И скорректированным смертям (1997-2004 гг.).

4. Обсуждение

Увеличьте разницу между кривыми на рисунке 9а для заболеваемости ВИЧ среди всего взрослого населения в Южной Африке (приблизительно 35 миллионов человек). Стратегия «тестируй и лечи», в которой каждый год тестируется 20% населения, предотвратит 850 000 новых инфекций по сравнению с нынешней антиретровирусной программой за период 2010–2020 годов. Стратегия с 50% населения, проверяемого каждый год, предотвратит 1,4 миллиона новых инфекций.

Теперь сравните кривые на рисунке 8а для смертности. Общая численность населения Южной Африки составляет около 48 миллионов человек. Стратегия «тестируй и лечи», в которой каждый год тестируется 20% населения, позволит избежать 1,0 миллиона случаев смерти по сравнению с текущей антиретровирусной программой за период 2010–2020 годов. Стратегия с 50% населения, проверяемого каждый год, предотвратит 1,5 миллиона смертей

Наконец, сравните кривые на рисунке 8б для распространенности антиретровирусных препаратов, вернув это значение в масштабах всего населения Южной Африки. Предполагается, что антиретровирусные препараты первого ряда (и, возможно, второго ряда) и последующее медицинское наблюдение стоят около 1000 долларов США в год (более подробное обсуждение см. В [14]).

Стратегия «тестируй и лечи», в которой каждый год тестируется 20% населения, будет представлять примерно на 14 миллионов человек \times лет антиретровирусных препаратов больше, чем текущая антиретровирусная программа за период 2010–2020 годов. Это будет стоить дополнительно 14 миллиардов долларов. Дополнительные расходы на спасенную жизнь составят примерно 14 000 долларов. С учетом 50% протестированного населения эти цифры составят 22 миллиона человек \times лет, 22 миллиарда долларов и 15 000 долларов.

Эти выводы напоминают выводы из [14]. Однако наша модель предполагает, что ежегодная частота тестирования, требуемая [14] для долгосрочной элиминации ВИЧ, вероятно, не столь критична. Целью стратегии «тестируй и лечи» было бы больше выявить максимум ВИЧ-положительных людей среди 5 миллионов, которые в настоящее время живут в Южной Африке, и избежать их предсказуемой смерти в ближайшие годы. С более практической точки зрения такая стратегия вызывает много проблем. Но наши результаты показывают, что было бы интересно начать испытания только с 20% сообщества, проверяемого каждый год. Ежегодное тестирование четверти всех взрослых уже было целью национального стратегического плана на 2007–2011 годы в Южной Африке (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

Второй урок из нашей модели заключается в том, что возрастное распределение заболеваемости ВИЧ в Южной Африке, вероятно, сильно различалось. Это ставит под сомнение гипотезу, использованную в текущей версии программного обеспечения EPP / Spectrum, используемого ЮНЭЙДС для своих оценок статистики ВИЧ во всем мире. В частности, «Спектр» предполагает, что возрастное распределение заболеваемости ВИЧ не меняется во время эпидемии. В программном обеспечении Spectrum зависимость частоты от времени и возраста не рассчитывается с помощью механистической гипотезы, в отличие от нашей модели (см. Уравнения (1) - (2) в приложении). Вместо этого Spectrum использует заболеваемость у взрослых, полученную с помощью программного обеспечения EPP; эта заболеваемость зависит от времени, но не от возраста; оно получается путем подгонки к агрегированным данным о распространенности. Затем Spectrum предполагает, что распределение заболеваемости по возрасту такое же, как на Рисунке 9б, если не проводится демографическое и медицинское обследование, показывающее распространенность ВИЧ в стране. Если проводятся одно или два обследования, то по этим обследованиям рассчитывается распределение заболеваемости по годам по возрасту [15]. Однако предполагается, что полученное таким образом возрастное распределение остается постоянным с начала эпидемии [23, с. 15-17]. Таким образом, «Спектр» может распределять заболеваемость среди взрослых по данным ПОП между различными возрастными группами. На рисунке 10 показано, что возрастное распределение заболеваемости может значительно варьироваться во время эпидемии. В итоге, наша модель предлагает изменить способ, которым Spectrum рассчитывает возрастное распределение заболеваемости во времени. Механистический подход, как в нашей модели, может быть альтернативой.

