

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА Е, В ПОПУЛЯЦИИ

Н.А. Контаров^{1,2}, Н.В. Юминова², Г.И. Алаторцева², Л.Н. Лухверчик^{2,3},
З.Ш. Нурматов³, И.В. Погарская²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

² ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ НПО «Профилактическая медицина», Москва, Россия

Резюме. Гепатит Е — острое вирусное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которое характеризуется преимущественно водным путем передачи, циклической вспышечной заболеваемостью и частым развитием острой печеночной энцефалопатии у беременных. Эпидемиологические вспышки возникают в странах Центральной Азии, Африки и Латинской Америки. К эндемичным странам относят Китай, Индию, Туркмению, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан, Кыргызстан, Боливию, Мексику, Тайвань. Доля гепатита Е в структуре острых вирусных гепатитов во время вспышек колеблется от 64,7 до 80%, в условиях спорадической заболеваемости — от 10 до 18,8%. Доля гепатита Е в структуре острых вирусных гепатитов колеблется от 0,5 до 12,6% в европейских странах и на отдельных территориях РФ. Подтверждена скрытая активная циркуляция вируса в ряде регионов РФ. Все завозные случаи связаны с недавним посещением заболевшими регионов с высокой заболеваемостью гепатитом Е. При этом заболевание клинически ничем не отличалось от типичной инфекции, вызванной вирусом гепатита Е, но у контактировавших лиц случаев инфицирования не наблюдалось. Отсутствие контактной передачи в этом случае связывают с низкой выживаемостью вируса вне организма. Источником инфекции являются больные с любой формой заболевания, в том числе и безжелтушной. Повышенный риск инфицирования вирусом гепатита Е характерен для работников животноводческих хозяйств, осуществляющих уход за свиньями, сотрудников предприятий мясоперерабатывающей промышленности, занятых первичной обработкой туш и работающих в убойных цехах. ВОЗ сообщает о 20 млн случаев инфицирования вирусом гепатита Е, 3 млн острых случаев гепатита Е, 70 000 летальных случаев в год. Среди причин смерти от гепатита Е на первом месте находится хроническая патология печени — до 70%, затем гибель беременных — до 40% и на последнем месте — острая печеночная и почечная недостаточность — до 4%. Разработка математической модели развития инфекции, вызванной вирусом гепатита Е позволила бы осуществлять прогноз изменения заболеваемости данной инфекцией на контролируемой территории. В работе впервые продемонстрирована математическая модель развития гепатита Е в популяции с учетом формы заболевания. С помощью данной модели возможно осуществлять прогноз числа заболевших наиболее опасной желтушной формой гепатита Е и числа восприимчивых к данной инфекции в период подъема заболеваемости на данной территории.

Ключевые слова: гепатит Е, желтушная форма гепатита Е, безжелтушная форма гепатита Е, математическая модель, время удвоения инфекции, передаточное число, популяция.

Адрес для переписки:

Контаров Николай Александрович
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 674-01-99.
E-mail: kontarov@mail.ru

Contacts:

Nikolay A. Kontarov
105064, Russia, Moscow, Small Kazenny Lane, 5a,
I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 674-01-99
E-mail: kontarov@mail.ru

Библиографическое описание:

Контаров Н.А., Юминова Н.В., Алаторцева Г.И., Лухверчик Л.Н.,
Нурматов З.Ш., Погарская И.В. Математическая модель развития
инфекции, вызванной вирусом гепатита Е, в популяции // Инфекция
и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 381–384. doi: 10.15789/2220-7619-2019-
2-381-384

Citation:

Kontarov N.A., Yuminova N.V., Alatorceva G.I., Luchverchik L.N.,
Nurmatov Z.Sh., Pogarskaya I.V. A mathematical model for developing
hepatitis E virus infection in human population // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2,
pp. 381–384. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-381-384

A MATHEMATICAL MODEL FOR DEVELOPING HEPATITIS E VIRUS INFECTION IN HUMAN POPULATION

Kontarov N.A.^{a,b}, Yuminova N.V.^b, Alatorseva G.V.^b, Lukhverchik L.N.^b, Nurmatov Z.Sh.^c, Pogarskaya I.V.^b

^a I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^b I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^c SPS "Preventive Medicine", Moscow, Russian Federation

