

XVI международная конференция
«Забабахинские Научные Чтения – 2023»



РФЯЦ-ВНИИТФ

РОСАТОМ

**Решение обратной задачи определения контактного
числа R в период подъема заболеваемости
гепатитом С, связанного с употреблением
инъекционных наркотиков**

Семенова Д.А., Пименов Н.Н., Каминский Г.Д.

30 мая 2023
г. Снежинск

Актуальность

В структуре заболеваемости хроническими вирусными гепатитами наибольшую долю составляют пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) – **77,3%**.

Оценка глобальной распространенности вирусного гепатита С составляет **56,8** миллионов (95% ДИ 55,2-67,8) человек.

В Российской Федерации кумулятивно наблюдается **более 2 млн.** больных хроническим гепатитом С (по некоторым оценкам, **до 5 млн.**), около **35 тыс.** смертей от цирроза и рака печени.

Ежегодно регистрируется около **50 тыс.** случаев хронического гепатита С, заболеваемость составляет 30-40 тыс. на 100 тыс. населения.

В среднем, уровень регистрации ХГС в течение 10 лет остается на одном уровне с небольшими колебаниями.

Последствия ХГС оказывают существенное влияние на здоровье населения. Пациенты погибают не от непосредственного воздействия вируса (острой печеночной недостаточности), а от хронических последствий, а именно сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронических заболеваний почек, фиброза и цирроза печени.

Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 May;7(5):396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35180382.

Данные Роспотребнадзора, 2018-2022 гг.

Пути передачи

Сохраняются случаи острого гепатита С, связанные с наркотическим путем передачи инфекции.

Эти больные пополняют пул больных хроническим гепатитом С.

Для лиц с опиатной зависимостью характерна высокая инфицированность вирусами с парентеральным путем передачи, в частности вирусами гепатита С (НСV) и В (HBV). 30-50% больных инфицируются на 1 году наркотизации и для них характерна исходная ассоциация гепатотропных вирусов [1].

По результатам эпидемиологических исследований контингента активных потребителей инъекционных наркотиков в Москве, Волгограде и Барнауле показано, что 60-70% из них инфицированы НCV [2].

1. П.П. Огурцов НВМ. Лечение хронического гепатита С у лиц с наркотической зависимостью. Гепатологический форум. 2007:16–20.

2. Knowledge for action in HIV/AIDS in the Russian Federation. Report on the results of the Russian-British Research Program (2006).

