На правах рукописи

**Асатрян Марина Норайровна**

# Моделирование эпидемического процесса гепатита В на основе компьютерных технологий

14.02.02.– эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

005536463

31 ОКТ 2013

Москва - 2013 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России)

**Научные руководители:**

Боев Борис Васильевич
доктор технических
наук

Семененко Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук,
профессор

**Официальные оппоненты:**

**Симонова Елена Геннадиевна** –
доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО I МГМУ им. И.М. Сеченова

**Зарубина Татьяна Васильевна** –
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова» РАМН

Защита диссертации состоится «15» ноября 2013 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.130.02 в ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России по адресу: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Автореферат разослан «14» октября 2013 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Е.В. Русакова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы**

Вирусный гепатит В (ГВ), продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 2 млрд. человек во всем мире имеют маркеры вируса ГВ (ВГВ), из них у 240 млн. регистрируется хроническое вирусное поражение печени. Около 600 тысяч человек умирают ежегодно от последствий хронического ГВ (ХГВ), связанных с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой [WHO, Fact sheet № 204, 2012].

В Российской Федерации с середины 90-х годов наблюдался резкий рост заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), обусловленный возрастающей частотой передачи возбудителя инфекции при инъекционном введении наркотиков и высокой распространенностью рискованного сексуального поведения преимущественно среди лиц трудоспособного возраста. Последствием высокого уровня заболеваемости ОГВ на рубеже веков явилось формирование большой когорты больных хроническими формами ГВ, количество которых, по оценкам специалистов, может составлять 3-5 млн. инфицированных [И.В. Шахгильдян и др., 2008]. При этом, больные ХГВ, у которых в большинстве случаев инфекция протекает без выраженных клинических проявлений заболевания, остаются невыявленными в течение длительного времени, являясь скрытыми источниками ВГВ [Т.А. Семененко, 2007; М.И. Михайлов, 2007]. С 2000 г. по настоящее время в России отмечается благоприятная тенденция к снижению заболеваемости ОГВ, в 2011 г. этот показатель составил 1,71 на 100 тыс. населения, что является рекордно низким значением за все годы наблюдения. Существенное значение в снижении заболеваемости ОГВ имели проводимые противоэпидемические мероприятия, включающие неспецифические меры профилактики (обязательную карантинизацию свежезамороженной плазмы, использование технологий вирусной инактивации плазмы и компонентов крови, применение одноразового медицинского инструментария) [В.Г. Акимкин, 2013, Т.А. Семененко, 2010], а также реализацию программ массовой специфической вакцинопрофилактики ГВ и дополнительной иммунизации в 2006-2011 гг. в рамках Национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения [Г.Г. Онищенко, 2013].

За последние годы ведущее место в предупреждении ГВ играет вакцинопрофилактика. В 1996 г. на государственном уровне было принято решение о начале специфической профилактики ГВ среди групп высокого риска распространения инфекции. С 1997 г. в Российский национальный календарь профилактических прививок была введена вакцинация против вирусного ГВ новорожденных детей, в 2001 г. предусмотрена вакцинация подростков в возрасте 13 лет и лиц из групп риска.

На фоне снижения заболеваемости ОГВ отмечаются изменения в возрастной структуре заболевших: основную долю среди них в 2009-2011 гг. составили лица 20-39 лет. До 2000 г. почти в половине регионов России от 60 до 85% от общего числа больных ОГВ приходилось на долю лиц в возрасте 15-19 и 20-29 лет. Среди установленных путей передачи ВГВ возрастает доля естественного пути передачи, связанного с половыми контактами, при этом сохраняется значимость искусственного пути передачи, связанного с инъекционным потреблением психотропных препаратов и другими парентеральными вмешательствами [М.И. Михайлов, 2010]. Существенные успехи достигнуты в предупреждении инфицирования ВГВ при различных медицинских манипуляциях в ЛПУ.

С 2000 г. на территории России введена система эпидемиологического надзора за парентеральными гепатитами, в рамках которой большое внимание уделяется анализу заболеваемости, состоянию популяционного иммунитета и слежению за биологическими свойствами возбудителя, что позволило выявить появление его мутантных вариантов, избегающих защитного действия вакцинации [Суслов А.П. с

соавт., 2010; Михайлов М.И. с соавт., 2013]. Впервые такие варианты ВГВ были обнаружены в 1988 г., и названы «ускользающими», или «эскейп» мутантами ВГВ [Zanetti AR, et al. 1988]. Мутантные формы вируса, несущие замены в «а»-детерминанте HBs-Ag и приводящие к конформационным изменениям основной иммунологической детерминанты поверхностного белка ВГВ, способны вызывать затруднения во взаимодействии антигенных эпитопов с нейтрализующими антителами, образующимися при вакцинации [Thakur V., 2003; Кузин С.Н., 2008]. Выявлено, что «ускользающие» мутанты ВГВ обладают инфекционностью, передаются как горизонтальным, так и вертикальным путем, и так же, как при инфицировании диким типом ВГВ, могут вызывать цирроз печени и первичный гепатоцеллюлярный рак [S.L.Kim, 1996]. Кроме того, инфицирование HBsAg-мутантыми вариантами ВГВ может вызывать атипичные осложнения, такие, как апластическая анемия и лейкоз [А.П. Суслов и др., 2011]. Распространение HBsAg-мутантных вариантов среди хронических носителей ВГВ составляет от 0,5% до 12,0% [Carman W.F., 1998, А.П. Суслов и др., 2009]. Среди HBsAg-негативных анти-HBc-позитивных пациентов частота выявления HBsAg-мутантных вариантов составила 0,7-1%.[Alhababi F. Et al, 2003; Weber B., 2002]. Выявлено, что мутанты ВГВ по S-гену ответственны за заражение новорожденных от инфицированных матерей в 0,2-4,6% случаев [Oon C.J. et al, 2000;], а пациентов с трансплантацией печени до 40% случаев [Protzer-Knolle U., et al, 1998; Datta S. Et al, 2009].

Возникновение и отбор мутантов отражает приспособительные свойства вируса в противостоянии иммунологической системе хозяина. При хронических формах ГВ, длительность которых исчисляется годами и десятилетиями, высокая репликативная активность вируса способствует накоплению мутантов в организме больного, которые могут сосуществовать с диким типом ВГВ. Некоторые из этих мутантов могут получать селективное преимущество в условиях, когда иммунологические реакции направлены на уничтожение дикого типа HBsAg [G.Francois et al, 2002]. Поэтому в организме лиц, вакцинированных против ГВ, в случае контакта с источником заражения HBsAg-мутантом, создаются оптимальные условия для селекции HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства». По мнению ученых действие такого мощного селективного фактора, как вакцинация может привести к ускоренному распространению HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства» [Wilson J.N. et al., 2000; H.Y.Hsu et al., 2004; С.Н.Кузин и др., 2013]. В нащей стране в настоящее время имеются ограниченные данные о распространении HBsAg-мутантных вариантов. Для мониторинга распространения мутантов ВГВ на территории страны необходимы специальные долгосрочные исследования, которые позволят оценить их потенциальную эпидемиологическую опасность.

Математическое моделирование позволяет провести опережающие прогнозно-аналитические исследования и установить численные закономерности процессов распространения инфекционных заболеваний, что необходимо для объективного планирования профилактических мероприятий [Б.В.Боев, 1991, 2009]. Разработка и реализация адекватной компьютерной модели эпидемического процесса ГВ позволит провести многовариантные вычислительные эксперименты по различным вероятным прогнозным сценариям распространения ВГВ с учетом HBsAg-мутантных вариантов на территории России.

**Цель работы:** Создание математической и компьютерной модели для проведения прогнозно-аналитических исследований эпидемического процесса ГВ, в том числе с учетом появления HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства».

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести ретроспективный анализ динамики заболеваемости ГВ и возрастной структуры больных ОГВ и хроническими формами ГВ;

2. Изучить особенности структуры путей передачи возбудителя и масштабы вакцинопрофилактики ГВ среди населения Российской Федерации;
3. На основании современных представлений о ГВ разработать модель эпидемического процесса ГВ и провести оценку ее адекватности;
4. Провести расчетно-теоретические исследования по моделированию процессов распространения «дикого» штамма ВГВ на территории России и оценить количество переболевших ОГВ (с учетом манифестных и бессимптомных форм) за период с 1991 по 2011 гг., а также количество предотвращенных случаев ОГВ в результате проведения комплекса профилактических мер, включающих вакцинацию;
5. Разработать прогнозные сценарии и провести вычислительные (компьютерные) эксперименты по прогнозированию распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ с целью поиска мер противодействия для предотвращения их распространения на территории России;
6. Визуализировать на географических электронных картах территориально-временную динамику заболеваемости ГВ, структуры путей передачи и охвата населения вакцинацией против ГВ.

**Новизна исследования**

Впервые разработана и реализована модель эпидемического процесса ГВ, позволяющая проводить вычислительные (компьютерные) эксперименты по изучению процессов распространения дикого и HBsAg-мутантных вариантов ВГВ на территории России.

