

Модификация эпидемиологической модели для прогнозирования развития социально-значимой инфекции (на примере хронического вирусного гепатита С)*

Целью данного исследования является разработка, оценка эффективности и применимости эпидемиологической модели развития хронического вирусного гепатита С, с возможностью прогнозирования количества человек, которым необходимо провести тестирование на наличие вируса.

Материалы и методы. В своем исследовании были использованы официальные данные по Республике Башкортостан по распространению хронического вирусного гепатита С (ежегодная динамика заболевших) в период с 2005 по 2020 гг., которые были предоставлены по запросу к Республиканской клинической инфекционной больнице. Демографические показатели по рождаемости и смертности были взяты из ежегодного статистического отчета Башкортостанстата.

В исследовании были рассмотрены 2 математические модели: 1) Модель SIR. Рассматривает три группы: восприимчивые (те, кто еще не заразился), инфицированные и выбывшие (те, кто выздоровел или умер).

2) Модель STIRD — усовершенствованная автором модель SIR, которая учитывает пять групп населения: восприимчивые (те, кто еще не заразился), тестируемые (те, кто контактировал с инфицируемыми и требующие проведения теста для уточнения диагноза), инфицированные, выбывшие (те, кто выздоровел) и умершие.

Результаты. С 2015 до 2017 года модель давала репрезентативные данные по прогнозу инфицированных, ошибка составляла около 1,5–4%, но после этого периода, начиная с 2018г., процент ошибки стал критичным и модель потеряла свою репрезен-

тативность. Чтобы объяснить это явление, есть 2 причины: первое, это легкодоступность препаратов для лечения ХВГС, второе, в модели необходимо использовать марковские модели, так как при расчете не учитывается динамика изменения коэффициентов модели. В итоге, в результате коронавирусной пандемии в 2020 году ошибка составила более 166%, это связано со снижением контактов между людьми и как результатом, резким снижением заболеваемости ХВГС.

Заключение. Предложенная автором полная (с учетом демографического изменения структуры населения) эпидемиологическая модель STIRD хорошо себя показала при среднесрочном прогнозировании до трех лет. Существенным преимуществом данной спецификации модели по сравнению с другими эпидемиологическими моделями является наличие возможности построить прогноз по количеству необходимых для проведения диагностических лабораторных тестов на выявление вируса у человека. Это важно, так как диагностирование и лечение ХВГС покрывается из средств ОМС и региональных бюджетов. Эпидемиологическое моделирование открывает широкие возможности для разработки сценариев борьбы с вирусным гепатитом С, особенно с его хронической формой, ведь по данным ВОЗ у каждой страны есть возможность к 2030 г. полностью избавиться от данной социально-значимой инфекции.

Ключевые слова: эпидемиологическое моделирование, хронический вирусный гепатит С, модель SIR, модель STIRD, социально значимая инфекция.

Renata A. Yakhina

Bashkir state university, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Modification of Epidemiological Model for Predicting the Development of a Socially Significant Infection (by the Example of Chronic Viral Hepatitis C)

Purpose of the study: to develop, evaluate the effectiveness and applicability of an epidemiological model for the development of chronic viral hepatitis C, with the ability to predict the number of people who need to be tested for the presence of the virus.

Materials and methods. In our study, we used official data for the Republic of Bashkortostan on the spread of chronic viral hepatitis C (annual dynamics of cases) in the period from 2005 to 2020, which were provided at our request by the Republican Clinical Infectious

Diseases Hospital. Demographic indicators for births and deaths were taken from the annual statistical report of Bashkortostanstat.

The study considered 2 mathematical models:

1) Model SIR considers three groups: susceptible (those who have not yet become infected), infected and dropouts (those who have recovered or died).

2) The STIRD model is the SIR model, improved by the author, which takes into account five population groups: susceptible (those

* Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ «Комплексный подход для сценарного прогнозирования экономического бремени хронического вирусного гепатита С в регионах России» 20-310-90044_аспиранты. Также автор благодарен за предоставленный материал в виде данных главному внештатному специалисту по инфекционным болезням Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан д.м.н. Валишину Д.А.

who have not yet become infected), tested (those who have been in contact with the infected people and require a test to clarify the diagnosis), infected, dropouts (those who recovered) and deceased.

Results: from 2015 to 2017, the model provided representative data on the forecast of the infected people, the error was about 1.5-4%, but after this period, starting from 2018, the error rate became critical and the model lost its representativeness. To explain this phenomenon, there are 2 reasons: the first is the easy availability of drugs for the treatment of chronic hepatitis C, the second is the need to use Markov models in the model, since the calculation does not take into account the dynamics of changes in the coefficients of the model. As a result of the coronavirus pandemic in 2020, the error was more than 166%, this is due to a decrease in contacts between people and, as a result, a sharp decrease in the incidence of chronic hepatitis C.

Conclusion. The complete epidemiological STIRD model proposed by the author (taking into account the demographic change in the structure of the population) has shown itself well in medium-term forecasting up to three years. A significant advantage of this model specification compared to other epidemiological models is the ability to predict the number of diagnostic laboratory tests needed to detect a virus in humans. This is important, since the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C is covered from compulsory medical insurance and regional budgets. Epidemiological modeling opens up great opportunities for developing scenarios for combating viral hepatitis C, especially with its chronic form, because, according to WHO, each country has the opportunity to completely get rid of this socially significant infection by 2030.