Abstract. Hepatitis E is an acute viral infectious disease transmitted by fecal-oral route mainly through fecally contaminated drinking water, with cyclic outbreaks and frequent development of acute hepatic encephalopathy in pregnant women. Hepatitis E epidemic outbreaks occur in Central Asia, Africa and Latin America, whereas China, India, Turkmenistan, Kazakhstan, Tajikistan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, Bolivia, Mexico, and Taiwan represent endemic geographic regions. Hepatitis E in the structure of acute viral hepatitis morbidity during outbreaks ranges from 64.7% to 80%, whereas sporadic morbidity may be up to 10 to 18.8%. In contrast, percentage of hepatitis E in acute viral hepatitis varies from 0.5% to 12.6% in European countries and some territories of the Russian Federation. The latent active virus circulation was confirmed in various regions of the Russian Federation. All introduced cases were related to recent traveling to the regions with high incidence of hepatitis E, which course clinically did not differ from standard hepatitis E infection, but no cases of infection were recorded after exposure. Lack of contact transmission in this case was associated with low virus survival in environment. Patients with any clinical form including anicteric serve as a source of infection. An increased risk of hepatitis E infection is typical for livestock workers dealing with pigs, employees of meat processing plants engaged in primary meat carcass processing and working at slaughterhouse. According to the World Health Organization, 20 million cases of hepatitis E virus infection are recorded annually, among which 3 million cases account for acute hepatitis E and related 70 000 lethal outcomes. Chronic liver disorders comprising up to 70% followed by death of pregnant women (40%) as well as acute liver and kidney failure reaching as low as 4% result in lethal outcome in hepatitis E patients. Creating a mathematical model for development of hepatitis E infection could allow to predict changes in its morbidity rate at controlled area. Here, for the first time we propose a mathematical model for developing hepatitis E in human population based on disease course, which may potentially predict an incidence rate for the most dangerous icteric hepatitis E as well as assess amount of individuals susceptible to it at morbidity rise in the geographic region.

Key words: hepatitis E virus, icteric and anicteric hepatitis, mathematical model, infection doubling time, transmission number, population.

Введение

Гепатит Е является распространенным заболеванием в бедных странах и странах с низким уровнем гигиены [3]. Имеются две формы протекания данной инфекции: наиболее опасная желтушная и безжелтушная. Наиболее опасной данная инфекция является для беременных, в следствие высокой степени вертикальной трансмиссии [1, 2, 4]. При этом в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют количественные данные о динамике изменения желтушных форм, их соотношении с восприимчивыми членами популяции и инфицированными безжелтушными формами. В этой связи предпринята попытка восполнить указанный пробел посредством применения математического моделирования.

Материалы и методы

В полученной нами математической модели рассматривается развитие двух форм гепатита Е — желтушной и безжелтушной — после незначительного общего инкубационного периода. Пусть $X(t)$, $Y(t)$, $A(t)$ и $Z(t)$ обозначают численности, соответственно, восприимчивых, инфици-

рованных, членов популяции с желтушной формой и членов популяции с безжелтушной формой из общей популяции N , занимающей ограниченную территорию. Предположим, что восприимчивые умирают естественной смертью со скоростью μ ; больные желтушной формой умирают от инфекции со скоростью d : $1/d$ имеет порядок дней. Составим систему дифференциальных уравнений, описывающих схему заболевания:

$$\frac{dX}{dt} = B - \mu X - \lambda cX, \lambda = \frac{\beta Y}{N}, \quad (1)$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda cX - (v + \mu)Y, \quad (2)$$

$$\frac{dA}{dt} = pvY - (d + \mu)A, \quad (3)$$

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - p)vY - \mu Z, \quad (4)$$

$$N(t) = X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t), \quad (5)$$

где B — скорость пополнения восприимчивых, μ — скорость естественной смерти, не связанной с болезнью, β — вероятность получения инфекции от случайного члена популяции, c — количество контактов, d — скорость гибели, вызванной желтушной формой, p — доля членов

популяции с желтушной формой, v — скорость превращения заболевания в желтушную форму, $1/v = D$ — средний инкубационный период стадии болезни до разделения на две возможных формы. Общая численность популяции при этом непостоянна и может быть получена при сложении уравнений (1–5):

