

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ., 2024

Контаров Н.А.^{1,2}, Долгова Е.И.², Контарова Е.О.³, Погарская И.В.², Помазанов В.В.⁴, Юминова Н.В.²

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТОМ Е С УЧЕТОМ ЗООНОЗНЫХ ФАКТОРОВ

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 115088, Москва, Россия;

³ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Россия;

⁴Государственное образовательное учреждение высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГГТУ), 142611, Орехово-Зуево, Россия

Цель настоящей работы – оценка возможности возникновения эпидемических вспышек гепатита Е (ГЕ), прогноз количества инфицированных заразных и числа членов популяции имеющих иммунитет к ГЕ в зависимости от зоонозных факторов. Все расчеты по данной модели и построение графических зависимостей проводили в MS Excel 2020. Выявлен экспоненциальный рост числа членов популяции имеющих иммунитет к ГЕ с наличием линейного участка роста после 38 недели. Зависимость числа инфицированных заразных от времени характеризуется ростом в первые недели от начала выявления инфицированных в конце инкубационного периода с последующим выходом на плато. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными по уровню антител к ГЕ. Рассчитанное значение коэффициента репродукции гепатита Е R_0 составило 0,023, что значительно меньше 1. На основе модели была получена зависимость числа инфицированных заразных членов популяции от числа лиц, имеющих иммунитет к ГЕ. Основываясь на полученных результатах, сделан вывод о постоянной циркуляции ГЕ в регионах с наличием зоонозных факторов, влияющих на распространение гепатита Е. Вероятно, это может быть связано с постоянным попаданием инфицированных гепатитом Е стоков от свиноферм в водоемы и/или наличием в популяции лиц с хроническими заболеваниями или иммуносупрессией. Полученное значение R_0 указывает на невозможность возникновения эпидемических вспышек заболеваемости ГЕ в настоящее время. Использование модифицированной модели SEIR для ГЕ, с учетом влияния зоонозных факторов, позволяет делать прогноз по количеству инфицированных, количеству лиц способных заражать восприимчивых членов популяции, количеству лиц, имеющих иммунитет к гепатиту Е, а также их соотношениях.

Ключевые слова: гепатит Е; модель SEIR; зоонозные факторы

Для цитирования: Контаров Н.А., Долгова Е.И., Контарова Е.О., Погарская И.В., Помазанов В.В., Юминова Н.В. Математическое моделирование заболеваемости гепатитом е с учетом зоонозных факторов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(3): 135-139.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-135-139>

Для корреспонденции: Контаров Николай Александрович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций, ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 115088, Москва, Россия, e-mail: kontarov@mail.ru.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы работы выражают благодарность сотрудникам лаборатории детских вирусных инфекций ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова за плодотворное обсуждение результатов работы.

Поступила	14.07.2024
Принята к печати	12.09.2024
Опубликовано	01.10.2024

Kontarov N.A.^{1,2}, Dolgova E.I.², Kontarova E.O.³, Pogarskaya I.V.², Pomazanov V.V.⁴, Yuminova N.V.²

MATHEMATICAL MODEL OF HEPATITIS E DISEASE TAKING INTO ACCOUNT ZONOUS FACTORS ON THE EXAMPLE OF THE BELGOROD REGION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia;

²Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, 105064, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical Biology Centre, 115682, Moscow, Russia;

⁴State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia;

The purpose of this work is to assess the possibility of occurrence of epidemic outbreaks of hepatitis E (HE), forecast the number of infected infectious and the number of members of the population who are immune to GE, depending on zoonotic factors. All calculations by this model and the construction of graphical dependencies were performed in MS Excel 2020. An exponential increase in the number of members of the population who are immune to GE with the presence of a linear growth area after 38 weeks was revealed. The results obtained are consistent with experimental data on the level of antibodies to HE. The calculated value of the reproduction coefficient of HE R_0 was 0.023, which is significantly less than 1. Based on the model, the dependence of the number of infected infectious members of the population on the number of individuals immune to HE was obtained. Based on the results obtained,

a conclusion is drawn about the constant circulation of HE in the Belgorod region. Probably, this may be due to the constant ingress of infected HE effluents from pig farms into water bodies and /or the presence in the population of persons with chronic diseases or immunosuppression. The obtained value of R_0 indicates the impossibility of the occurrence of epidemiological outbreaks of incidence of HE at the present time. Using the modified SEIR model for HE, taking into account the influence of zoonotic factors, allows predicting the number of infected people, the number of people able to infect susceptible members of the population, the number of people who are immune to HE, as well as their ratios.