Keywords: epidemiological modeling, chronic viral hepatitis C, SIR model, STIRD model, socially significant infection.

Введение

Инфекционные заболевания до сих пор остаются одной из ведущих причин смертности даже в развитых странах. Лечение и профилактика инфекционных болезней ложится большим бременем на экономику государства. Особенно значимый эффект на полное экономическое бремя болезней населения оказывают социально-значимые инфекции, такие как вирусный гепатит, туберкулёз, ВИЧ. Для расчёта глобального бремени социально-значимых инфекций необходимо знать прогноз распространения инфицирования среди населения [1]. Одним из инструментов для предсказания развития инфекции является моделирование этого процесса, позволяющее в том числе рассчитать сценарии, связанные с возможностью «погашения» развития инфекции [2]. Особым классом моделей, используемых в медицинских исследованиях, являются эпидемиологические модели [3], позволяющие оценить и предсказать развитие инфицирования населения.

Во время пандемии COVID-19, возможно, даже более явно, чем во время предыдущих кризисов в области здравоохранения, эпидемиологические модели сыграли решающую роль [4]. Они использовались для прогнозирования развития пандемии, оценки воздействия медицинских вмешательств, в том числе

профилактического характера (в частности вакцинопрофилактика), управленческих решений по введению или отказу от карантинных мероприятий и т.д. Кроме того, учитывая отсутствие других инструментов поддержки принятия решений (например, высококачественных экспериментальных данных), особенно на первых этапах пандемии модели стали основным ориентиром для принятия управленческих решений на уровне регионов и страны в целом [5].

Большой вклад в эпидемиологическое развитие внесли W.O. Kermack и A.G. McKendrick [6]. Они разработали SIR (Susceptible-Infected-Recovered) модель, которая прогнозирует распространение вирусных заболеваний среди населения. Простейшая компартментальная модель — SIR. Это набор из трех обыкновенных дифференциальных уравнений, которые пытаются описать скорость изменений в отношении трех различных компартментов в конкретной популяции: восприимчивых (S — Suspected), инфицированных и заразных (I — Infected) и выздоровевших, которые не могут ни заразиться снова, ни распространять болезнь (R — Removed) [7], для модели SIRD добавляются еще и умершие (D — Dead) [8]. Во время эпидемического эпизода некоторые индивидумы перемещаются из S в I, а затем в R. Уравнения предназначены для прогнозирования того, как

будет изменяться количество людей в каждом из эпидемиологических состояниях (S, I, R, D) по мере развития территориального распространения эпидемии.

Существуют модификации эпидемиологических моделей: например, SEIRD, учитывающая индивидуумов, у которых наблюдается инкубационный период болезни [9], модель SIS, которая рассматривает случаи болезни без возникновения иммунитета после ее перенесения, либо данный иммунитет краткосрочен [10], или модель SEIHRD, в которой разделяется процесс инфицирования на заражение внутри медицинского учреждения, либо вне его [11]. Но учитывая все многообразие эпидемиологических моделей, не существует той, которая могла бы рассчитать количество необходимых тестов для выявления инфицированных. В случае возможности расчета данного параметра, будет возможность прогнозирования глобального бремени болезни.

В рамках данного исследования было изучено много работ с использованием эпидемиологического моделирования для разных социально значимых инфекций. Например, сейчас есть множество исследований посвященных COVID-19 в различных странах, а также в отдельных регионах. В своем исследовании ученые из Саудовской Аравии [12] рассмотрели модели «Восприимчивые-инфи-

цированные-выздоровевшие» (SIR-F), в то время как «F-» означает «Смертельный исход с подтверждением», то есть рассматривался переход в две категории умерших — те, для кого причина смерти была непосредственно связана с инфицированием новой коронавирусной инфекцией, и те, кто умерли от осложнений инфекции. Авторы при построении модели проводили ее имитацию, рассматривая различные сценарии контрольных и предупредительных мер, связанных с распространением COVID-19 среди населения страны. Эволюция результатов моделирования показывает, что управленческие вмешательства по контролю за распространением инфекции жизненно важны для выравнивания кривой распространения вируса, что может отсрочить пик заболеваемости (сделать его более «плоским» для того, чтобы лечебные учреждения справлялись с потоком больных) и как следствие снизить уровень смертности.

В другом исследовании ученые из Кореи также применили математическую SEIR(D)-модель для оценки и прогноза COVID-19 [13]. В этой статье используется модель SEIR(D) для анализа изменяющейся во времени динамики передачи эпидемии COVID-19 в Корею на всех этапах ее развития. Эта многоэтапная оценка параметров модели обеспечивает лучшее соответствие модели по сравнению с анализом всего периода и показывает, как модели заражения COVID-19 меняются с течением времени, в первую очередь в зависимости от эффективности немедицинских вмешательств органов общественного здравоохранения.