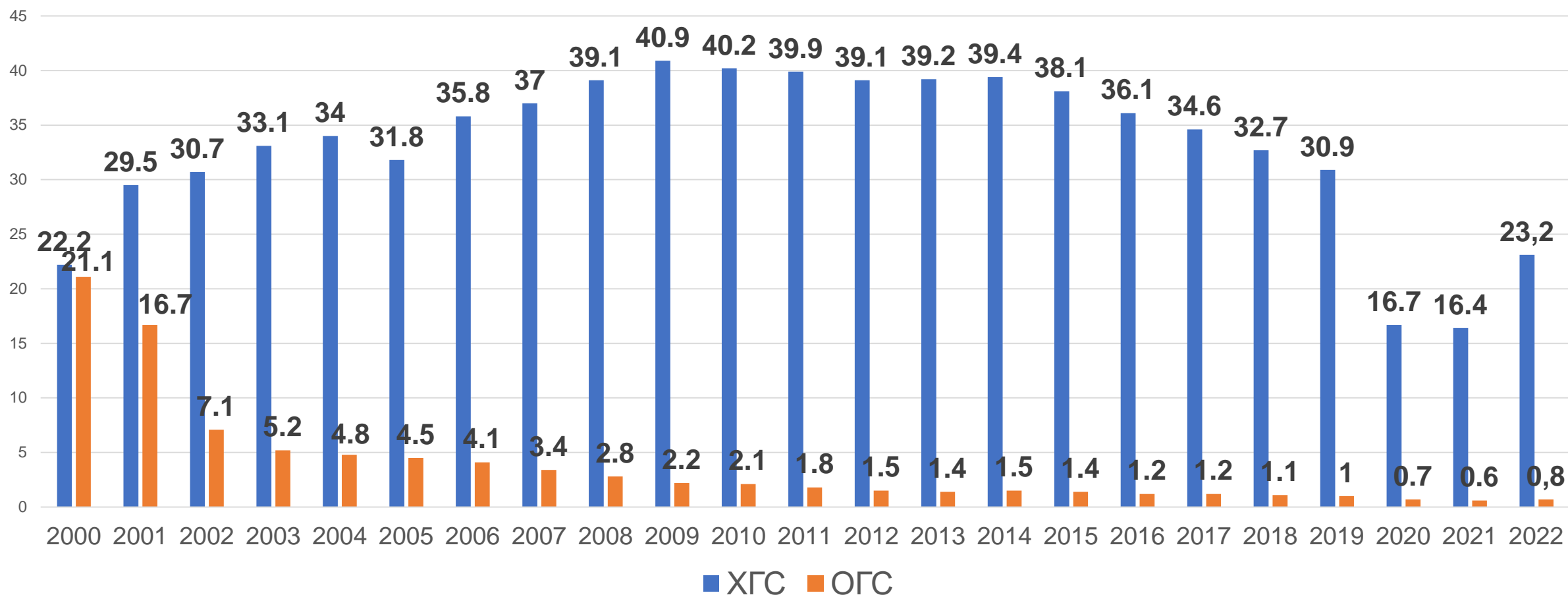
Пути передачи

Исходя из 8 377 человеко-лет наблюдения, максимальная частота передачи ВГС половым путем составила 0,07% в год 95% ДИ [0,01;0,13], или примерно один случай на 190 000 ПОЛОВЫХ КОНТАКТОВ.

Tahan V, Karaca C., Yildirim B., Bozbas A., Ozaras R., Demir K., Avsar E., Mert A., Besisik F., Kaymakoglu S., Senturk H., Cakaloglu Y., Kalayci C., Okten A., Tozun N. Sexual transmission of HCV between spouses. Am J Gastroenterol. 2005;100:821–4. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40879.x.

Эпидемиология

Заболеваемость ОГС и ХГС в Российской Федерации с 2000 по 2022 гг.



Данные ф. ФСН № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»

Наркотическая вспышка ВГС в конце 1990-х – начале 2000

В настоящее время не вызывает сомнений, что отчетливая активизация эпидемического процесса гепатита С, резкий рост показателей заболеваемости, изменение возрастного состава заболевших гепатитом С (преобладание среди них молодежи) обусловлены «эпидемией наркомании» в стране, широким распространением внутривенного употребления наркотических препаратов и прежде всего среди лиц 15-25 лет (Г.Г. Онищенко, И.В. Шахгильдян, 2000).

У 50,6-56,6% больных острым ГС установлено в последние годы заражение вирусом гепатита С при внутривенном введении наркотиков, хотя в 1995 г. такой путь инфицирования имел место лишь у 16,6% заболевших (Н.Ю. Бахлыкова, 1998; О.Н. Ершова, 2000 г. и др.).

Цель

Определение параметров эпидемического процесса (контактного числа инфекции R) вирусного гепатита С на основе моделирования динамики заболеваемости

Материалы и методы

- Статистические данные медицинских организаций Тульской области о количестве зарегистрированных случаев заболевания гепатитом С
- Число случаев заболевания: **1 468**
- Период наблюдения: **30 лет** (1991-2021).
- **Месячные** данные
- Оценка параметра R проводилась методом градиентного спуска [1] в соответствии с общей методологией решения обратных задач [2].

1. Gasnikov A. V. *Modern Numerical Optimization Methods: Universal Gradient Descent Method* (Mosk. Fiz.-Tekh.Inst., Moscow, 2018) [in Russian].
2. Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. *Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems. Comput. Math. and Math. Phys.* 60, 1889–1899 (2020)

Материалы и методы

Сопоставление модельных данных с реальными проводилось на основании Евклидова расстояния (Q):

$$Q = \sqrt{\frac{\sum_0^N (I_t - M_t)^2}{N}}$$

где

I_t - фактическое значение заболеваемости в месяц t ,

M_t – модельное значение заболеваемости в месяц t ,

N – число недель наблюдения.

Моделирование производилось в оригинальной программе «Ковидэкзе»