Key words: hepatitis E; SEIR model; zoonotic factors

For citation: Kontarov N.A., Dolgova E.I., Kontarova E.O., Pogarskaya I.V., Pomazanov V.V., Yuminova N.V. Mathematical model of hepatitis e disease taking into account zoonotic factors on the example of the belgorod region. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29(3): 135-139 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-135-139>

For correspondence: Nikolay A. Kontarov, candidate of sciences in biology, leading researcher at the laboratory of children's viral infections «I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera», Moscow, 105064, Russia, e-mail: kontarov@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The work was done without sponsorship.

Acknowledgments. The authors of the work express their gratitude to the staff of the Laboratory of Children's Viral Infections of the I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera for fruitful discussion of the results of the work.

Information about authors:

Kontarov N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0030-4867>;

Dolgova E.I., <https://orcid.org/0000-0001-8985-7569>;

Kontarova E.O., <https://orcid.org/0000-0002-5550-7875>;

Yuminova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7723-4038>.

Received 14.07.2024

Accepted 12.09.2024

Published 01.10.2024

Введение. Вирус ГЕ является представителем семейства *Hepeviridae*, рода *Orthohepevirus*, имеет одноцепочечный РНК-содержащий геном [1]. Источником вируса является больной человек, а так же некоторые животные, в том числе свиньи. В странах с жарким климатом (Юго-Восточная Азия, Африка и др.) отмечается широкое распространение вируса. Так, ежегодно, в странах с тропическим климатом регистрируется около 3 млн. случаев ГЕ. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у беременных женщин во второй половине беременности, в этой же группе чаще всего выявляются летальные исходы (до 44 тыс. чел.) [2,3]. Регионы эндемичные по гепатиту Е встречаются и в умеренном поясе. Благодаря наличию развитого свиноводства, Белгородская область является эндемичным регионом по распространению ГЕ. Данный регион лидирует по заболеваемости ГЕ на территории нашей страны (0,52 на 100 тыс. населения) [4]. Прогнозирование изменения заболеваемости гепатитом Е при помощи математического моделирования в таких регионах имеет важное практического значение. Математическая модель позволяет учитывать особенности того региона в котором распространяется ГЕ, основываясь на сопутствующих зоонозных факторах.

Цель настоящей работы – оценка возможности возникновения эпидемической вспышки ГЕ, прогноз количества инфицированных заразных и числа членов популяции имеющих иммунитет к гепатиту Е (ГЕ) в зависимости от зоонозных факторов.

Материалы и методы. Все расчеты по данной модели и построение графических зависимостей проводили в MS Excel 2020.

Результаты. В данной работе использована модифицированная модель SEIR [6], дополненная новыми

параметрами модели, являющимися зоонозными факторами l , b : l – доля свиноферм, не имеющих зараженных гепатитом Е голов свиней, b – доля свиноферм, соблюдающих все необходимые меры предосторожности по попаданию сточных вод, загрязненных инфицированными фекалиями, в водоемы, являющиеся источниками питьевой воды для данного региона. В базовой модели SEIR моделируется влияние, инфицированных ГЕ водоемов, которые для получения питьевой воды населением севера Уганды, а также наличия малярийной коинфекции, при этом не учитывается источник заражения водоемов. В нашей модели проводится оценка влияния зоонозного источника ГЕ при заражении водоемов сточными водами от свиноферм. Обоснованность выбранной модели связана с возможностью определения вируса ГЕ в водоемах со сточными водами в лаборатории молекулярного клонирования геномов НИИ ВС им. И.И. Мечникова.

Рассмотрим систему из двух обыкновенных дифференциальных уравнений (1) без учета скоростей изменений числа восприимчивых и иммунных незаразных членов популяции, поскольку динамику изменения последних достаточно проблематично выявить с помощью серологических методов:

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I \\ \frac{dR}{dt} = (1-p)\gamma I - \mu R \end{cases} \quad (1)$$

где, $\frac{dI}{dt}$ – скорость изменения числа инфицированных заразных членов популяции, $\frac{dR}{dt}$ – скорость изменения членов популяции с сформировавшимся иммунитетом к ГЕ.