Новую модификацию предложили ученые в своем исследовании COVID-19 в Индии [14]. Авторы посчитали прогнозы ранее предложенных

эпидемиологических моделей (например, SIR, SEIR, SIRD, SEIRD и т. д.) не очень точными из-за недостаточного учета передачи эпидемии в латентный период. Кроме того, важно классифицировать инфицированных лиц, чтобы контролировать развитие пандемии. Авторы предложили новую математическую модель для включения инфицированных людей в зависимости от того, есть ли у них симптомы или нет. Полученная модель более точно прогнозировала количество новых случаев, что позволило лучше планировать стратегии контроля за развитием инфекции. Модель состоит из восьми компарментов: восприимчивых (S), подвергшихся воздействию (E), инфицированных (I), бессимптомных (A), помещенных в карантин (Q), выздоровевших (R), умерших (D) и невосприимчивых (T). Авторы назвали модель SEIAQRDT. Эта модель используется для прогнозирования результатов пандемии для Индии и ее наиболее пострадавших штатов. Расчетное количество случаев с использованием модели SEIAQRDT сравнивается с моделями SIRD, SEIR и LSTM (модель прогнозирования на основе нейронных сетей с архитектурой LSTM). Анализ квадрата относительной ошибки используется для проверки точности предложенной модели, рассчитанной на реальных наборах данных, показал эффективность предложенного подхода.

В работе также индийских ученых было описано пять разных моделей, используемых для изучения динамики передачи вируса SARS-Cov-2 в Индии [15]. Они изучили, как пять эпидемиологических моделей прогнозируют и оценивают течение пандемии в Индии: базовая модель аппроксимации кривой инфицирования населения, расширенная модель SIR (eSIR),

две расширенные модели SEIR (SAPHIRE и SEIR-fansy).

Другое исследование оценивало распространение социально значимой болезни — лихорадку Эбола [16]. В статье ученые предлагают для оценки распространения Эболы модификацию эпидемиологической модели SEIRD, в виде системы дифференциальных уравнений с дробным порядком дифференцирования. Авторы считают, что таким образом, подобрав базовое репродуктивное число распространения инфекции по системе дробных дифференциальных уравнений, можно добиться ее устойчивого решения.

В другом исследовании была разработана математическая модель учета мобильности человека в условиях распространения холеры [17]. Было создано пятьсот пространственных паттернов с использованием различных размеров площадей и координат местоположения, которые бы территориально определяли распространение инфекции на местности. Параметры модели оценивались на основе этих шаблонов. Для смоделированных данных мерами сравнения были средняя среднеквадратическая ошибка (RMSE) и критерии систематической ошибки. Моделирование эпидемии холеры на Гаити в 2010 г. с использованием базовой модели SIR, с коэффициентами, обученными предложенным методом имитационного моделирования, позволило провести эмпирическую оценку путем нахождения степени соответствия наблюдаемой эпидемической кривой распространения инфекции.

Также эпидемиологические модели используются для оценки социально-значимой инфекции, такой как туберкулез. Так как инфекция имеет длительный срок болезни, то эпидемиологические модели для прогнозирования ее раз-

вития среди населения должны быть скорректированы на демографические показатели. Динамику передачи туберкулеза в регионе Ашанти в Гане оценивали в работе [18]. Авторы использовали для этого модель SEIR с демографией, при этом исследовали влияние введения лечения на инкубационной стадии передачи туберкулеза. В результате было показано, что лечение, введенное на стадии облучения, снижает распространение туберкулеза. Похожее исследование с использованием SEIR-модели было проведено китайскими учеными, с целью определения бремени туберкулеза при различных диагностических сценариях [19]. Была создана систематическая динамическая модель, соответствующая годовым показателям заболеваемости туберкулезом из данных центрального комитета здравоохранения Китая за период с 2005 по 2018 год. Было рассчитано базовое репродуктивное число для распространения туберкулеза в стране. На основании знания которого, было определено влияние различных диагностических сценариев на бремя туберкулеза.

Как видно, существует достаточно широкая практика применения эпидемиологических моделей для прогнозирования развития социально-значимых инфекций. Каждая вышеперечисленная модель учитывает особенности конкретной болезни для прогнозирования наиболее точных сценариев распространения инфекции. Однако не существует модели для оценки распространения социально-значимой инфекции (вирусного гепатита С), позволяющей спрогнозировать число индивидуумов, которых необходимо обследовать (протестировать) на наличие вируса.

Целью исследования является разработка эпидемиологической модели, а также оценка ее эффективности и приме-

нимости в вопросе выявления инфицированных индивидуумов. Расчеты производятся из прогноза числа человек, которым необходимо провести тестирование на выявление возможной инфекции в связи с возможным контактом с инфицированными.