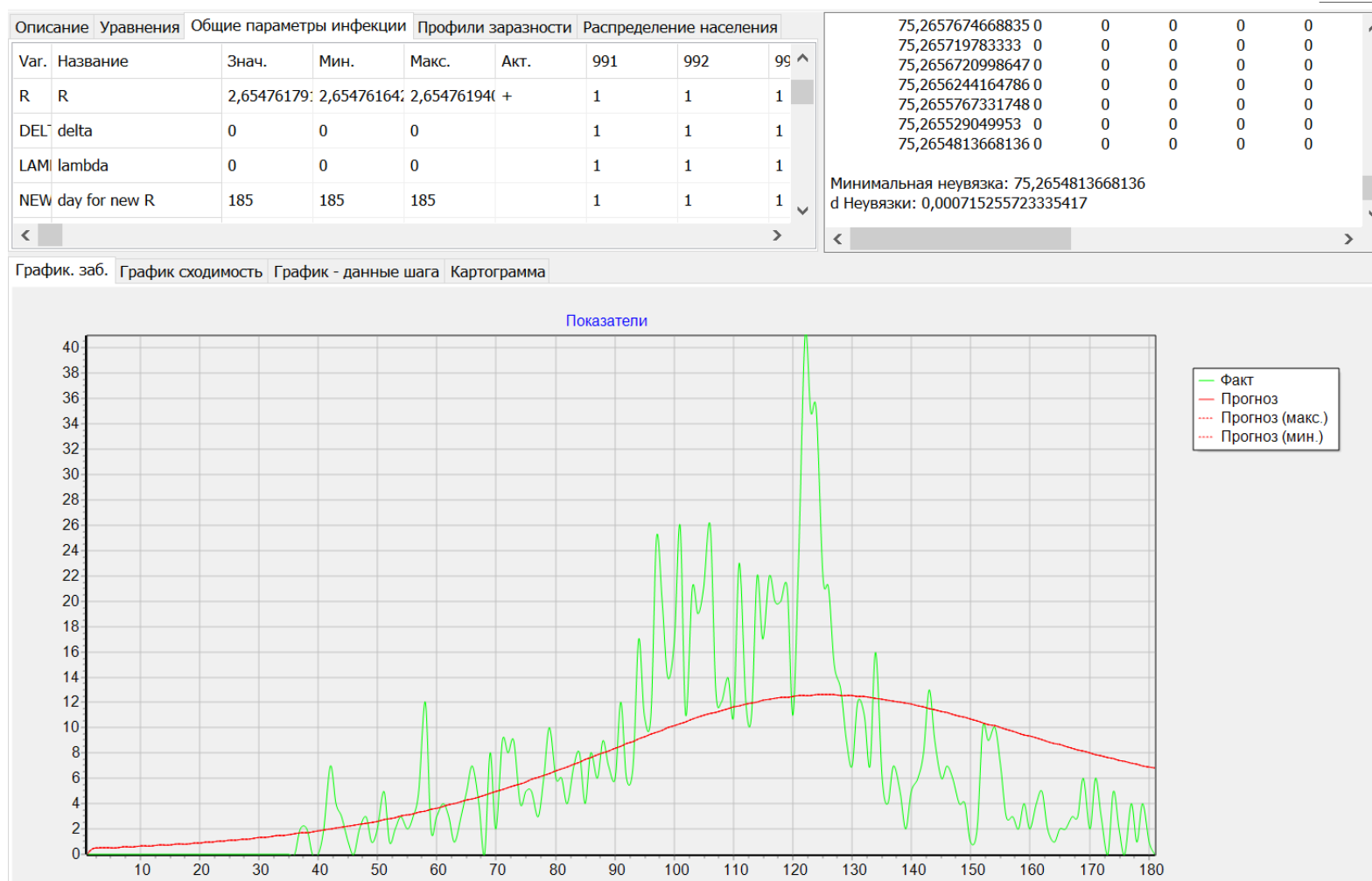
Модель

- В работе использована *SEIRS* модель эпидемического процесса в абсолютных значениях числа новых случаев заболевания с управлением.
- Особенностью модели является учет острых и хронических форм заболевания, а также расчет численности популяции N , из которой исключаются умершие и изолированные.
- В связи с низкой интенсивностью полового пути передачи рассматривался только наркотический пути передачи вирусного гепатита С.