Параметры модели: μ – коэффициент естественной смертности членов популяции, γ – скорость выздоровления инфицированных заразных членов популяции, σ – величина обратная инкубационному периоду к гепатиту Е, p – доля членов популяции умерших от ГЕ, E –

число инфицированных незаразных членов популяции. В данной модели использовали стационарное значение $E - E_{ст}$ (2), что обусловлено отсутствием выраженных колебаний членов популяции с наличием в крови IgG + IgM антител к ГЕ в течении года.

$$E_{ст} = \frac{\mu(\mu+\gamma)}{\sigma\beta\rho(1-i)(1-b)}(R_0 - 1) \quad (2)$$

Расчет базового числа репродукции вируса ГЕ (R_0) проводился по формуле (3):

$$R_0 = \frac{\sigma\beta\rho(1-i)(1-b)}{(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)} \quad (3)$$

где, β – скорость передачи ГЕ от загрязненной среды (сточные воды свиноферм) к человеку, ρ – скорость передачи гепатита Е от инфицированных заразных членов популяции I в окружающую среду.

В работе были использованы следующие числовые значения параметров модели, представленные в таблице.

Таблица

Параметры модели

Параметры модели	1-i*	1-b*	μ^*	σ^*	1-p*	$\beta\rho^*$	γ^*
Числовое значение	0,017	0,6	0,000036 чел/день	0,05 1/день	0,01	6,01	2,62

*Примечание: указанные далее значения параметров модели взяты из соответствующих литературных источников: p [4], $\beta\rho$ [5,6], i , b [7,8], σ [9,10], γ [11], μ [11].

Результаты моделирования представлены на рисунках 1-3. На Рис. 1 представлена зависимость $R(t)$. Из полученной зависимости виден экспоненциальный рост числа членов популяции имеющих иммунитет к ГЕ с наличием линейного участка роста после 38 недели. Представленная на рисунке 2 зависимость $I(t)$ характеризуется ростом I в первые недели от начала выяв-

ления инфицированных в конце инкубационного периода с последующим выходом на плато. На основе данной модели была получена зависимость $I(R)$ - Рис. 3. Следует отметить в данной модели не учтены возможность хронизации ГЕ и развития иммуносупрессии, что предстоит сделать в дальнейших исследования с применением модифицированной модели SEIR.

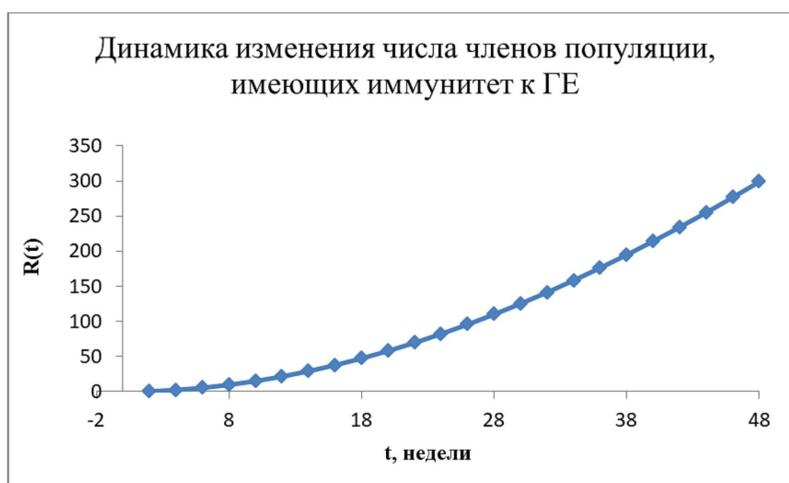


Рис. 1. Динамика изменения числа членов популяции, имеющих иммунитет к ГЕ. По оси абсцисс: t – время, недели; по оси ординат: $R(t)$ – число членов популяции, имеющих иммунитет к ГЕ.