Материалы и методы

При построении базовой эпидемиологической модели SIR, предполагающей, что у человека формируется устойчивый иммунитет к повторному заражению [20], учитывается три основные группы индивидуумов, для которых имеет место переходов из состояния в состояние: восприимчивые (Suspected), это те, кто пока не заразился (в том числе не относится к индивидуумам, у которых инкубационный период болезни), но потенциально может заразиться, инфицированные (Infected), включая индивидуумов в инкубационном периоде болезни, и выбывшие (Removed), те кто выздоровел (сформировался постоянный или временный иммунитет к инфекции) или умер. При этом:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

(все население)

Соответственно система дифференциальных уравнений в этом случае:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta S(t)I(t)}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) \quad (2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (3)$$

Здесь β — параметр, определяющий вероятность заражения в результате контакта с инфицированным индивидуумом, $\gamma = 1/T$ — параметр, отвечающий за вероятность излечения (T — период длительности болезни), то есть по истечении данного перио-

да (периода болезни) больной становится незаразным, таким образом переходя из категории $I(t)$ в категорию $R(t)$. При этом вводится такое понятие как базовое репродуктивное число инфекции $R_0 = \beta/\gamma$ — показатель, отвечающий за динамику инфекционного процесса. Данный показатель учитывается при формировании начальных условий для системы уравнений (1)–(3): $t = 0$: $S(0) = S_0 \geq 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$, $R(0) = R_0 \geq 0$.

В модифицированной модели SIRD рассматривается дополнительно два возможных исхода после инфицирования — излечение (и эта категория людей также называется «выбывшие» (Removed)) и смерть в результате болезни, вызванной инфекцией (эта категория называется в модели «умершие» (Dead). В этом случае (1)–(3) дополняется уравнением (4), в котором введен параметр μ , отвечающий за вероятность смерти в результате инфицирования:

$$\frac{dD(t)}{dt} = \mu I(t) \quad (4)$$

Автором данная модель была усовершенствована: в систему уравнений была добавлена новая категория индивидуумов, в зависимости от состояния в которое они могут перейти, названное тестируемые T (tested). Здесь под тестируемыми понимается группа индивидуумов, которые имели возможный контакт с инфицированными, в том числе и в силу своей профессиональной деятельности (например, медицинские работники), и которым необходимо провести медицинские манипуляции по выявлению наличия инфицирования. Автор назвал данную модель STIRD. Существенным преимуществом спецификации данной модели является возможность спрогнозировать число людей, которых необходимо обследовать на наличие

вируса, что важно при выделении средств, связанных со своевременным обнаружением распространения инфекции среди населения. В предложенной спецификации авторской эпидемиологической модели введён дополнительный параметр α , отвечающий за вероятность перехода индивидуума из группы восприимчивых (S) в группу тестируемых (T), то есть тех, у кого был возможный контакт с инфицированным.

- $S(t)$ (восприимчивые) – количество людей, имеющих риск заразиться (инфицироваться) в период t .

- $T(t)$ (тестируемые) – количество людей, которые имели контакт с возможно инфицированными, и для определения наличия вируса им требуется проведение лабораторного исследования (проведение теста) в момент времени t .

- $I(t)$ (инфицированные) – число инфицированных индивидуумов, имеющих подтверждённый тестом диагноз в период t .

- $R(t)$ (выбывшие) число индивидуумов, выбывших из категории инфицированных как выздоровевших, в момент времени t .

- $D(t)$ (умершие) число индивидуумов, выбывших из категории инфицированных по причине смерти, в момент времени t .

Человек из группы восприимчивых S попадает в группу тестируемых T после контакта с человеком из группы инфицированных I , из этой группы он может перейти в группу инфицированных, если тест подтвердит наличие вируса, либо останется в группе восприимчивых, если лабораторное исследование не подтвердило наличие инфицирования. Схема модели STIRD представлена на рисунке.

Модель STIRD выражается следующей системой дифференциальных уравнений:

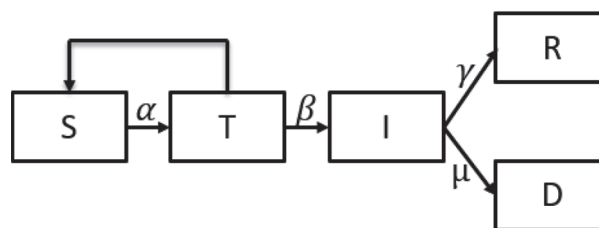


Рис. Модель STIRD: S – восприимчивые, T – тестируемые, I – инфицированные, R – выбывшие, D – умершие

Fig. STIRD model: S – susceptible, T – tested, I – infected, R – dropouts, D – deceased

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{\alpha S(t)T(t)}{N} + \alpha(1-\beta)T(t) \quad (5)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{\alpha S(t)T(t)}{N} - \beta I(t) - \alpha(1-\beta)T(t) \quad (6)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t) - \gamma I(t) - \mu I(t) \quad (7)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (8)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \mu I(t) \quad (9)$$

где β – параметр, определяющий вероятность заражения в результате контакта с инфицированным индивидуумом, $\gamma = 1/T$ – параметр, отвечающий за вероятность излечения (T – период длительности болезни), α , отвечающий за вероятность контакта с инфицированным, μ – коэффициент смертности от инфекции.

Начальные условия в момент времени $t = 0$:

$$S(0) = S_0 \geq 0, T(0) = T_0 \geq 0, I(0) = I_0 \geq 0, \quad (10)$$

$$R(0) = R_0 \geq 0, D(0) = D_0 \geq 0 \quad (11)$$

Население фиксируется на время эпидемии, следовательно, в любой момент времени равно N . Т.е. $S(t) + T(t) + I(t) + R(t) + D(t) = \text{constant} = N$.