Модель

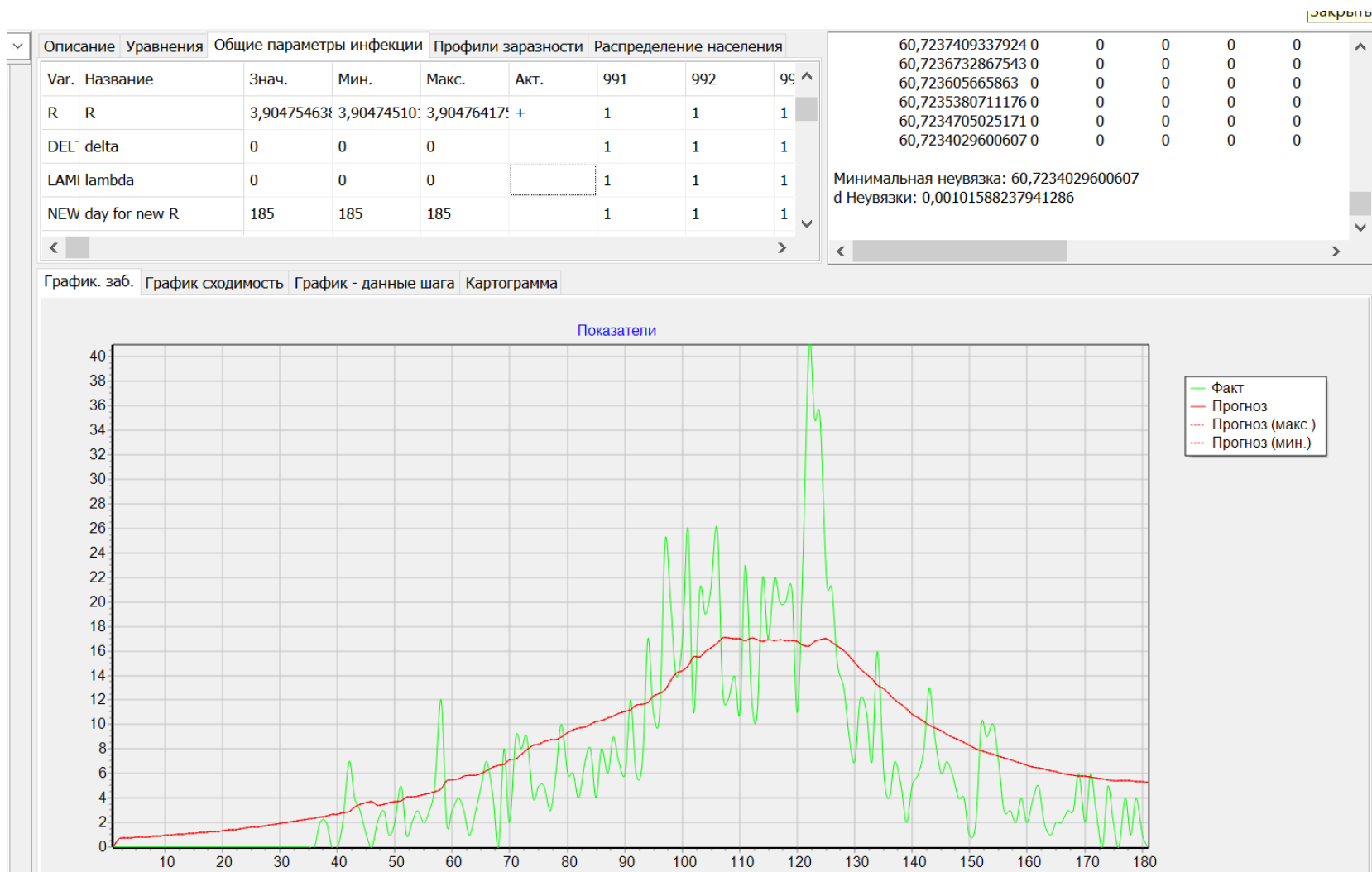
$$\left\{ \begin{array}{l} S(t)' = -\frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} + \\ \quad + \mu N - \mu S(t) + k_1R(t) + k_2V(t) - \lambda_1S(t) \\ E(t)' = \frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} - (\gamma_1 + \mu)E(t) \\ A(t)' = \gamma_1E(t) - (\beta_1 + \gamma_2 + \epsilon_1 + \delta_1 + \mu)A(t) \\ C(t)' = \gamma_2A(t) - (\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)C(t) \\ R(t)' = \beta_1A(t) + \beta_2C(t) + \delta_3Q(t) - (\lambda_2 + k_1 + \mu)R(t) \\ V(t)' = \lambda_1S(t) + \lambda_2R(t) - (k_2 + \mu)V(t) \\ Q(t)' = \delta_1A(t) + \delta_2C(t) - (\delta_3 + \mu)Q(t) \end{array} \right.$$