С помощью модели получены данные о количестве лиц, переболевших ОГВ (с учетом манифестных и бессимптомных форм) в Российской Федерации за период 1991-2011 гг., и о количестве предотвращенных случаев ОГВ в результате проведения комплекса профилактических мер, включающих вакцинацию.

Впервые проведена прогнозная оценка влияния различных параметров (количества лиц, переболевших ГВ, обусловленным диким типом вируса и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом; вероятности образования HBsAg-мутантов у лиц с хроническими формами ГВ; масштабов вакцинации против ГВ (дикого штамма ВГВ) на динамику распространения HBsAg-мутантных вариантов;

Впервые проведены опережающие прогнозно-аналитические исследования распространения HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства» ВГВ с целью заблаговременного научно-обоснованного поиска профилактических мер.

**Практическая значимость**

Разработанный новый научный инструментарий для изучения проявлений эпидемического процесса ГВ (математическая модель, компьютерная программа и методика их применения) позволит специалистам-экспертам провести опережающие исследования по прогнозированию уровня заболеваемости ГВ на территориях России с учетом появления и распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ, что необходимо для научного обоснования адекватных мер противодействия.

Компьютерная реализация модели эпидемического процесса ГВ может быть использована в качестве компьютерного тренажера для подготовки специалистов в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (гепатологические центры), учреждениях высшего профессионального образования и науки.

Разработанная модель эпидемического процесса ГВ в составе перспективной компьютерной системы «ЭпидМод+ГИС» может быть рекомендована для применения в информационно-аналитической части системы эпидемиологического надзора за ГВ для проведения научно-обоснованных прогнозов эпидемической ситуации и поддержки принятия решений по выбору стратегий противодействия распространению ВГВ.

**Внедрение результатов работы**

Разработаны методические рекомендации «Количественная оценка влияния параметров мер противодействия на эпидемический процесс гепатита В на основе математического моделирования», предназначенные для гепатологических центров, учреждений Роспотребнадзора России, а также для научно-исследовательских институтов эпидемиологического профиля, утвержденные на заседании Совета по внедрению научных достижений в практику ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от 25 июля 2013 г., протокол № 24.

Результаты исследований используются в цикле лекций на кафедре инфектологии и вирусологии медико-профилактического факультета последипломного профессионального образования МГМУ им. И.М.Сеченова (зав. кафедрой академик РАМН, профессор А. Л. Гинцбург).

**Апробация работы**

Материалы диссертации были доложены: на научной конференции отдела эпидемиологии; II международной научно-практической конференции «Перспективные разработки науки и техники», Польша, 7-15 ноября 2011 г.; I всероссийской конференции с международным участием «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения», Санкт-Петербург, 26-27 мая 2011; IV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта 2012 г.; X съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 12-13 апреля 2012 г.; II всероссийской конференции с международным участием «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения», Санкт-Петербург, 24-25 мая 2012;

Апробация диссертации состоялась 14 июня 2012 года на научной конференции отдела эпидемиологии ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано **11** научных работ, из них **3** в журналах, рекомендованных **ВАК РФ.**

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработана математическая и компьютерная модель эпидемического процесса ГВ, позволяющая проводить вычислительные (компьютерные) эксперименты по изучению процессов распространения дикого и HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства» ВГВ на территории Российской Федерации.
2. Разработанная модель эпидемического процесса ГВ позволяет «восстановить» статистическую информацию о заболеваемости ОГВ и оценить количество лиц, переболевших ОГВ (с учетом манифестных и бессимптомных форм) за исследуемый период, а также количество предотвращенных случаев ОГВ в результате проведения комплекса мер противодействия, включающих вакцинацию против ГВ населения.
3. На скорость и интенсивность распространения HBsAg-мутантов ВГВ влияет ряд параметров: величина вероятности их образования у лиц с хроническими формами ГВ; количество лиц, переболевших ГВ, обусловленным диким типом вируса и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантными вариантами, а также масштаб вакцинации населения против ГВ (дикого штамма ВГВ);
4. Для предотвращения дальнейшего распространения HBsAg-мутантных вариантов необходима разработка и применение вакцины нового поколения (обеспечивающей индукцию протективного иммунитета, как против дикого типа, так и HBsAg-мутантных вариантов ВГВ) в ближайшее десятилетие.

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 60 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов, указателя литературы, состоящего из 173 работ отечественных и зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период 2009-2013 гг. в ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в рамках плановых НИР: «Математическое моделирование и компьютерное прогнозирование эпидемий и вспышек вирусных и бактериальных инфекций с мутантными штаммами естественного и искусственного происхождения» 2007-2009 гг.; Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» подпрограммы «Вирусные гепатиты» в 2007-2011 гг., а также в рамках Государственного Задания «Выполнение научных исследований в области диагностики инфекционных заболеваний» в 2012-2014 гг. по теме «Разработка математических моделей и компьютерных программ для анализа и прогнозирования распространения вирусного гепатита В».

При выполнении работы использовался комплекс методов исследования: эпидемиологический (ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости ГВ) [Б.Д.Беляков, Р.Х.Яфаев, 1989], статистические методы и математическое моделирование. Материалом для проведения ретроспективного анализа заболеваемости острым и хроническим ГВ, уровня носительства ВГВ в федеральных округах (ФО) и Российской Федерации, послужили статистические данные ФБУЗ «Федерального центра гигиены и эпидемиологии», представленные в ежегодных информационных сборниках «Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации» за период 1997-2011 гг. Анализ данных по заболеваемости ОГВ, путям передачи ВГВ и вакцинопрофилактике в различных возрастных группах населения за период 2009-2011 гг. проведен по данным Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами и аналитического сборника «Вирусные гепатиты в Российской Федерации» выпуск №7 и №8, НИИЭМ им. Пастера. Статистическая обработка данных и результатов моделирования проведена с помощью MS Excel.

Математическая модель эпидемического процесса ГВ разработана на основе теории математического моделирования эпидемий - «Эпиддинамики» [О.В.Бароян, Л.А.Рвачев, 1965]. Реализация математической модели эпидемического процесса ГВ в виде компьютерной программы «HBV-escapemut» осуществлена с помощью технологии компьютерного моделирования «EpidMod for Windows» [Б.В.Боев, 2005], разработанной в НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи.

Адекватность разработанной модели определяется с помощью процедуры идентификации параметров модели из условий наилучшего совпадения расчетных данных с фактическими данными. В качестве фактических данных взяты «восстановленные» статистические данные о заболеваемости ОГВ среди лиц, старше 14 лет (с учетом манифестных и бессимптомных форм) за период 1991-2011 гг. в России. «Восстановление» статистических данных по заболеваемости ОГВ проведено на основании различных гипотез: о 10%, 20%, 40% манифестных форм ОГВ (данные официальной статистики) и 1%, 5% и 10% формирования хронических форм ГВ. Для обоснования и выбора гипотезы для дальнейших исследований были проведены расчеты с помощью разработанной модели, целью которых был поиск соотношения манифестных форм ОГВ к бессимптомным, при которых расчетное (модельное) количество случаев ХГВ и носительства ВГВ наиболее близки к исходным статистическим данным. По результатам расчетов была принята гипотеза о 10% доле манифестных форм ОГВ, и 10% формирования хронических форм от всех случаев ОГВ. Процедура идентификации параметров модели проводится путем варьирования

параметров модели ($\lambda(t)$ - средней частоты передачи возбудителя, приводящей к заражению диким типом ВГВ от источников инфекции; $\alpha$ – начальной доли восприимчивых лиц (группы риска среди населения территории старше 14 лет) к заражению ВГВ; vacd(t) – функции вакцинации с учетом иммунологической эффективности вакцинации (варьирование темпа и объема вакцинации) и Ld(t) - функция, описывающая воздействие на пути и факторы передачи возбудителя. Адекватность модели определялась по вычисленному значению средне-квадратичного отклонения расчетных (модельных) и фактических («восстановленных» статистических) данных.

Система прогнозных сценариев для проведения вычислительных экспериментов разработана в соответствии с задачами исследования и на основе анализа данных научной литературы. Визуализация на электронных географических картах территориально-временной динамики заболеваемости ГВ, структуры путей передачи, охвата вакцинацией населения на различных территориальных уровнях (субъекты ФО, федеральные округа Российской Федерации) выполнена с использованием программного обеспечения ArcView GIS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1. Ретроспективный анализ динамики и тенденций заболеваемости ГВ на территории Российской Федерации

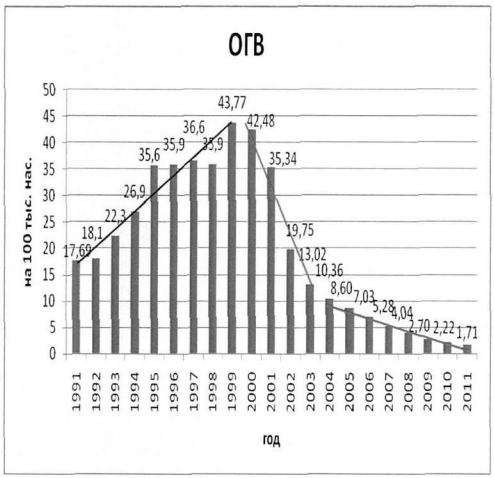
В настоящее время в России официально регистрируемыми формами гепатита В являются: ОГВ, ХГВ и носительство ВГВ. ОГВ и ХГВ регистрируют по итогам госпитализации пациентов в стационары, тогда как носительство ВГВ – следствие активного выявления инфицированных лиц, по итогам лабораторного обследования на наличие HBsAg (согласно нормативным документам МЗРФ).