Несмотря на то, что модель STIRD в уравнениях (5)–(9) учитывает не только вероятность инфицирования в результате контакта, но и вероятность самого контакта с

инфицированными, она не может быть применимой к оценке развития социально-значимых инфекций, так как такие инфекции длятся годами и даже десятилетиями (например туберкулез). Соответственно, в эпидемиологических моделях для описания таких инфекций следует учитывать изменения структуры населения демографического характера: так к восприимчивым добавляются вновь рождённые, и, напротив, убираются умершие от других причин, не связанных с рассматриваемой инфекцией. Соответственно полная модель STIRD с учётом изменения демографической структуры населения выражается системой уравнений (12)–(16). В уравнение (12) добавляются новорождённые λ и умершие $\rho S(t)$, где ρ – коэффициент популяционной смертности не по причине рассматриваемой инфекции. В уравнение (13) системы не учитывается демографическое изменение структуры населения так как тестирование на наличие инфекции происходит не более 10 дней. В уравнениях (14) и (15) учитывались выбывающих по причине смерти $\rho S(t)$, не связанной с инфекцией. Начальные условия оставались прежними.

$$\frac{dS(t)}{dt} = \lambda - \frac{\alpha S(t)T(t)}{N} + \alpha(1-\beta)T(t) - \rho S(t) \quad (12)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{\alpha S(t)T(t)}{N} - \beta I(t) - \alpha(1-\beta)T(t) \quad (13)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t) - \gamma I(t) - \mu I(t) - \rho I(t) \quad (14)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \rho R(t) \quad (15)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \mu I(t) \quad (16)$$

Для подтверждения возможности применимости предложенной автором модели в спецификации (12)–(16) она была апробирована на данных по распространению хронического вирусного гепатита С (ХГВС) всех генотипов.

«Обучение» коэффициентов предложенной модели STIRD проводили данных ежегодной динамики распространения ХГВС в Республике Башкортостан в период с 1999 гг. по 2020 гг. В качестве базового репродуктивного числа распространения инфекции ХГВС $R_0 = \beta/\gamma$, учитываемого в начальных условиях (10)–(11), бралось значение 3,5 [21]. Подбор гиперпараметров эпидемиологической модели (α , β , γ и μ) проводился в соответствии с технологией GridSearch (сетка поиска), где сочетание параметров перебиралось в интервале с шагом 0,1. В результате выбирались такие гиперпараметры, при которых значение средней абсолютной процентной ошибки (средней ошибки аппроксимации) было бы минимально:

$$MAPE_{series} = \frac{1}{k} \cdot \sum_{i=1}^T \left| \frac{y_i - \bar{y}_i}{y_i} \right| \cdot 100\%$$

где y_i – фактические значения инфицированных, $\bar{y}_i$ – расчетные (прогнозируемые) значения инфицированных, k – количество наблюдений во временном ряду динамики эпидемии.

Для эпидемиологического моделирования был написан программный код на языке программирования R. Помимо стандартного набора библио-

тек, при проведении эпидемиологического моделирования на основе полной демографической модели STIRD, использовали библиотеку deSolve, предназначенную для численного интегрирования систем дифференциальных уравнений.

Результаты

В таблице 1 приведён предварительный анализ динамики распространения ХГВС в Республике Башкортостан в период с 1999 по 2015 год.

Анализ данных распространения инфекции ХГВС в Республике Башкортостан с 1999 по 2003 год показал наличие сильного всплеска прироста по вновь выявленным заболевшим, об этом свидетельствуют стабильно растущие показатели средней хронологической инфицированных. С 2007 года вновь заметен существенный рост показателей количества инфицированных, а также возрастают темпы роста инфицированных (131,25%), это связано с внутренней регио-

нальной программой по выявлению и лечению ХВГС, так как с этого времени значительно увеличилось количество проводимых лабораторных тестов на выявление ХВГС. После 2007 года наступает спад заболеваемости, это связано с введением программы лечения ХВГС за счет республиканского бюджета пегилированными интерферонами, об этом также свидетельствуют снижающиеся показатели темпов роста инфицирования. С 2011 года наблюдается рост показателей заболеваемости, это так же связано с пристальным вниманием к социально значимой болезни со стороны государства, а как следствием роста числа проводимых тестов, в результате мы видим увеличение количества инфицированных ВГС. С 2013 года схемы лечения были усовершенствованы, Республика Башкортостан стала одним из первых регионов России, которая стала применять противовирусную терапию прямого действия для лечения ХВГС. Благодаря республиканской стратегии борьбы с вирусными

Таблица 1 (Table 1)

ГОД	Вновь выявленные случаи	Прирост инфицированных	Темпы роста инфицирования в (%)	Средняя 10-летняя хронологическая	Средние хронологические темпов
1999	246				
2000	538	302	218,70		
2001	704	166	130,86		
2002	820	116	116,48		
2003	821	1	100,12		
2004	693	-128	84,41	641,61	15,65
2005	550	-143	79,37	662,78	16,20
2006	528	-22	96,00	665,72	16,32
2007	693	165	131,25	674,50	16,57
2008	609	84	87,88	685,89	16,86
2009	556	-53	91,30	702,22	17,27
2010	739	183	132,91	731,44	18,00
2011	943	204	127,60	741,67	18,25
2012	903	-40	95,76		
2013	905	2	100,22		
2014	864	-41	95,47		
2015	827	-37	95,72		