Приложение: модельные уравнения

Индекс k обозначает либо женщин ($k = f$), либо мужчин ($k = m$).

- $S_k(t, x)$ является здоровой популяцией пола k в возрастном классе $x \geq 1$ в момент времени t ($t \geq t_0$). Возрастной класс x фактически соответствует людям, чей точный возраст находится между $x - 1$ и x .
- $I_k(t, x, y)$ является популяцией пола k в возрастном классе x в момент времени t , которая была ВИЧ-положительной в течение y лет и не имела антиретровирусных препаратов ($1 \leq y \leq x$).
- $A_k(t, x, y)$ ВИЧ-положительная популяция пола k в возрастном классе x в момент времени t , которая получает антиретровирусные препараты и которая провела y лет ($1 \leq y < x$) с инфекцией, но без лечения. Другими словами, счетчик y увеличивается со временем, когда зараженный человек не получает лечения. Он остается постоянным во время лечения. Если лечение прекращается, то человек возвращается в купе I и метр *будет* снова расти в течение долгого времени.

Для удобства определим

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

а также $N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x)$,

Таблица 1 определяет различные параметры и их значения. В частности, избыточная смертность от СПИДа

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

с $\rho_0 = 0,4$ а также

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

В противном случае,

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

Мы предполагаем, что параметр $c_0(t)$ линейно возрастает с 0 до 10% в период с 1987 по 1995 г., затем с 10% до 80% в период с 1995 по 2007 г. и остается постоянным в дальнейшем. Параметр $c_1(t)$ равен 0,03 до 1998 года, линейно уменьшается до 0,01 в 2008 году и остается постоянным в дальнейшем. Трудно избежать таких трудоемких предположений, учитывая желаемую форму кривой выживаемости для ВИЧ-позитивных детей (рис. 6а) и данные об использовании презервативов (рис. 5а, б).

Таблица 1. Обозначения и значения параметров.

K	пол (женский или мужской)	f или m	
t_0	год внедрения ВИЧ	1986	[12]
T	время	$t \geq t_0$	
ω	максимальный возраст считается	100 лет	
$I_{кс}$	возраст	$1 \leq x \leq \omega$	
y	время с момента заражения без антиретровирусных препаратов	$1 \leq y \leq x$	
x_0	возраст первой зараженной женщины	16 летний	выбор
$b(t_0)$	мужские (и женские) ежегодные роды во время t_0	20	регулировка
p_f	вероятность передачи ВИЧ (от мужчины к женщине)	85%	регулировка
p_m	вероятность передачи ВИЧ (от женщины к мужчине)	50%	регулировка
q_0	вероятность передачи от матери ребенку	40%	[23]
q_1	вероятность передачи от матери ребенку с профилактикой	5%	[23]
ε	относительная инфекционность людей на антиретровирусные препараты	1%	[14]
ϕ	остановка антиретровирусных препаратов	1,5%	[14]
τ	годовая доля протестированных на ВИЧ	0, 20, 50%	
$N_k(t_0, x)$	возрастная пирамида во времени t_0	рисунок 1а	[26]
$\mu_k(x)$	смертность, если ВИЧ-отрицательный	рисунок 1б	[1]
$b(t)/b(t_0)$	эволюция рождений	рисунок 2а	[26]
$\beta(x)$	нормализованная женская фертильность	рисунок 2б	[25]
u	занижение данных о сексуальных партнерах мужского пола	0,5	регулировка
$u r(x)$	коэффициент оборота мужского полового партнера	рисунок 3	Б. Аверт
$s(x, y)$	выбор мужского полового партнера	рисунок 4	данные
$c(t, x)$	использование презервативов	рисунок 5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	избыточная смертность от СПИДа	рисунок 6а	[13]
$\rho_1(y)$	избыточная смертность от СПИДа у взрослых	рисунок 6а	[14]
$\sigma(y)$	антиретровирусная смертность	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	доступ к профилактике передачи от матери ребенку	рисунок 6б	[27]
$h_2(t)$	доступ к текущей антиретровирусной программе	рисунок 7а	
$h_3(t)$	доступ к "проверить и лечить"	рисунок 7а	
ψ	доля начальных антиретровирусных препаратов в настоящее время	40%	регулировка

Сохраните обозначения [14] и установите $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$, Предполагается, что сила заражения

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$ а также $\lambda_m(t, x)$ и между 0 и 1. Когда распространенность ВИЧ и антиретровирусных препаратов низкая,

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

В связи с $\lambda_f(t, x)$,

- у женщины возраста x частота вращения ее сексуальных партнеров-мужчин равна $r(x)$,
- с вероятностью $s(x, z)$ возраст партнера мужского пола составляет z
- с вероятностью $J_m(t, z)/N_m(t, z)$, этот мужской партнер заразен.