### 1.1 Ретроспективный анализ динамики и тенденции заболеваемости ОГВ в Российской Федерации за период 1991-2011 гг.

В связи с особенностями клинических проявлений ГВ, регистрируются в основном манифестные формы острой инфекции, которые, по данным литературы составляют от 10 до 40% всех случаев ОГВ. В нашей стране вплоть до 1990 г. осуществлялась регистрация «сывороточных гепатитов». Начиная с 1991 г. «Вирусный гепатит В» был выделен в отдельную форму учета. Диагноз ОГВ верифицируют лабораторным обнаружением HBsAg и анти-HBc IgM.

В динамике показателей заболеваемости ОГВ за период с 1991 по 2011 гг. можно выделить 3 периода (рисунок 1).

С 1991 г. наблюдается тенденция к росту показателей заболеваемости ОГВ вплоть до 1999 г., когда был зарегистрирован наивысший показатель заболеваемости - 43,77 на 100 тыс. населения. За 9 лет заболеваемость ОГВ увеличилась в 2,5 раза, что было обусловлено неблагоприятной социально-экономической ситуацией в стране и, прежде всего, широким распространением среди населения наркотических препаратов инъекционного потребления и высокой распространенностью рискованного сексуального поведения преимущественно среди лиц трудоспособного возраста.




С 2000 г. в России наблюдается снижение показателей заболеваемости ОГВ: с 2000 по 2003 гг. отмечается высокая скорость снижения (в среднем 9,82 % в год) а в период 2004-2011 гг. - низкая скорость снижения (в среднем 1,24% в год). Показатель заболеваемости ОГВ в стране к концу 2011 г. составил 1,71 на 100 тыс. населения, что является рекордно низким значением за все годы наблюдения. За 12 лет показатель заболеваемости ОГВ в России сократился в 25,3 раза по сравнению с 1999 г. (43,8 на 100 тыс. населения).

**Рисунок 1**- Показатели заболеваемости ОГВ (на 100 тыс. населения) в России за период 1991-2011 гг.

Снижение уровня заболеваемости ОГВ, начавшееся в целом в России с 2000 года и продолжающееся до настоящего времени, явилось результатом проведения комплексных мер по профилактике ГВ, включающих обязательную карантинизацию свежезамороженной плазмы, усовершенствование скрининга донорской крови, органов и тканей для трансплантации на HBsAg, использование технологий вирусной инактивации плазмы и компонентов крови, применение одноразового медицинского инструментария, реализация программы массовой вакцинации населения России, а также санитарное просвещение населения.

В 1999 г. значительно превышали общероссийский уровень показатели ОГВ в Уральском, Приволжском, Сибирском и Северо-Западном федеральных округах. Заболеваемость ОГВ в Южном и Дальневосточном федеральных округах в это время была ниже федерального уровня, а в Центральном ФО – примерно на среднем для страны уровне. В 2011 г. незначительно превышали общероссийский уровень заболеваемости ОГВ – Центральный, Дальневосточный и Уральский ФО. В Центральном ФО заболеваемость ОГВ сократилась в 18,9 раз (41,35 на 100 тыс. населения -1999 г. и 2,19 на 100 тыс. населения - 2011 г.), а в Уральском ФО показатель ОГВ уменьшился в 41,6 раз (71,59 на 100 тыс. населения – 1999 г. и 1,72 на 100 тыс. населения – 2011 г.). Отличия в уровне заболеваемости по территориям в немалой степени зависят от качества диагностики и полноты регистрации ОГВ [Г.Г. Онищенко, 2013]. При этом, проведенный корреляционный анализ показателей заболеваемости ОГВ в целом по России и каждому федеральному округу выявил схожесть их динамики (коэффициент корреляции составил от 0,97 до 0,99).

Динамика заболеваемости ОГВ среди детей до 14 лет имеет схожие тенденции с общей заболеваемостью ОГВ в России, но с более выраженным темпом снижения. Так, абсолютный показатель заболеваемости ОГВ в 2011 г. снизился в 120 раз по сравнению с 1999 г., доля детей среди всех зарегистрированных больных ОГВ в России сократилась с 4,33% (в 1999 г.) до 1,6% (в 2011 г.), или в 2,7 раз. Заболеваемость ОГВ детей в возрасте до 1 года сократилась почти в 20 раз с 1997 по 2011 гг. (с 14,5 на 100 тыс. населения до 0,73 на 100 тыс. населения соответственно). Процесс снижения заболеваемости начался после внедрения вакцинации против ГВ новорожденных в

2000-2001 гг. Среди детей 1-2 лет и 7-10 в 2011 г. не выявлено ни одного случая ОГВ, среди детей 3-6 лет в последние 3 года выявляются единичные случаи заболевания ОГВ (2-4 случая). К 2011 г. среди лиц 40-49 лет и 50-59 лет произошло снижение показателя в 8,5 раз по сравнению с 1997 г., в 2009-2011 гг. показатель не превышал 0,5 на 100 тыс. населения. Очевидно, значительное снижение заболеваемости обусловлено стратегией массовой вакцинопрофилактики ГВ среди детей.

До 2000 г. в большинстве регионов России доля лиц в возрасте 15-19 и 20-29 лет составляла 60 до 85% от общего числа случаев ОГВ. Показатели заболеваемости в этих возрастных группах достигали 300-500 на 100 тыс. населения. В целом по России показатель заболеваемости ОГВ среди лиц 15-19 лет снизился в 256 раз: с 141,9 (1997 г.) до 0,6 на 100 тысяч населения (2011 г.). Среди лиц 20-29 лет этот показатель снизился на порядок меньше, - в 22 раза: с 102,5 в 1997 г. до 4,71 на 100 тысяч населения в 2011 г. (рисунок 2).

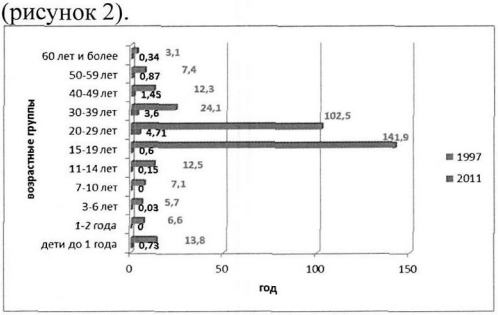



**Рисунок 2 -** Распределение больных ОГВ по возрастным группам населения Росии в 1997 и 2011 гг.

В последние годы на фоне значительного снижения заболеваемости ОГВ отмечается изменение в возрастной структуре больных. Основную долю больных ОГВ в 2009-2011 гг. составляют лица 20-29 лет (более 43%) и 30-39 лет (25-30%). Скорее всего, это связано с профилактическими мероприятиями, направленными на предупреждение заражения ВГВ детей и подростков.

За период 1997-2011 гг. доля случаев ОГВ среди детей составила максимально 5,2% (в 2002 г.) от регистрируемых случаев среди всего населения, в 2011 г. доля детей составила всего 1,56% от всех зарегистрированных больных ОГВ.

**1.2 Динамика заболеваемости ХГВ и уровня носительства ВГВ в России за 1999-2011 гг.**

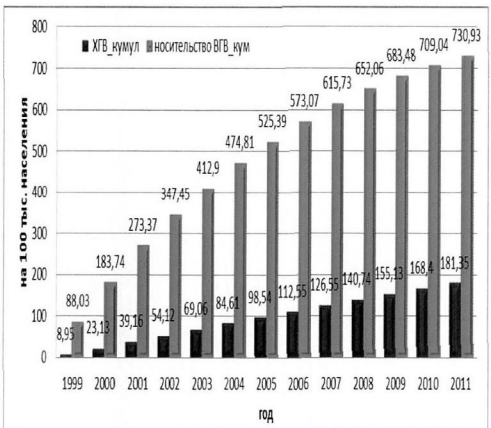
С 1999 г. на фоне активного распространения ГВ в стране началась официальная регистрация случаев хронических вирусных гепатитов. В период с 1999 по 2001 гг. показатель заболеваемости ХГВ возрастал, что, возможно, происходило за счет повышения качества диагностики. Диагноз ХГВ подтверждается лабораторно обнаружением HBsAg и ДНК ВГВ. В 2002-2011 гг. показатель заболеваемости ХГВ в целом по России колебался в пределах 13-15 на 100 тыс. населения. Среднемноголетний показатель заболеваемости ХГВ за весь период регистрации (1999-2011 гг.) составил 13,95 на 100 тыс. населения. Доля детей среди ежегодно регистрируемых случаев ХГВ постепенно снижалась: с 6,5% в 1999 г. до 1,65% в 2011 г.