Таблица 2 (Table 2)

Год	Фактические данные по инфицированным	$T(t)$	$I(t)$	$R(t)$	$D(t)$	Ошибка
2015	827	19931	862	62	2	4,23%
2016	876	19862	860	64	2	1,83%
2017	839	19794	854	65	2	1,79%
2018	696	19726	852	66	3	22,41%
2019	646	19659	850	69	3	31,57%
2020	317	19593	844	71	3	166,2%

гепатитами были достигнуты минимальные показатели инфицированных и вновь выявленных случаев за последние 10 лет. Как видно колебание приростов инфицированных непостоянное, они то положительные, то отрицательные, что во многом это объясняется недостаточным охватом населения мероприятиями по выявлению вируса в крови, что дополнительно делает актуальным разработку эпидемиологической модели, способной прогнозировать число индивидумов, которым необходимо проводить диагностическое тестирование на выявление вируса гепатита С.

Для обучения и подбора гиперпараметров полной эпидемиологической модели STIRD (12)–(16) с начальными условиями (10)–(11) использовали данные о распространении ХГВС в республике с 1999 по 2014 г. В качестве выздоровевших ($R(t)$) рассматривалось число лиц, которым проводили противовирусную терапию как прямого действия (например, Викеирапак, софосбувир и др.), так и непрямого (пегелированными интерферонами) до достижения больными устойчивого вирусного ответа. В качестве умерших ($D(t)$) рассматривались только лица, которым в причине смерти указывали ХГВС. Понятно, что эта цифра сильно искажена, так как гепатит бывает часто причиной тяжелых болезней,

например, таких как цирроз печени или гепатокарцинома, которые в свою очередь и становятся причиной смерти.

Все данные по пролеченным, умершим и числу проведенных лабораторных исследований на наличие вируса были предоставлены главным внештатным инфекционистом республики из форм отчетности, предоставляемых по запросу Минздрава РФ.

В таблице 2 представлены результаты ретроспективного прогноза, построенного по найденной эпидемиологической полной модели STIRD с оцененными коэффициентами, на период с 2015 по 2020 гг. Полученные прогнозы сравнивались с фактическими данными и рассчитывалась ошибка аппроксимации в процентах при сравнении прогнозируемого и действительного числа инфицированных ХГВС.

Анализ полученных прогнозных значений показал, что модель позволяла предсказывать развитие распространения ХГВС с точностью более 95 % (ошибка 1,8–4,2%) только на три года вперед (2015–2017 гг.), на более отдаленную перспективу модель ошиблась на 20–30%. Начиная с 2018 г. число инфицированных стало сокращаться: во многом это объясняется тем, что препараты прямого противовирусного действия стали более доступными по цене: увеличилось число больных ХГВС, которые

стали использовать индийские дженерики с достаточной эффективностью для достижения устойчивого вирусного ответа, а также появились оригинальные препараты, эффективные против всех генотипов гепатита С, с сокращенным сроком применения (до 8 недель), и как следствие с более низкой ценой [22]. Ошибка аппроксимации за 2020 год составила около 166%, число вновь инфицированных ХГВС сократилось в данном периоде, например, по сравнению с 2015 г. почти в 3 раза. Такое снижение можно объяснить уменьшением общего количества инфицированных в период пандемии из-за резкого сокращения контактов.

Заключение

Предложенная автором полная (с учетом демографического изменения структуры населения) эпидемиологическая модель STIRD хорошо себя показала при среднесрочном прогнозировании до трех лет. Существенным преимуществом данной спецификации модели по сравнению с другими эпидемиологическими моделями является наличие возможности построить прогноз по количеству необходимых для проведения диагностических лабораторных тестов на выявление вируса у человека. Это важно, так как диагностирование и лечение ХГВС покрывается из средств ОМС и региональных бюджетов. Эпидемиологическое моделирование открывает широкие возможности для разработки сценариев борьбы с вирусным гепатитом С, особенно с его хронической формой, ведь по данным ВОЗ у каждой страны есть возможность к 2030 г. полностью избавиться от данной социально-значимой инфекции [23].