В связи с $\lambda_m(t, x)$,

- женщины возраста z выбирают мужчин возраста x с вероятностью $s(z, x)$
- мужчина в возрасте x имеет долю $1/N_m(t, x)$ "сексуального спроса" для мужчин в возрасте x .

Эта модель полностью ориентируется на выбор, сделанный женщинами. Это позволяет избежать проблемы баланса мужских и женских предпочтений. В некотором смысле это выглядит как классические демографические модели, в которых число рождений зависит от количества женщин, но не от числа мужчин, или модели трансмиссивных заболеваний, когда комары кусают людей с определенной скоростью [2].

Вероятность того, что новорожденный будет ВИЧ-положительным,

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

Это означает, что женщины, получающие антиретровирусные препараты в течение нескольких лет, не передают ВИЧ своим детям.

Предполагается, что скорость запуска антиретровирусных препаратов

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

Обратите внимание, что с текущей антиретровирусной программой ($h_2 = 1$ а также $h_3 = 0$), ВИЧ-позитивные люди подвержены двум рискам параллельно: риск умереть по ставке $\rho(x, y)$ и риск (или, скорее, шанс) запуска антиретровирусных препаратов со скоростью $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$. Таким образом, фракция starting запускает антиретровирусные препараты.

Определите начальное условие во время t_0 , $N_k(t_0, x)$ дается для всех $1 \leq x \leq \omega$.

- Для всех $1 \leq x \leq \omega$, $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$ а также $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$,
- Для всех $1 \leq y \leq x \leq \omega$, $I_k(t_0, x, y) = 0$ а также $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$,
- $A_k(t_0, x, y) = 0$ для всех $1 \leq y < x \leq \omega$.

С $t \geq t_0$ а также $1 \leq x \leq \omega - 1$ здоровая популяция дается

$$\begin{aligned} S_k(t+1, 1) &= b(t) (1 - \pi(t)), \\ S_k(t+1, x+1) &= (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x)) S_k(t, x). \end{aligned}$$

Зараженное население без лечения предоставляется на $t \geq t_0$ а также $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ по

$$\begin{aligned} I_k(t+1, 1, 1) &= b(t) \pi(t), \\ I_k(t+1, x+1, 1) &= (1 - \mu_k(x)) \lambda_k(t, x) S_k(t, x), \\ I_k(t+1, x+1, y+1) &= (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y)) I_k(t, x, y) \\ &\quad + \phi (1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y). \end{aligned}$$

Находящееся на лечении население предоставляется на $t \geq t_0$ а также $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ по

$$\begin{aligned} A_k(t+1, x+1, y) &= (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y) \\ &\quad + (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y)) \theta(t, x, y) I_k(t, x, y), \end{aligned}$$

а также $A_k(t, 1, 1) = 0$ для всех t .

Спасибо

Части этой статьи были представлены на рабочем совещании ВОЗ « *Моделирование воздействия АРТ на туберкулез и ВИЧ* » (Женева, 4–6 ноября 2009 г.) и на совещании ЮНЭЙДС « *Разработка моделей для оценки показателей ВИЧ* » (Лондон, 19-20 января 2010 г., <http://www.epidem.org>). Отдельное спасибо Брайану Уильямсу за его предложения и Мерси Камупире за обмен данными.

Библиографические ссылки

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.
3. Bасаёр, N., Oуифки, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. J. Math. Biol. 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. Popul. Stud. (Camb.) 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. Am. J. Epidemiol. 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. AIDS 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. Lancet 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. PLoS Med. 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. South African J. Sci. 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. Demogr. Res. 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. Demogr. Res. 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.

27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G. , Lloyd-Smith, J. O. , Gouws, E. , et coll. , 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. PLoS Med. 3(7), 1032-1040.