Уровень носительства ВГВ среди населения России имел максимальное значение в 2000 г., составив 95,71 на 100 тыс. населения. В последующие годы отмечается снижение уровня носительства ВГВ, который составил 21,89 на 100 тыс. населения в 2011 г., что в 4,37 раза ниже, чем в 2000 г. Темпы снижения уровня носительства ВГВ значительно отстают от темпов снижения заболеваемости ОГВ. Если за 6 лет показатель заболеваемости ОГВ уменьшился в 4,1 раза (с 7,03 в 2006 г. до 1,71 в 2011 г.), то уровень носительства ВГВ только в 2,1 раза (с 47,68 до 21,89). Среднемноголетний уровень носительства ВГВ за весь период регистрации (1999-2011 гг.) составил 56,23 на 100 тыс. населения. Доля детей среди регистрируемых случаев

носительства ВГВ имела тенденцию к снижению, составив 4,6% в 1999 г. и достигнув 1,55% в 2011 г.

За период регистрации хронических форм ГВ отмечается уменьшение в 5,8 раз соотношения уровня носительства ВГВ к показателю заболеваемости ХГВ среди населения, составив значение от 9,8 в 1999 г. до 1,59 в 2011 г.

Показатель кумулятивной заболеваемости отражает суммарное количество больных хроническими формами ГВ за наблюдаемый период (1999-2011 гг.). Показатель кумулятивной заболеваемости ХГВ за период с 1999 по 2011 г. вырос в 20,3 раза, составив 181,35 на 100 тыс. населения. Кумулятивный показатель уровня носительства ВГВ за аналогичный период вырос в 8,3 раза и составил 730,93 на 100 тыс. населения в 2011 г. (рисунок 3).




Сумма показателей кумулятивной заболеваемости ХГВ и уровня носительства отражает общее количество выявленных хронических источников инфекции ВГВ в стране, которое составило более 1,3 млн. человек, а суммарное количество зарегистрированных случаев ОГВ в период с 1991 по 2011 гг. составило 623 тыс. человек. Учитывая, что процент формирования хронических форм составляет не более 10% от всех случаев ОГВ, можно констатировать факт многократного превышения бессимптомных форм ОГВ над манифестными.

**Рисунок 3** - Динамика кумулятивной заболеваемости (на 100 тыс. населения) ХГВ и уровня носительства ВГВ в России за 1999-2011 гг.

Таким образом, заболеваемость ОГВ, ХГВ и уровень носительства ВГВ в настоящее время определяются в основном взрослым населением страны: доля детей среди зарегистрированных больных ОГВ, ХГВ и носительством ВГВ составляет в среднем 1,6 % в 2011 г.

### 1.3 Особенности структуры путей передачи ВГВ

Активность тех или иных путей передачи ВГВ в различные периоды эпидемического процесса ГВ определяет интенсивность распространения ВГВ в определенных возрастных группах населения. Для удобства проведения анализа все зарегистрированные случаи ОГВ были сгруппированы в 5 основных групп: четыре группы с установленными путями (способами заражения) и группа с неустановленными путями передачи (таблица 2).

В 2000 г. (в период максимального подъема заболеваемости ОГВ в России) доминировал искусственный путь передачи, связанный с инъекционным введением психотропных препаратов, который составлял 34,7% от всех случаев ОГВ и связан преимущественно с заражением лиц 15-19 и 20-29 лет. В последние годы (в период значительного снижения заболеваемости ОГВ) доля указанного пути передачи уменьшилась и составила 14,74% в 2011 г. Доля полового пути передачи возросла с 23,3% в 2000 г. до 30,71% в 2011 г. Удельный вес вертикального заражения ВГВ в структуре всех путей передачи возбудителя составлял 0,5% в 2000 г., а в 2009 г. возрос до 1,06% и снова снизился до 0,49% в 2011 г.

**Таблица 2** Структура путей передачи ВГВ в 2000 г. и 2009-2011 гг.

| Пути передачи вируса | Доля (%) в 2000 г. | Доля (%) в 2009 г. | Доля (%) в 2010 г. | Доля (%) в 2011 г. |
|---|---|---|---|---|
| 1.Парентеральный путь передачи, связанный с инъекционным введением психотропных препаратов | 34,7 | 17,08 | 14,34 | 14,74 |
| 2. Половой путь передачи | 23,3 | 30,78 | 29,61 | 30,71 |
| 3. Вертикальный путь передачи | 0,5 | 1,06 | 0,68 | 0,49 |
| 4. Другие парентеральные пути передачи (в медицинских и немедицинских учреждениях)* | 9,9 | 11,59 | 10,04 | 9,30 |
| 5. Пути передачи не установлены | 31,6 | 39,49 | 45,33 | 44,76 |
| **Всего** | **100,0** | **100,00** | **100,00** | **100,00** |

Удельный вес 4-ой группы* (в которую были объединены все другие установленные парентеральные способы заражения, связанные с гемотрансфузией, гемодиализом, хирургическими вмешательствами и другими манипуляциями, профессиональные заражения и др.) колебался незначительно в разные периоды времени, составив в среднем около 10%. Существенные успехи достигнуты в последнее время в предупреждении инфицирования ВГВ при различных медицинских манипуляциях в условиях стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждениях. В 2011 г. выявлены лишь единичные случаи при гемотрансфузии и трансплантации, при других хирургических вмешательствах и манипуляциях, а также в стоматологии. В 2010 и 2011 гг. не зафиксировано ни одного случая профессионального заражения. Незначительно изменяется удельный вес заражений при проведении косметических процедур (около 2% в структуре всех путей передачи возбудителя). Без изменений остался контактно-бытовой путь передачи, который составил в среднем 5% в структуре всех путей передачи возбудителя в 2009-2011 гг.

Обращает внимание значительное количество случаев с неустановленными путями передачи, которое имеет тенденцию к росту: с 31,6% (в 2000 г.) до 45,33% (в 2010 г.). Это обстоятельство существенно затрудняет объективную оценку роли естественных и искусственных путей передачи ВГВ, что необходимо для обоснования необходимых противоэпидемических и профилактических мероприятий.

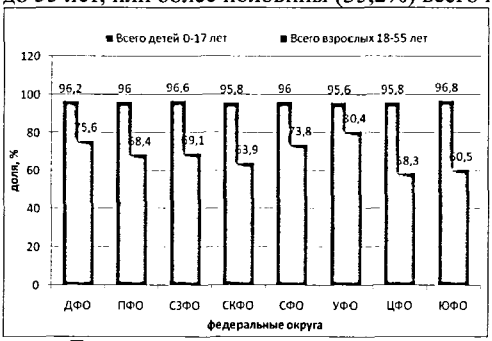
### 1.4 Масштабы вакцинопрофилактики ГВ населения Российской Федерации

Тактика проведения специфической профилактики ГВ в России на протяжении 20-ти лет менялась: от селективной вакцинации лиц, составляющих «группы риска» (прежде всего – медицинские работники) до реализации широкомасштабных программ вакцинопрофилактики ГВ. Массовая плановая вакцинация против вирусного ГВ новорожденных детей проводится в России с 1997 г. С 2006 г. стартовал национальный проект «Здоровье», в рамках которого было запланировано провести массовую вакцинацию детей и подростков младше 18 лет, в 2007 г. – лиц в возрасте 18-35 лет, а в 2008 г. – лиц до 55 лет включительно. В 2000 г. охват вакцинацией детей до 1 года в России составил всего 10,2%, но уже в 2003 г. было провакцинировано 93,6% новорожденных детей, а в 2009-2011 гг. 88,3 - 92,4% соответственно.

В 2011 гг. во всех федеральных округах было охвачено вакцинацией против ГВ около 96% детей от 0 до17 лет, что в совокупности по России составило более 25 млн. детей. Охват вакцинацией лиц в возрасте 18-55 лет к концу 2011 г. в различных

федеральных округах варьирует от 58,3% (в Центральном ФО) до 80,4% (в Уральском ФО) и составил суммарно в целом по стране более 52,6 млн. человек (рисунок 4).

Таким образом, к настоящему времени охвачено вакцинацией более 77,6 млн. населения России в возрасте от 0 до 55 лет, что составляет около 74% населения страны до 55 лет, или более половины (55,2%) всего населения России.




Результаты серологического контроля, осуществляемого в рамках системы эпидемиологического надзора за ГВ, свидетельствуют о том, что не все лица, получившие прививку, адекватно отвечают выработкой антител в защитных титрах, имеются рефрактерные лица, не вырабатывающие гуморальный ответ.

**Рисунок 4** - Процент иммунизированных против ГВ лиц 0-17 лет и 18-55 лет в федеральных округах к концу 2011 г.

Для определения напряженности иммунитета против вирусного ГВ используется количественный метод ИФА. В качестве защитного титра антител принимается уровень более 10 мМЕ/мл. Эффективность вакцинации зависит от качества и правильного выбора серотипа применяемых вакцин, проводимой схемы вакцинации и состояния иммунологической реактивности организма. По данным различных исследований [О.А.Попова, 2004, К.А.Павроз, 2012, Н.В.Исаева, К.А.Павроз, Е.В.Сармометов и др., 2010,] иммунологическая эффективность после полного курса вакцинации взрослого населения составляет от 82% до 97%.