Обсуждение. Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о постоянной циркуляции ГЕ в регионах с развитым свиноводством. На наш взгляд, это может быть связано с двумя факторами: первый – постоянное попадание инфицированных гепатитом Е стоков от свиноферм в водоемы, вода которых используется в качестве водопроводной без должной очистки; второй – наличие в популяции лиц с хроническими заболеваниями и иммуносупрессией. В связи с чем, не достигается постоянное

значение числа лиц в популяции с иммунитетом в ГЕ и снижение числа инфицированных заразных лиц. Используя зависимость, представленную на Рис. 3, можно определить при каком значении R будет достигаться постоянное значение числа инфицированных заразных – I , что может быть полезным при прогнозировании увеличения числа заражений ГЕ. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными по уровню антител к гепатиту Е [4]. Так, число членов популяции Белгородской обла-

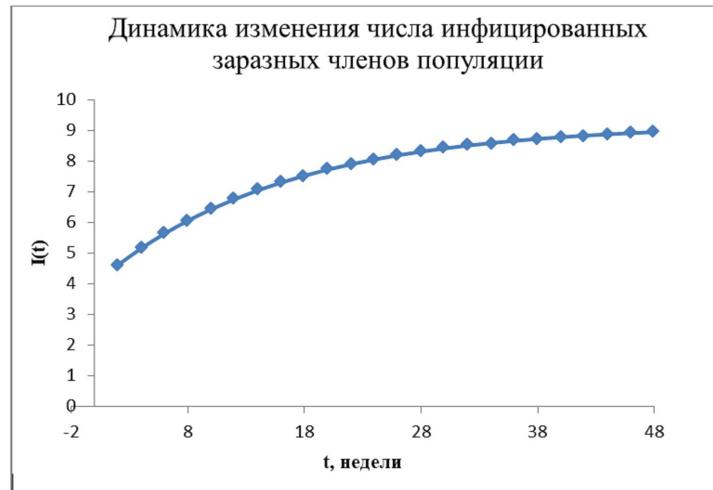


Рис. 2. Динамика изменения числа инфицированных заразных членов популяции. По оси абсцисс: t – время, недели; по оси ординат: I(t) – число инфицированных заразных членов популяции.

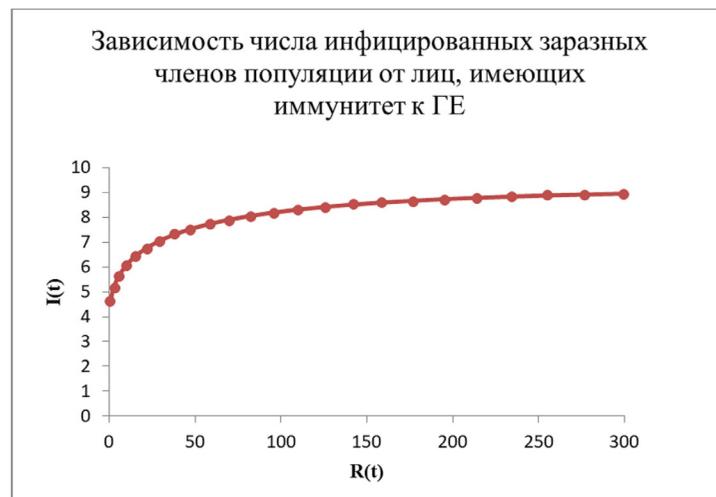


Рис. 3. Зависимость числа инфицированных заразных членов популяции от лиц, имеющих иммунитет к ГЕ. По оси абсцисс: R(t) – число членов популяции, имеющих иммунитет к ГЕ; по оси ординат: I(t) – число инфицированных заразных членов популяции.

сти, имеющих иммунитет к гепатиту Е в различных возрастных когортах, определенное по уровню IgG антител, составляет от 5 до 128 человек, что соответствует порядку величин R, полученных с помощью модели. Рассчитанное по формуле (3) значение R_0 составило 0,023, что значительно меньше 1 и указывает на отсутствие эпидемических вспышек заболеваемости ГЕ в популяции на примере Белгородской области. Что достаточно близко к реальной эпидемиологической обстановке в регионе, где по нашим данным на начало 2024 года было зафиксировано 76 случаев инфицирования ГЕ. Следует также отметить возможное увеличение величины R_0 , например, в следствии потепления климата, приводящее к увеличению температуры в водоёмах со сточными водами за счет увеличения объемной концентрации вирусных частиц ГЕ. Ухудшение социально-экономических условий в регионе может способствовать

увеличение содержания вируса ГЕ в сточных водах в следствии ухудшения качества их очистки. С практической точки зрения для контроля за распространением ГЕ представляется важным проводить учет величины E, расчет значений показателя R_0 и анализ зависимостей I(R) при оценке общей заболеваемости ГЕ в регионе.