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - dA.$$

Результаты и обсуждение

Рассмотрим решение уравнений системы с учетом допущений, сделанных при составлении модели, и введем численные значения параметров модели. Если $X \approx N$, тогда Y аппроксимируется следующим выражением:

$$Y(t) = Y(0)e^{v(R_0-1)t} = Y(0)e^{rt}, \tag{6}$$

где R_0 — базовое «передаточное» число, $1/v$ — средний инкубационный период, $Y(0)$ — первоначальное количество заразных людей в популяции. Действительная скорость роста r положительная, если имеет место эпидемия ($R_0 > 1$), $R = \beta c/v$. Из (6) мы можем получить время удвоения числа жертв эпидемии:

$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{v(R_0-1)}. \tag{7}$$

Видно, чем больше «передаточное число», тем короче время удвоения $t_{0.5}$.

Если теперь подставить уравнение (6) в уравнение (3) для больных желтушной формой, получим:

$$\frac{dA}{dt} = pvY(0)e^{rt} - (d + \mu)A. \tag{8}$$

Вначале вспышки заболевания число заболевших с желтушной формой равно 0, то есть $A(0) = 0$, следовательно, решение уравнения (8) выглядит следующим образом:

$$A(t) = pvY(0) \frac{e^{rt} - e^{-(\mu+d)t}}{r+d+\mu}. \tag{9}$$

Оценка r для $c = 2, = 0,0000025$ и $v = 0,03$ следующая: $r = v(R_0 - 1) = -0,03$, что также указывает на отсутствие эпидемии.

Также сделаны оценки других параметров модели: $d \approx \mu = 0,03$ день⁻¹, $p = 0,7$, $v = 0,03$ день⁻¹, $c = 2$ контакта в день, B в результате можно сделать прогностическую оценку числа инфицированных $A(t)$ с желтушной формой и построить зависимость $A(t)$ в зависимости от различных значений, указанных выше параметров модели (рис. 1).

Из полученной зависимости видно увеличение числа инфицированных желтушной фор-

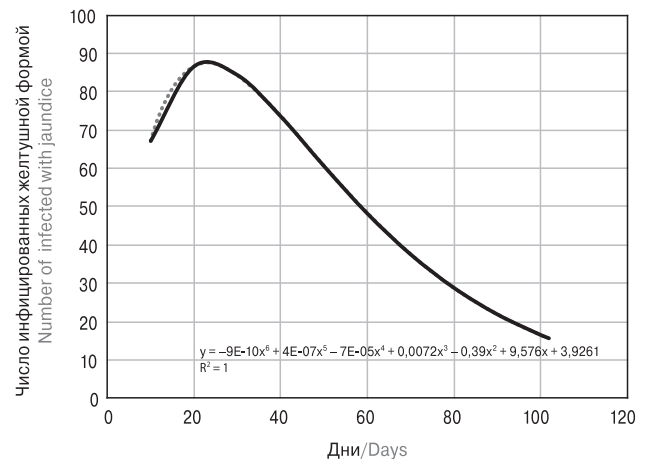


Рисунок 1. Зависимость числа заболевших желтушной формой от времени

Figure 1. A time-dependent relation for incidence of icteric hepatitis E

мой до определенного максимума и затем довольно быстрое снижение, то есть желтушная форма инфекции должна проявляться сразу после инкубационного периода или во время него. С помощью данной зависимости можно осуществлять прогноз числа заболевших наиболее опасной желтушной формой гепатита E на контролируемой территории. С помощью указанного на графике аппроксимирующего уравнения возможно определение точного числа инфицированных желтушной формой в соответствующий день от выявления данной формы инфекции.

Также представляется интересным исследование изменения стационарного числа восприимчивых X от стационарного числа инфицированных желтушной формой гепатита A и числа стационарного восприимчивых X от стационарного числа инфицированных безжелтушной формой:

$$X = \frac{(v + \mu)N}{c\beta}, \tag{10}$$

$$Z = \frac{(1 - p)(d + \mu)(B - \mu N)}{pdv}, \tag{11}$$

$$A = \frac{B - \mu N}{d}. \tag{12}$$

При численном моделировании принимались следующие параметры модели в приближении популяции города-миллионника с учетом того, что инфекция передается по фекально-оральному механизму и источником инфекции являются небольшие организованные коллективы с $N = 1000$ человек: c изменялось от 2,0 до 4,0 контактов в день с шагом 0,5; $\beta = 0,0000025$; $v = 0,03$ день⁻¹; $d \approx \mu = 0,03$ день⁻¹, $p = 0,7$; B изменялось от 355 до 405 с шагом 10 человек.