В настоящее время мониторинг эффективности вакцинации против ГВ осуществляется путем определения напряженности и длительности сохранения гуморального иммунного ответа (уровень титров анти-HBs), который по данным исследований сохраняется на протективном уровне более 10 лет у большинства вакцинированных. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о сохранении иммунной памяти достаточно продолжительное время (до 20 лет и более), даже после исчезновения или уменьшения содержания анти-HBs ниже определяемого уровня [J.E.Banatwala et al, 2003, А.С.Игнаткова и др. 2009, Т.А.Семененко, 2011], однако методы оценки состояния клеточного иммунитета пока не внедрены в широкую практику.

В Российской Федерации действуют три схемы вакцинации: стандартная - 0, 1, 6 месяцев (достигается максимальный уровень антител после введения последней дозы вакцины); быстрая - 0, 1, 2, 6 (12) месяцев (применяется в группах риска для быстрого достижения зашитного титра антител); экстренная - 0, 7, 21 день, 12 месяцев (используется в экстренных ситуациях - оперативные вмешательства, при выезде в высокоэндемичные регионы) (Приказ №51 от 31.01.2011). Для поддержания состояния популяционного иммунитета на необходимом протективном уровне необходимо проведение выборочных серологических исследований, позволяющих оперативно выявлять незащищенные группы риска инфицирования ВГВ и своевременно проводить необходимые корректирующие мероприятия – как правило, в виде ревакцинаций, адекватная тактика которых для разных групп населения пока недостаточно обоснована.

**2. Разработка модели эпидемического процесса ГВ**

Модель эпидемического процесса ГВ включает совокупность: теоретической модели эпидемического процесса ГВ, математической модели и ее адекватной компьютерной реализации, которая является научным инструментарием для решения

поставленных эпидемиологических задач. Модель эпидемического процесса ГВ описывает процесс распространения ВГВ среди восприимчивых лиц (население старше 14 лет), с различными его проявлениями, с учетом мер противодействия (в т.ч. вакцинопрофилактики), влияющих на эпидемический процесс.

В соответствии с поставленными задачами, модель эпидемического процесса ГВ разрабатывалась с учетом распространения, как дикого штамма, так и HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства». С помощью разработанной модели путем проведения вычислительных (компьютерных) экспериментов по различным прогнозным сценариям (путем варьирования параметров модели) осуществляется познание закономерностей и количественных оценок процессов распространения ВГВ для заблаговременного научно-обоснованного поиска мер профилактики дальнейшего распространения HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства». В этом состоит ценность разработанного научного инструментария, в связи с невозможностью проведения натурных экспериментов.

Первый этап исследования включал разработку модели распространения «дикого» штамма ВГВ. На втором этапе исследования, модель была модифицирована и расширена с целью изучения процессов распространения, как дикого штамма, так и HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства».

**2.1. Разработка модели распространения «дикого» штамма ВГВ.**

**2.1.1. Разработка теоретической модели распространения «дикого» штамма ВГВ.**

Для построения модели распространения дикого штамма ВГВ были использованы данные об особенностях патогенеза и эпидемиологии ГВ. Первым шагом моделирования является описание модели развития инфекционного процесса у отдельного индивида. Следующий шаг – обобщение процесса развития инфекционного процесса ГВ на множестве индивидов с учетом функций распределения индивидов по основным стадиям-состояниям, то есть создание распределенной модели развития инфекционного процесса ГВ, которая отражает обобщенный процесс развития инфекционного процесса ГВ у множества лиц с различными индивидуальными характеристиками защитных сил организма.

В связи с тем, что инфекционный процесс ГВ у детей имеет свои особенности течения, а также в соответствии с незначительной долей детей в общей структуре заболеваемости ГВ (по результатами ретроспективного анализа официальных статистических данных по заболеваемости ГВ) была определена задача разработки модели, описывающей проявления эпидемического процесса ГВ среди взрослого населения России. В результате анализа и обобщения теоретических представлений об эпидемиологии и клиническом течении ГВ была предложена модель ГВ (среди лиц, старше 14 лет) с последовательностью **SEI3RF2, где** S – состояние восприимчивости к ВГВ лиц из группы риска; E – стадия инкубации; I1 – стадия ОГВ; I11 – стадия ХГВ; I12 – стадия носительства ВГВ; R – стадия реконвалесценции; F11, F12 - финальная стадия хронических форм ГВ (развитие фиброза, прогрессирование ХГВ в цирроз, ГЦК). Основываясь на данных литературы, в нашей модели были определены следующие временные интервалы для стадий-состояний инфекционного процесса ГВ у взрослых: инкубационный период - от 6 до 24 недель; ОГВ - от 1 до 8 недель; хронические формы ГВ - от 520 до 1600 недель. Модель эпидемического процесса ГВ разрабатывается на основе распределенной модели развития инфекционного процесса ГВ с учетом действующих путей и факторов передачи возбудителя от источников инфекции к восприимчивым лицам.

**2.1.2. Описание математической модели распространения «дикого» штамма ВГВ.**

Идея моделирования эпидемий в соответствии с теорией «Эпиддинамики» О.В.Барояна-Л.А.Рвачева основана на научной аналогии между развитием эпидемического процесса и процессом течения идеальной жидкости. Аналогом частиц жидкости является состояние инфицирования в каждом из индивидов, а совокупность

(множество) этих состояний составляет «условную жидкость». Причем, состояние инфицирования в каждом из индивидов характеризуется индивидуальным временем **τ,** прошедшим с момента его заражения, а «поток возбудителя» от источников инфекции к восприимчивым лицам характеризуется календарным временем t. В соответствии с этим представлением, плотность потока «условной жидкости» описывается функцией трех переменных, а уравнение непрерывности «условной жидкости» имеет следующий вид уравнений: $\partial\rho/\partial t+\partial\rho/\partial\tau + \mathbf{div}(\rho^*\mathbf{v}) = 0;$

где; **ρ=ρ(τ,t,a)** – плотность потока «условной жидкости» в точке **«а»** в виртуальном пространстве представлений эпидемического процесса ГВ, **v(τ,t,a)** – поле скоростей «условной жидкости» ГВ в точке «а», **div(ρ*v)** – математическая операция с потоком «условной жидкости» ВГВ (дивергенция или расходимость потока). При этом $\partial t/\partial\tau=1$, что характеризует однородность времени эпидемического процесса ГВ.

Таким образом, математическая модель развития эпидемического процесса ГВ описывается системой интегро-дифференциальных уравнений в частных производных (с начальными и граничными условиями), включающие следующие переменные и параметры:

| | |
|---|---|
| t | календарное время; |
| τ | «индивидуальное» время, прошедшее с момента заражения индивидуума |
| *P(t)* | численность населения территории в момент времени t |
| *X1(t)* | множество восприимчивых лиц к ВГВ (дикому типу ВГВ) в момент *t;* |
| *u1*(τ,t) | численность лиц, распределенных по τ в момент t в стадии инкубации (при инфицировании диким типом ВГВ); |
| *y1(τ,t)* | численность лиц распределенных по τ в момент t лиц в ОГВ с диким типом ВГВ |
| *y11(τ,t)* | численность лиц распределенных по τ в момент t лиц в стадии ХГВ с диким типом ВГВ |
| *y12(τ,t)* | численность лиц распределенных по τ в момент t лиц в стадии носительства дикого типа ВГВ |
| *zr(τ,t)* | численность лиц распределенных по τ в момент t лиц в стадии реконвалесценции (после стадии ОГВ с диким типом ВГВ) |
| *zr1*(τ,t) | численность переболевших лиц, распределенных по τ в момент t, имеющие риск заражения мутантным вариантом ВГВ |
| ZR0(t) | множество переболевших лиц, не имеющих риск заражения мутантным вариантом ВГВ |
| ZF11(t), ZF12(t) | множество лиц в финальной стадии хронических форм ГВ, обусловленных диким типом вируса (фиброз, цирроз, ГЦК) |
| *u1(0,t)* | численность лиц, заразившихся диким типом ВГВ в момент времени t |
| α | начальная доля восприимчивых лиц (среди всего населения территории) к заражению ВГВ (доля группы риска заражения) |
| β | коэффициент скорости прироста населения территории (в единицу времени - неделя) |
| λ1 | средняя частота передачи возбудителя (дикого типа) от источников инфекции (с соответствующими действующими путями и факторами передачи возбудителя) к восприимчивым лицам |
| γ1(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии инкубации (*u1*) ГВ за время Δt при заражении диким типом вируса |
| δ1(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии острого ГВ (*y1*) за время Δt ГВ при заражении диким типом вируса |
| δ11(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии ХГВ за время Δt при заражении диким типом вируса ГВ |
| δ12(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии носительства ВГВ за |

| | |
|---|---|
| | время Δt при заражении диким типом вируса |
| δ13(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии ZR за время Δt при заражении диким типом вируса |
| δ14(τ)*Δt | функция, описывающая вероятность окончания стадии ZR1 за время Δt при заражении диким типом вируса |
| Tu1 | максимальная длительность инкубационного периода ГВ |
| Ty1 | максимальная длительность стадии ОГВ при заражении диким типом вируса |
| Ty11 | максимальная длительность стадии ХГВ при заражении диким типом вируса |
| Ty12 | максимальная длительность стадии носительства ВГВ при заражении диким типом вируса |
| Tzr | максимальная длительность стадии реконвалесценции ZR (дикий тип вируса) |
| Tzr1 | максимальная длительность пребывания в стадии ZR1(дикий тип вируса) |
| e11 | доля перехода в стадию ХГВ среди всех лиц, завершивших стадию ОГВ (дикий тип вируса) |
| e12 | доля перехода в стадию носительства ВГВ среди всех лиц, завершивших стадию ОГВ (дикий тип вируса) |
| | **Параметры противодействия:** |
| ***vd*** | максимальное число вакцинированных лиц в единицу времени (вакцина против вируса ГВ дикого типа) |
| ***vacd(t)*** | функция вакцинации против вируса ГВ дикого типа |
| ***fd*** | эффективность вакцинации против вируса ГВ дикого типа (доля лиц среди всех провакцинированных, имеющих протективный уровень антител после полного курса вакцинации) |
| Ld(t) | функция, описывающая воздействие на пути и факторы передачи возбудителя (дикого типа) |