Литература

1. Лакман И.А., Галямов А.Ф., Валишин Д.А. Прогноз социально-экономического бремени хронического вирусного гепатита С (1 генотипа) при реализации различных сценарных прогнозов его распространения в Республике Башкортостан // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 3. С. 67–74. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-3-67-74.
2. Thompson R.P. Causality, mathematical models and statistical association: Dismantling evidence-based medicine // Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2010. № 16(2). С. 267–275. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01383.x.
3. Bjornstad O.N., Shea K., Krzywinski M., Altman N. Modeling infectious epidemics // Nat Methods. 2020. № 17(5). С. 455–456. DOI: 10.1038/s41592-020-0822-z.
4. Eubank S., Eckstrand I., Lewis B., Venkatramanan S., Marathe M., Barrett C.L. Commentary on Ferguson, et al., Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand // Bulletin of Mathematical Biology. 2020. № 82(4). С. 52. DOI: 10.1007/s11538-020-00726-x.
5. Лакман И.А., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Черненко О.В., Новиков С.В., Попов Д.В., Павлов В.Н., Гареева Д.Ф., Идрисов Б.Т., Билялов А.Р., Загидуллин Н.Ш. Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. № 3. С. 288–294. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-288-294.
6. Kermack W.O., McKendrick A.G. A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proceedings of the Royal Society of London. Series A // Containing Papers of a Mathematical and Physical Character. 1927. № 115(772). DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.
7. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017 // Lancet HIV. 2019. № 6(12). С. e831–e859. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30196-1.
8. Wacker B., Schlüter J. Time-continuous and time-discrete SIR models revisited: theory and applications // Adv Differ Equ. 2020. 2020. № 1. С. 556. DOI: 10.1186/s13662-020-02995-1.
9. Raghavan M., Sridharan K.S., Mandayam Rangayyan Y. Using epidemic simulators for monitoring an ongoing epidemic // Sci Rep. 2020. № 10(1). С. 16571. DOI: 10.1038/s41598-020-73308-5.
10. Choiński M., Bodzioch M., Foryś U. A non-standard discretized SIS model of epidemics // Math Biosci Eng. 2022. № 19(1). С. 115–133. DOI: 10.3934/mbe.2022006.
11. Nave O., Hartuv I., Shemesh U. SEIHRD mathematical model of Covid19-stability analysis using fast-slow decomposition // PeerJ. 2020. № 21(8). С. e10019. DOI: 10.7717/peerj.10019.
12. Durai C.A.D., Begum A., Jebaseeli J., Sabahath A. COVID-19 pandemic, predictions and control in Saudi Arabia using SIR-F and age-structured SEIR model. J Supercomput. 2021. № 10. С. 1–13. DOI: 10.1007/s11227-021-04149-w.
13. Shin H.Y. A multi-stage SEIR(D) model of the COVID-19 epidemic in Korea // Ann Med. 2021. № 53(1). С. 1159–1169. DOI: 10.1080/07853890.2021.1949490.
14. Kumari P., Singh H.P., Singh S. SEIAQRDT model for the spread of novel coronavirus (COVID-19): A case study in India // Appl Intell (Dordr). 2021. № 51(5). С. 2818–2837. DOI: 10.1007/s10489-020-01929-4.
15. Purkayastha S., Bhattacharyya R., Bhaduri R., Kundu R., Gu X., Salvatore M., Ray D., Mishra S., Mukherjee B. A comparison of five epidemiological models for transmission of SARS-CoV-2 in India // BMC Infect Dis. 2021. № 21(1). С. 533. DOI: 10.1186/s12879-021-06077-9.
16. Pan W., Li T., Ali S. A fractional order epidemic model for the simulation of outbreaks of Ebola // Adv Differ Equ. 2021. № 2021(1). С. 161. DOI: 10.1186/s13662-021-03272-5.
17. Sallah K., Giorgi R., Bengtsson L., Lu X., Wetter E., Adrien P., Rebaudet S., Piarroux R., Gaudart J. Mathematical models for predicting human mobility in the context of infectious disease spread: introducing the impedance model // Int J Health Geogr. 2017. № 16(1). С. 42. DOI: 10.1186/s12942-017-0115-7.
18. Mettle F.O., Osei Affi P., Twumasi C. Modelling the Transmission Dynamics of Tuberculosis in the Ashanti Region of Ghana // Interdiscip Perspect Infect Dis. 2020:4513854. DOI: 10.1155/2020/4513854.
19. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Disease burden of tuberculosis under different diagnostic scenarios in China: a dynamic modeling study. 2020. № 41(4). С. 580–584. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190706-00497.
20. Chladná Z., Kopfová J., Rachinskii D., Rouf S.C. Global dynamics of SIR model with switched transmission rate. J Math Biol. 2020. № 80(4). С. 1209–1233. DOI: 10.1007/s00285-019-01460-2.
21. Барина А.Н., Плавинский С.Л., Виноградова Н.Х. Использование одномоментных данных для оценки интенсивности заражения потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С — отсутствие постоянства риска // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015. № 1.
22. Прожерина Ю. К 2030 году — без гепатита С [Электрон. ресурс] // Ресурс группы Ремедиум. Режим доступа: <https://remedium.ru/health/k-2030-godu-bez-gepatita-s/>. (Дата обращения: 1.04.2022).
23. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 [Электрон. ресурс] // На пути к ликвидации вирусного гепатита. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf>. (Дата обращения: 1.04.2022).