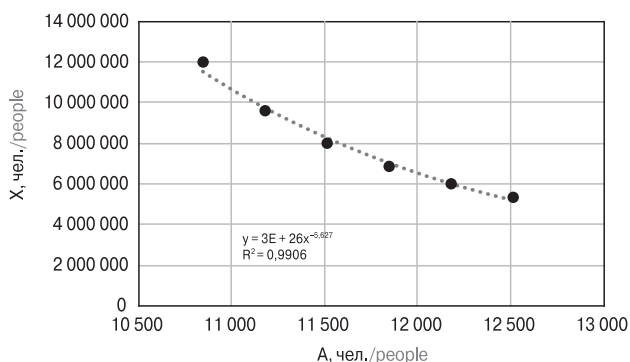


Рисунок 2. Зависимость числа восприимчивых от числа инфицированных с желтушной формой
Figure 2. A susceptible-to-infected relation for icteric hepatitis E

В результате численного эксперимента были получены зависимости гиперболического типа, представленные на рисунках 2 и 3.

Из полученных результатов видно различие числа инфицированных желтушной формой в сравнении с безжелтушной: заболевших желтушной формой больше, при этом число восприимчивых в обоих случаях уменьшается с увеличением числа инфицированных жел-

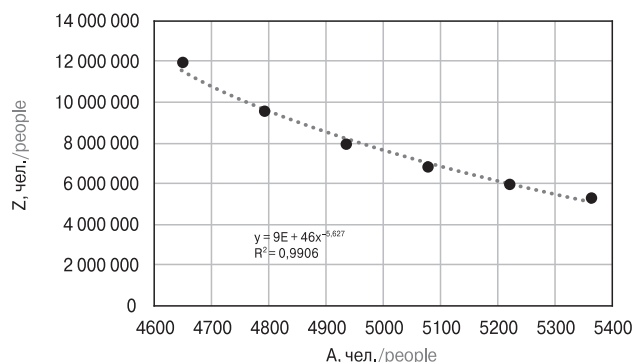


Рисунок 3. Зависимость числа восприимчивых от числа инфицированных с безжелтушной формой
Figure 3. A susceptible-to-infected relation for anicteric hepatitis E

тушной и безжелтушной формами по гиперболическому закону.

С помощью полученной математической модели можно проводить прогноз динамики изменения числа заболевших желтушной формой, оценивать уменьшение числа восприимчивых членов популяции в период увеличения заболеваемости гепатитом E и увеличение членов популяции с желтушной и безжелтушной формами.

Список литературы/References

1. Khuroo M.S., Kamili S., Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*, 1995, vol. 345, pp. 1025–1026.
2. Khuroo M.S., Kamili S., Khuroo N.S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J. Viral Hep.*, 2009, vol. 16, pp. 519–523. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01101.x
3. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 22, no. 31, pp. 7030–7045. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7030
4. Singh S., Mohanty A., Joshi Y.K., Deka D., Mohanty S., Panda S.K. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J. Pediatr.*, 2003, vol. 70, pp. 37–39.

Авторы:

Контаров Н.А., к.б.н., доцент кафедры медицинской и биологической физики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Юминова Н.В., д.б.н., зам. директора по науке, зав. лабораторией детских вирусных инфекций ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Алаторцева Г.И., к.б.н., зав. лабораторией клонирования вирусных геномов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Лухверчик Л.Н., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клонирования вирусных геномов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Нурматов З.Ш., к.м.н., руководитель Республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций НПО «Профилактическая медицина», г. Бишкек, Киргизская Республика;
Погарская И.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Kontarov N.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical and Biological Physics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Yuminova N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Childhood Viral Infections, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Alatortseva G.I., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Viral Genome Cloning, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Lukhverchik L.N., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Viral Genome Cloning, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Nurmatov Z.Sh., PhD (Medicine), Head of the Republican Scientific and Practical Center on Surveillance for Viral Infections SPS “Preventive Medicine”, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Pogarskyia I.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 05.05.2018
Отправлена на доработку 26.03.2019
Принята к печати 29.04.2019

Received 05.05.2018
Revision received 26.03.2019
Accepted 29.04.2019