Вычислительный алгоритм математической модели реализован в виде соответствующей компьютерной программы **«HBV».**

### 2.1.3. Оценка адекватности модели

Оценка адекватности модели эпидемического процесса ГВ проведена по «восстановленным» статистическим данным о заболеваемости ОГВ среди лиц, старше 14 лет (с учетом манифестных и бессимптомных форм за период 1991-2011 гг. в России. В качестве идентифицируемых параметров были взяты: $\lambda 1(t)$ - средняя частота передачи возбудителя, приводящая к заражению диким типом ВГВ от источников инфекции; $\alpha$ - начальная доля восприимчивых лиц из группы риска заражения гепатитом В среди населения; при заданных vacd(t) – функция вакцинации против ГВ (темп и объем вакцинации лиц с учетом иммунологической эффективности) и Ld(t) - функция, описывающая воздействие на механизм передачи возбудителя. Расчетные значения идентифицируемых параметров, полученные из условия наилучшего соответствия расчетных и фактических (восстановленных) данных о заболеваемости ОГВ, составили: $\lambda 1(t) = 0.304$; $\alpha = 0.12$. Средне-квадратичное отклонение расчетных (модельных) от фактических («восстановленных» статистических) данных по заболеваемости ОГВ (лица, старше 14 лет) за период 1991-2011 гг. составило 17%, что свидетельствует о достаточной адекватности разработанной модели и позволяет проводить дальнейшие прогнозно-аналитические расчеты.

### 2.1.4. Результаты моделирования и прогнозирования распространения дикого штамма ВГВ на территории Российской Федерации

Разработанная модель с идентифицированными параметрами адекватно отражает процесс распространения дикого штамма ВГВ среди взрослого населения России с учетом проведенных мер противодействия на период до 2011 г. (соответствующий сценарию «комплекс мер с вакцинацией»).

Модель позволяет оценить количество лиц, переболевших ОГВ и лиц в хронических формах ГВ. По данным расчетов суммарное количество лиц, переболевших ОГВ, обусловленным диким типом ВГВ (манифестные и бессимптомные формы) за период с 1991 по 2011 гг., составило более **6,3 млн.** человек, из них имели благоприятный исход (перешли в стадию реконвалесценции) – около **5,6** млн. человек. Количество лиц с хроническими формами ГВ (ХГВ и носительство ВГВ) к 2011 г. составило около **825 тысяч** человек.

С помощью модели проведена оценка предотвращенной заболеваемости ОГВ за счет проведенных мер противодействия (реализованные меры противодействия, включающих вакцинацию против ГВ) за ретроспективный период (1991-2011 гг.). С этой целью проведено моделирование «естественного» течения эпидемического процесса ГВ по сценарию «отсутствие мер противодействия» (нулевые значения параметров vacd(t) и Ld(t)) и проведено сравнение со сценарием «комплекс мер с вакцинацией». Результаты моделирования по двум сценариям показаны на рисунке 5.

Как видно из графиков, реализация комплекса мер противодействия (в том числе вакцинация против ГВ) существенно снизила заболеваемость ОГВ (синие столбики) по сравнению со сценарием без мер противодействия (красные столбики). По данным расчетов определено, что в результате проведения комплекса мер противодействия, включающих вакцинацию против ГВ, было предотвращено более **4 млн.** случаев ОГВ (манифестных и бессимптомных форм).

**Рисунок 5** - Сравнение результатов моделирования динамики заболеваемости ОГВ за период 1991-2011 гг. по двум сценариям

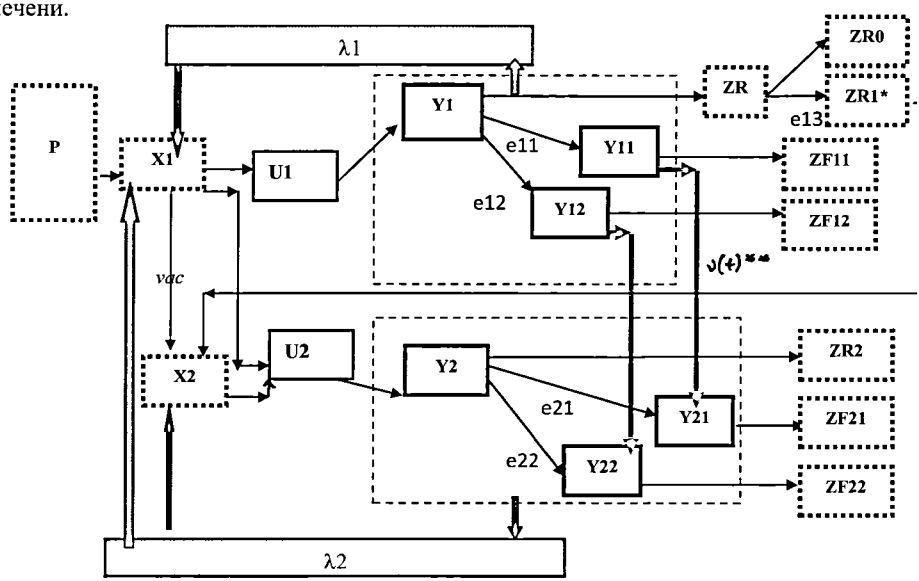
Таким образом, модель позволяет также количественно оценить предотвращенную заболеваемость ОГВ за счет проведенного комплекса мер противодействия.

**2.2.Разработка модели распространения «дикого» штамма ВГВ с учетом появления и распространения HBsAg-мутантных вариантов**

Второй этап исследований включал модификацию и расширение модели с целью изучения процессов появления и распространения HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства». Подробная схема модели эпидемического процесса ГВ, учитывающая появление и распространение мутантных вариантов «вакцинального бегства» ВГВ среди взрослого населения (рисунок 6).

Модель состоит из двух «контуров»: 1) «верхний», описывающий процесс распространения дикого штамма ВГВ; 2) «нижний», описывающий процесс распространения HBsAg-мутантного варианта. Схематично процесс распространения ВГВ среди населения территории описывается следующим образом: в результате первичного инфицирования множества восприимчивых лиц к ВГВ (дикому и мутантному типу вируса) (**X1**), после инкубационного периода (**U1**), развивается ОГВ (**Y1**). После перенесенного ОГВ большинство лиц (90-95%) выздоравливают [**ZR**-лица в стадии реконвалесценции, **ZR0**-лица с иммунитетом против ГВ (лица, переболевшие ГВ, вызванным диким типом и не имеющие риск инфицирования HBsAg-мутантным

вариантом ВГВ), **ZR1-** лица, переболевшие ГВ, вызванным диким типом и имеющие риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ]. У 1-10% лиц, перенесших ОГВ, развивается стадия ХГВ (**Y11**) или носительства ВГВ (**Y12**). Исходами хронической ВГВ-инфекции, обозначенными в модели как финальные стадии (**ZF11, ZF12**), являются развитие фиброза, а у части больных - цирроза и первичного рака печени.




«переход» множества индивидуумов по соответствующим стадиям-состояниям инфекционного процесса;

«переход» множества индивидуумов, инфицированных диким типом ВГВ, в соответствующую стадию с HBsAg-мутантным вариантом;

формирование группы восприимчивых лиц (X2) к мутантному варианту из числа вакцинированных против ГВ дикого типа ( **vac** ) и ZR1*

передача возбудителя от источников инфекции к восприимчивым лицам, (с соответствующими действующими путями и факторами передачи возбудителя).