Базовая дифференциальная модель



$R=2,65$

Фильтр Калмана



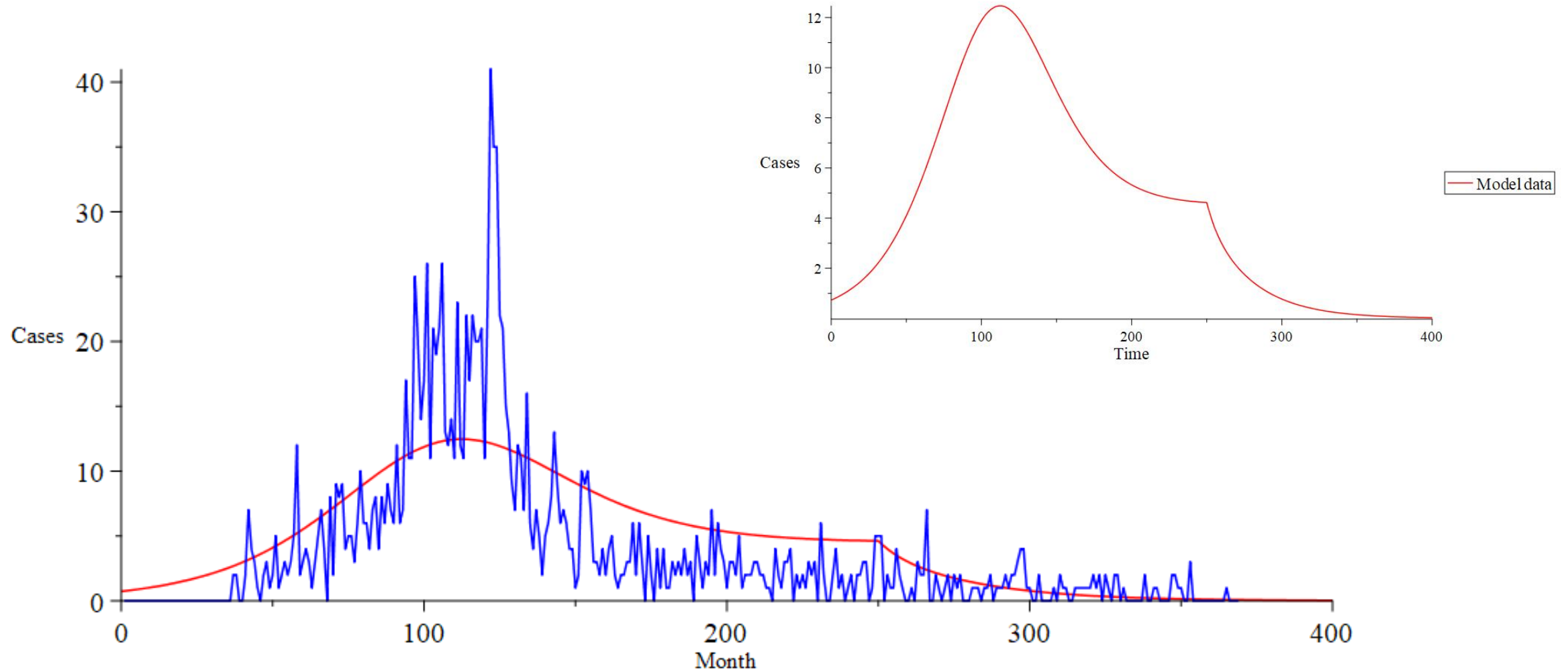
$R=3,90$

Параметры модели

R1	2,5
R2	4,0
sin	0
Phase shift	0
mu	0,00216
K	0,00833
Gamma1	0,0954
Alpha1	0,01644
beta1	0,006364

Gamma2	0,0913
Alpha2	0,02778
beta2	0
epsilon1	0,006
epsilon2	0,02778
N	1200
S0	1080
E0	40
Размерность	месяц
D	5,16
Dnorm	1,32

Сопоставление модельных данных с реальными



Три звена эпидемического процесса

выявление, изоляция и лечение δ

режимно-ограничительные
мероприятия, санитарно-
гигиенические мероприятия r

вакцинация, до- и постконтактная
профилактика Λ

Источник
инфекции

Механизм
передачи
инфекции

Восприимчивый
организм

Управление

Параметры интервенционной кампании:

$\delta = 0.06$; $r = 0.6$; $T = 99$ месяцев.

δ - выявление и лечение,

r - соблюдение мер безопасного поведения.

Кампания запланирована после обеспечения доступности препаратов прямого действия (direct acting agents).

Выводы

- Решена обратная задача в 2 моделях
- Более удовлетворительные данные получены в модели с фильтром Калмана
- Наркотические очаги ВГС имеют высокую опасность, от 1 больного заражается до 4 человек
- Своевременное выявление, изъятие и назначение лечения больным ВГС может предотвратить распространение заболевания
- Таким образом мы измерили силу эпидемического процесса и рассчитали, сколько человек нужно одновременно выявлять и лечить в конкретном очаге. Определили контактное число инфекции R
- От решения обратной задачи зависят меры управления