References

1. Lakman I.A., Galyamov A.F., Valishin D.A. Forecast of the socio-economic burden of chronic viral hepatitis C (genotype 1) in the implementation of various scenario forecasts for its spread in the Republic of Bashkortostan. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*. 2016; 14; 3: 67-74. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-3-67-74. (In Russ.)
2. Thompson R.P. Causality, mathematical models and statistical association: Dismantling evidence-based medicine. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2010; 16(2): 267–275. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01383.x.
3. Bjornstad O.N., Shea K., Krzywinski M., Altman N. Modeling infectious epidemics // *Nat Methods*. 2020; 17(5): 455-456. DOI: 10.1038/s41592-020-0822-z.
4. Eubank S., Eckstrand I., Lewis B., Venkatramanan S., Marathe M., Barrett C.L. Commentary on Ferguson, et al., Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2020; 82(4): 52. DOI: 10.1007/s11538-020-00726-x.
5. Lakman I.A., Agapitov A.A., Sadikova L.F., Chernenko O.V., Novikov S.V., Popov D.V., Pavlov V.N., Gareyeva D.F., Idrisov B.T., Bilyalov A.R., Zagidullin N.SH. Possibilities of mathematical prediction of coronavirus infection in the Russian Federation. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2020; 26; 3: 288-294. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-288-294. (In Russ.)
6. Kermack W.O., McKendrick A.G. A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927: 115(772). DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.
7. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. 2019; 6(12): e831-e859. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30196-1.
8. Wacker B., Schlüter J. Time-continuous and time-discrete SIR models revisited: theory and applications. *Adv Differ Equ*. 2020; 556. DOI: 10.1186/s13662-020-02995-1.
9. Raghavan M., Sridharan K.S., Mandayam Rangayyan Y. Using epidemic simulators for monitoring an ongoing epidemic. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16571. DOI: 10.1038/s41598-020-73308-5.
10. Choiński M., Bodzioch M., Forýs U. A non-standard discretized SIS model of epidemics. *Math Biosci Eng*. 2022; 19(1): 115-133. DOI: 10.3934/mbe.2022006.
11. Nave O., Hartuv I., Shemesh U. SEIHRD mathematical model of Covid19-stability analysis using fast-slow decomposition. *PeerJ*. 2020; 21(8): e10019. DOI: 10.7717/peerj.10019.
12. Durai C.A.D., Begum A., Jebaseeli J., Sabahath A. COVID-19 pandemic, predictions and control in Saudi Arabia using SIR-F and age-structured SEIR model. *J Supercomput*. 2021; 10: 1-13. DOI: 10.1007/s11227-021-04149-w.
13. Shin H.Y. A multi-stage SEIR(D) model of the COVID-19 epidemic in Korea. *Ann Med*. 2021; 53(1): 1159-1169. DOI: 10.1080/07853890.2021.1949490.
14. Kumari P., Singh H.P., Singh S. SEIAQRDT model for the spread of novel coronavirus (COVID-19): A case study in India. *Appl Intell (Dordr)*. 2021; 51(5): 2818-2837. DOI: 10.1007/s10489-020-01929-4
15. Purkayastha S., Bhattacharyya R., Bhaduri R., Kundu R., Gu X., Salvatore M., Ray D., Mishra S., Mukherjee B. A comparison of five epidemiological models for transmission of SARS-CoV-2 in India. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 533. DOI: 10.1186/s12879-021-06077-9.
16. Pan W., Li T., Ali S. A fractional order epidemic model for the simulation of outbreaks of Ebola. *Adv Differ Equ*. 2021; 2021(1): 161. DOI: 10.1186/s13662-021-03272-5.
17. Sallah K., Giorgi R., Bengtsson L., Lu X., Wetter E., Adrien P., Rebaudet S., Piarroux R., Gaudart J. Mathematical models for predicting human mobility in the context of infectious disease spread: introducing the impedance model. *Int J Health Geogr*. 2017; 16(1): 42. DOI: 10.1186/s12942-017-0115-7.
18. Mettle F.O., Osei Affi P., Twumasi C. Modelling the Transmission Dynamics of Tuberculosis in the Ashanti Region of Ghana. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2020:4513854. DOI: 10.1155/2020/4513854.
19. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Disease burden of tuberculosis under different diagnostic scenarios in China: a dynamic modeling study. 2020; 41(4): 580-584. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190706-00497.
20. Chladná Z., Kopfová J., Rachinskii D., Rouf S.C. Global dynamics of SIR model with switched transmission rate. *J Math Biol*. 2020; 80(4): 1209-1233. DOI: 10.1007/s00285-019-01460-2.
21. Barinova A.N., Plavinskiy S.L., Vinogradova N.KH. Using cross-sectional data to assess the intensity of infection of injecting drug users with HIV infection and viral hepatitis C — the absence of risk persistence. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University. I. I. Mechnikov*. 2015: 1. (In Russ.)
22. Prozherina YU. By 2030 - without hepatitis C [Internet]. Resurs gruppy Remedium = Remedium group resource. Available from: <https://remedium.ru/health/k-2030-godu-bez-gepatita-s/>. (cited 1.04.2022). (In Russ.)
23. Global health sector strategy for viral hepatitis 2016–2021 1 [Internet]. Na puti k likvidatsii virusnogo gepatita = Towards elimination of viral hepatitis. Rezhim dostupa: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf>. (cited 1.04.2022). (In Russ.)

Сведения об авторе

Рената Азаматовна Яхина

Аспирант

*Башкирский государственный университет,
Уфа, Республика Башкортостан, Россия*

Эл. почта: Renatochka.95@mail.ru

Information about the author

Renata A. Yakhina

Graduate student

*Bashkir State University,
Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia*

E-mail: Renatochka.95@mail.ru