ZR1*- лица, переболевшие ГВ, вызванным диким типом и имеющие риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ

**v(t)**** - вероятность образования мутантных вариантов «вакцинального бегства» (у лиц с хроническими формами ГВ )

**vac** - лица, вакцинированные против ГВ (дикого типа вируса)

**Рисунок 6 -** Схема модели эпидемического процесса ГВ с учетом HBs-Ag мутантных вариантов ВГВ

В «нижнем» контуре множество восприимчивых лиц к HBsAg-мутантному варианту (**X2**) формируется из множества вакцинированных лиц против ВГВ (дикого типа) (**X1 vac**), а также из части лиц, переболевших ОГВ, вызванным диким типом ВГВ (**ZR1**), и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ и некоторого количества лиц множества **X1.** В настоящее время нет точных данных о влиянии HBsAg-мутантных вариантов на длительность стадий-состояний и исходы инфекционного процесса ГВ. Поэтому в нашей модели последовательность и длительность стадий-состояний инфекционного процесса с диким и мутантным штаммом приняты одинаковыми: **U2, Y2, Y21, Y22, ZR2, ZF21, ZF22**. При моделировании было сделано предположение о возможности заражения мутантным вариантом вируса лиц, в стадии **ZR1** в течение 1-10 лет. По данным литературы HBsAg-

мутантные варианты могут возникать естественным путем у хронических носителей, причем число и распространенность мутантов ВГВ в сыворотке больных изменяются как функция от времени, то есть длительность протекания инфекционного процесса способствует накоплению мутантов в организме больного. Носительство ВГВ часто сопровождается одновременным присутствием вируса дикого и мутантного типов. На основе данных предпосылок в модели была введена **v(t)** - функция вероятности образования HBsAg-мутантных вариантов (у лиц с хроническими формами ГВ). Данные о распространенности HBsAg-мутантных вариантов на территории России пока ограничены. Для определения численных значений этой функции мы ориентировались на данные отечественных исследований [Баженов А.И. и др., 2007; Суслов А.П. и др., 2011] и зарубежных исследований [Weber B, 2005; Echevarria J.M. et al, 2006].

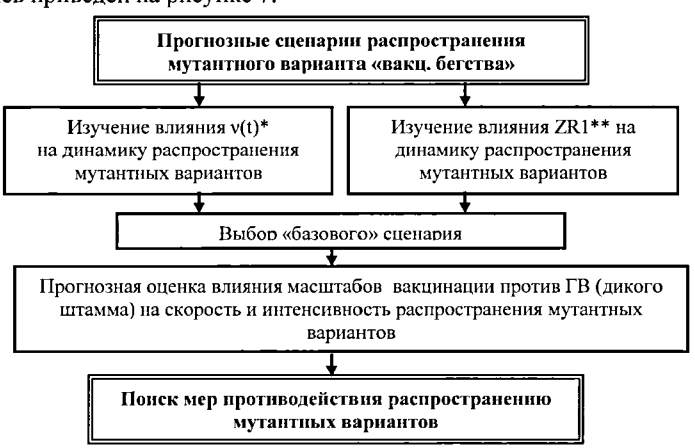
Таким образом, для моделирования распространения HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального бегства» были рассмотрены сценарии, учитывающие влияние различных величин вероятности образования мутантных вариантов «вакцинального бегства»: при **v(t)**=0,01 (или 1%), и **v(t)**=0,1 (10%). Горизонт моделирования и прогноза составил период с 1991 г. по 2092 г. В связи с этим был учтен коэффициент прироста населения, который был вычислен на основании статистических данных Госкомстата (www.gks.ru).

**2.3. Компьютерная реализация модели эпидемического процесса ГВ**

Вычислительные алгоритмы математической модели реализованы в виде соответствующей компьютерной программы «HBVescapemut». Программа состоит из 4 рабочих файлов: 1) исполняемого файла программы – HBVescapemut.exe, 2) файла инициализации программы - HBVescapemut.ini, 3) файла легенды программы - HBVescapemut.html, 4) файла изображения заставки программы - HBVescapemut.jpg.

**3.Прогнозирование проявлений эпидемического процесса ГВ в Российской Федерации с учетом появления HBsAg-мутантных вариантов.**

Для проведения вычислительных (компьютерных) экспериментов была составлена система прогнозных сценариев с целью изучения влияния ряда параметров модели на процесс распространения HBsAg-мутантных вариантов. Дизайн вычислительных экспериментов в соответствии с разработанной системой прогнозных сценариев приведен на рисунке 7.




**v(t)*** - вероятность образования мутантных вариантов «вакцинального бегства» (у лиц с хроническими формами ГВ) ; **ZR1**** - лица, переболевшие ГВ, вызванным диким типом вируса и имеющие риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ

**Рисунок 7** - Система прогнозных сценариев

### 3.1. Прогнозная оценка влияния параметров модели ν(t)*и ZR1** на динамику распространения HBsAg-мутантных вариантов

Первая группа прогнозных сценариев была составлена для проведения вычислительных экспериментов по изучению влияния на динамику распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» следующих параметров: **ν(t)** - вероятности образования мутантных вариантов «вакцинального бегства» (у лиц с хроническими формами ГВ) и **ZR1** - количества лиц, переболевших ГВ, обусловленным диким типом и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ.

Были рассмотрены 8 сценариев, учитывающие вероятность образования HBsAg-мутантных вариантов (у лиц с хроническими формами ГВ) **ν(t),** равную 0,01 или 0,1 при различном количестве лиц, переболевших ОГВ диким типом и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ, **ZR1:** 0, 3, 30 и 50% от всех переболевших после манифестных и неманифестных форм ОГВ (таблица 3).

**Таблица 3** Первая группа прогнозных сценариев (влияние **ν(t)* и ZR1****)

| ZR1 / ν(t) | 0% | 3% | 30% | 50% |
|---|---|---|---|---|
| 0,01 | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 | Сценарий 4 |
| 0,1 | Сценарий 5 | Сценарий 6 | Сценарий 7 | Сценарий 8 |

**ν(t)*** - вероятность образования мутантных вариантов «вакцинального бегства» (у лиц с хроническими формами); **ZR1**** - лица, переболевшие ГВ, вызванным диким типом вируса и имеющие риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ

**Сценарии 1, 5** – изучение влияния изменения ν(t) на динамику распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» при фиксированном ZR1=0%.

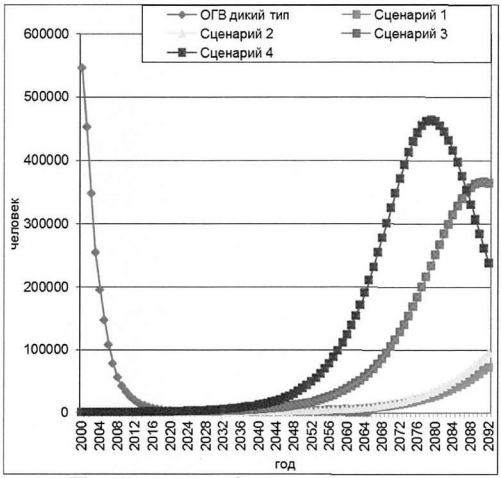
**Сценарии 2, 6** – изучение влияния изменения ν(t) на динамику распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» при ZR1=3%.

**Сценарии 3, 7** – изучение влияния изменения ν(t) на динамику распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» при ZR1=30%.

**Сценарии 4, 8** – изучение влияния изменения ν(t) на динамику распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» при ZR1=50%.

На основе составленных сценариев были проведены расчеты по прогнозированию развития эпидемической ситуации по ГВ с учетом появления и распространения HBsAg-мутантных вариантов на долгосрочный период (до 2092 г.) среди взрослого населения в России. Известно, что с увеличением прогнозируемого периода точность прогноза (количественная оценка) снижается. В нашем случае выбор долгосрочного периода обусловлен выявленной особенностью динамики распространения мутантных вариантов ВГВ. Как показали вычислительные эксперименты динамика заболеваемости ОГВ, вызванный мутантными вариантами будет находиться на низком уровне и иметь незначительный рост на протяжении более 40-50 лет, после чего возможен выраженный подъем и пик заболеваемости ОГВ. Поэтому прогноз на краткосрочный период будет не информативным.

Результаты прогнозирования показали, что при достигнутом в 2011 г. масштабе вакцинопрофилактики против ГВ (с учетом иммунологической эффективности современных вакцин) и фиксированном значении **ν(t)**-вероятности образования мутантных вариантов «вакцинального бегства» (у лиц с хроническими формами), увеличение количества ZR1 (лиц переболевших ГВ (диким типом) и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ) может привести к ускорению распространения HBsAg-мутантных вариантов.



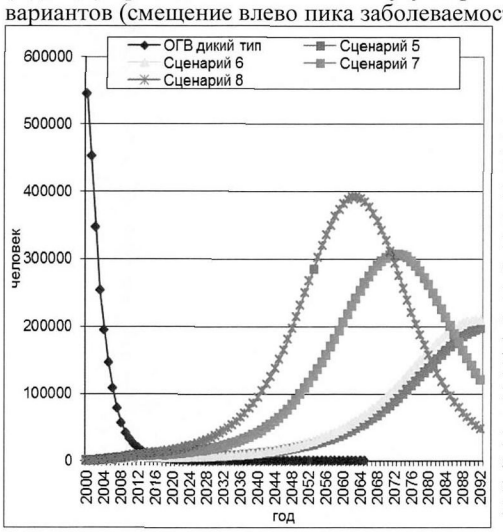

Как следует из графиков на рисунке 8, при **ν(t)= 0,01** и значении **ZR1=0%, ZR1=3%** (сценарии 1 и 2) наблюдается медленный, но неуклонный рост случаев ОГВ, достигнув к 2092 г. соответственно 72 тысяч и 95 тысяч. При увеличении значения **ZR1=30%, ZR1=50**% (по сценариям 3 и 4 соответственно) происходит смещение влево пика заболеваемости ОГВ (что соответствует ускорению процесса распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства») и увеличение пика заболеваемости.