Выводы

Использование модели SEIR для ГЕ, модифицированной учетом влияния распространения инфекции влияния зоонозных факторов, позволяет делать прогноз числа инфицированных, способных заражать восприимчивых членов популяции, лиц имеющих иммунитет к ГЕ, а так же их соотношения.

Расчет значения R_0 с учетом зоонозных факторов позволяет предсказывать появление возможных эпидемических вспышек заболеваемости ГЕ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meng X.J., Anderson D., Arankalle V.A., Emerson S.U., Harrison T.J., Jameel S., et al. Hepeviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press; 2012.
2. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4): 988-97. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25505>
3. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 2008; 48(3): 494-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.12.008>
4. Кюрегян К.К., Поляков А.Д., Потемкин И.А., Карлсен А.А., Исаева О.В., Лопатухина М.А. и др. Белгородская область – эндемичный по гепатиту Е регион. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(6): 274-280. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-274-280>
5. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2477-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
6. Betty Nannyonga1, David J. T. Sumpter2, Joseph Y. T. Mugisha1, Livingstone S. Luboobi1. The Dynamics, Causes and Possible Prevention of Hepatitis E Outbreaks. *PLoS ONE*. 2012; 7(7): e41135. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041135>
7. Назаренко В.Н., Кожуховская Е.А., Костенко Т.В. Развитие свиноводства в Белгородской области. В кн.: Материалы V международной научной конференции «Проблемы природопользования и экологическая ситуация в Европейской России и сопредельных странах», Белгород, 28-31 октября. 2013 г. http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/11347/1/Nazarenko_Razvitie_13.pdf
8. Статистические данные по Белгородской области. <https://russia.duck.consulting/regions/31>
9. Centers for disease control and prevention. Hepatitis E information for health professionals. (2009) Available: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.html>. Accessed 2009 Oct 28.
10. NSW Government Health. (2011) Available: <http://www.health.nsw.gov.au/factsheets/infectious/hepatitise.html>. Accessed 2011 Sep 13.
11. WHO Report. (2009) Available: <http://www.who.int/countries/uga/en/>. Ac-Accessed 2009 Oct 26.

REFERENCES

1. Meng X.J., Anderson D., Arankalle V.A., Emerson S.U., Harrison T.J., Jameel S., et al. Hepeviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press; 2012.
2. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4): 988-97. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25505>
3. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 2008; 48(3): 494-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.12.008>
4. Kyuregyan K.K., Polyakov A.D., Potemkin I.A., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A. et al. Belgorod region – the territory endemic for hepatitis E. *Voprosy virusologii*. 2019; 64(6): 274-280. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-274-280>
5. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2477-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
6. Betty Nannyonga1, David J. T. Sumpter2, Joseph Y. T. Mugisha1, Livingstone S. Luboobi1. The Dynamics, Causes and Possible Prevention of Hepatitis E Outbreaks. *PLoS ONE*. 2012; 7(7): e41135. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041135>
7. Nazarenko V.N., Kozhukhovskaya E.A., Kostenko T.V. Development of pig breeding in the Belgorod region. In: Proceedings of the V international scientific conference " Problems of environmental management and the environmental situation in European Russia and neighboring countries», Belgorod, 28-31 october. 2013. (in Russ.) http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/11347/1/Nazarenko_Razvitie_13.pdf
8. Statistics for the belgorod region. <https://russia.duck.consulting/regions/31>
9. Centers for disease control and prevention. Hepatitis E information for health professionals. (2009) Available: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.html>. Accessed 2009 Oct 28.
10. NSW Government Health. (2011) Available: <http://www.health.nsw.gov.au/factsheets/infectious/hepatitise.html>. Accessed 2011 Sep 13.
11. WHO Report. (2009) Available: <http://www.who.int/countries/uga/en/>. Ac-Accessed 2009 Oct 26.