**Рисунок 8** - Результаты моделирования динамики заболеваемости ОГВ диким типом и мутантными вариантами (при **ν(t)=0,01 и** различных значениях **ZR1)**

По сценарию 3 максимальное количество лиц с ОГВ отмечается к 2091 г., составив 365 тыс. чел., по сценарию 4 наблюдается смещение достижения пика на более ранний срок (в 2079 г.) и увеличение его значения до 464 тысяч человек.

На рисунке 9 представлены результаты прогнозирования по сценариям 5,6,7,8 соответствующие **ν(t)=0,1 и ZR1=0, ZR1=3%, ZR1=30%, ZR1=50**%.

Сравнение двух групп сценариев, представленных на рисунке 8 (сценарии 1-4) и рисунке 9 (сценарии 5-8), позволяет констатировать тот факт, что увеличение вероятности образования мутантов **ν(t)** у лиц с хроническими формами ГВ в 10 раз **(ν(t)=0,1)** приводит к значительному ускорению процесса распространения мутантных вариантов (смещение влево пика заболеваемости ОГВ).




Так, при сравнении сценария 7 (пик в 2073 г.) со сценарием 3 (пик в 2091 г.) при ZR1=30% отмечается более раннее достижение пика заболеваемости на 18 лет. Такой же эффект наблюдается при сравнении сценариев 4 и 8 (ZR1=50%): более раннее достижение пика заболеваемости на 16 лет по сценарию 8. При сравнении сценариев 6 и 2 (ZR1=3%) отмечается увеличение случаев заболеваемости более, чем в 2 раза в 2092 г., похожий результат наблюдается при сравнении сценариев 5 и 1 (ZR1=0%).

**Рисунок 9** - Результаты моделирования динамики заболеваемости ОГВ диким типом и мутантными вариантами (при **ν(t)=0,1 и** различных значениях **ZR1**

Таким образом, вычислительные эксперименты с помощью модели показали, что скорость распространения мутантных вариантов зависит от вероятности их образования в организме больных хроническими формами ГВ - ν(t). Также показано, что значительное влияние на скорость и интенсивность распространения мутантных вариантов оказывает величина ZR1 (количество лиц, переболевших ОГВ, вызванным диким типом и имеющих риск инфицирования HBsAg- мутантным вариантом ВГВ, - потребители психотропных препаратов; лица с опасным половым поведением и др.).

Исходя из полученных результатов с помощью моделирования, можно сделать вывод о важности проведения санитарно-просветительской работы среди целевой аудитории (15-40 лет) по вопросам профилактики инфицирования, особенно среди лиц с риском инфицирования HBsAg-мутантным вариантом ВГВ (потребители психотропных препаратов; лица с опасным половым поведением и др.).

Для проведения дальнейших исследований в качестве базового сценария был выбран сценарий 2, соответствующий значению вероятности образования мутантов **ν(t)=0,01** и количества **ZR1**= 3%.

### 3.2. Прогнозная оценка влияния масштабов вакцинации против ГВ (дикого штамма) на динамику распространения HBsAg-мутантных вариантов

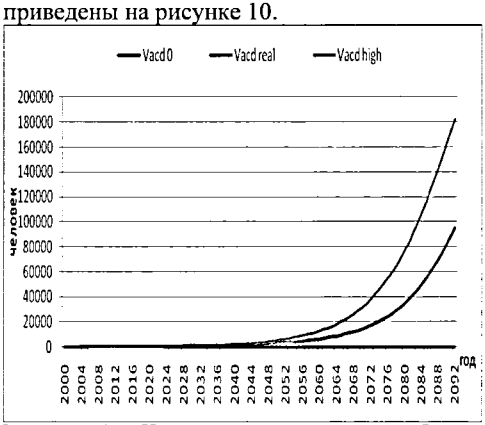
Для оценки степени влияния масштабов вакцинации против ГВ (дикого штамма) на скорость и интенсивность распространения мутантных вариантов ВГВ «вакцинального бегства» с помощью компьютерных экспериментов, была составлена следующая группа сценариев:

**Сценарий vacd 0 -** моделирование динамики заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами без реализованной программы вакцинации против ГВ (дикого штамма);

**Сценарий vacd real** - моделирование динамики заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами при достигнутом масштабе вакцинации против ГВ по данным на 2011 г. (с учетом иммунологической эффективности вакцинации);

**Сценарий vacd high** - моделирование динамики заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами при дальнейшем увеличении охвата вакцинацией против ГВ.

Результаты вычислительных экспериментов по обозначенным трем сценариям приведены на рисунке 10.




Без реализованной программы вакцинации (сценарий vacd 0) прогнозируется незначительное количество лиц с ОГВ, обусловленным HBsAg-мутантными вариантами, которые могут составлять единичные случаи к 2092 г. (голубая линия). По сценарию vacd-real, при достигнутом к 2011 г. масштабе вакцинации населения, заболеваемость ОГВ, обусловленным мутантными вариантами вируса будет иметь невысокие показатели вплоть до 2050-х гг., после которого наблюдается резкий (экспоненциальный) рост (красная линия).

**Рисунок 10** - Прогнозирование динамики заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами на период до 2092 г. по различным сценариям охвата вакцинацией против ГВ (дикий штамм) взрослого населения

По сценарию vacd high выявлено, что дальнейшее увеличение масштаба вакцинации против ГВ приводит к более существенному увеличению количества случаев ОГВ, обусловленных HBsAg-мутантным вариантом, особенно заметное в поздние сроки исследуемого периода (зеленая линия).

Без реализованной программы вакцинации (сценарий vacd 0) прогнозируется незначительное количество лиц с ОГВ, обусловленным HBsAg-мутантными вариантами, которые могут составлять единичные случаи к 2092 г. (голубая линия). По сценарию vacd-real, при достигнутом к 2011 г. масштабе вакцинации населения, заболеваемость ОГВ с мутантными вариантами будет иметь невысокие показатели вплоть до 2050-х гг., после которого наблюдается резкий (экспоненциальный) рост (красная линия). По сценарию vacd high выявлено, что дальнейшее увеличение масштаба вакцинации против ГВ приводит к более существенному увеличению количества случаев ОГВ, обусловленных HBsAg-мутантным вариантом, особенно заметное в поздние сроки исследуемого периода (зеленая линия).

Таким образом, результаты вычислительных экспериментов с моделью показали, что увеличение охвата вакцинацией (против дикого штамма) населения способствует ускорению и увеличению интенсивности распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства». Результаты прогнозирования обосновывают необходимость в разработке рекомбинантных вакцин нового поколения, обеспечивающих индукцию протективного иммунитета, как против дикого типа, так и HBsAg-мутантных вариантов ВГВ для предупреждения их распространения.

### 3.3 Поиск мер противодействия распространению HBsAg-мутантных вариантов

На заключительном этапе проводятся расчетные исследования с помощью модели, цель которых состоит в определении значений параметров противоэпидемических мероприятий, необходимых для ограничения распространения мутантных вариантов ВГВ. Исходным сценарием для последующего сравнительного анализа был взят сценарий vacd real, соответствующий динамике заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами при достигнутом к 2011 г. объеме вакцинации (против дикого типа). Рассмотрены 3 группы мер противодействия распространению мутантных вариантов ВГВ: 1) применение вакцины нового поколения; 2) воздействие на источники и факторы передачи вируса; 3) сочетание мер противодействия.

При рассмотрении первой группы сценариев мер противодействия предполагается, что в ближайшие 5-10 лет будет создана вакцина нового поколения (рекомбинантная, обеспечивающая индукцию протективного иммунитета, как против дикого типа, так и HBsAg-мутантных вариантов). Исследования в этом направлении ведутся очень интенсивно в разных странах. Для предварительных расчетных исследований нами было принято, что эффективность вакцины нового поколения в отношении контроля за распространением мутантного штамма (мутантов HBsAg) будет не хуже эффективности применяемых современных вакцин против дикого штамма. Первая группа сценариев рассматривает различные варианты начала применения вакцины нового поколения и объемов вакцинации в группе риска: 1) в 2018 г. с охватом 50 тыс. человек в год; 2) в 2018 г. с охватом 200 тыс. человек в год; 3) в 2018 г. с охватом 500 тыс. человек в год; 4) в 2023 г. с охватом 500 тыс. человек в год.

Результаты прогнозирования по первой группе сценариев показаны на рисунке 11. Как видно из графиков, применение эффективной вакцины нового поколения в начальный период распространения HBsAg-мутантного варианта позволит значительно снизить уровень заболеваемости ОГВ.

Начало применения вакцины в 2018 г. с охватом 50 тыс. человек в год (красные столбики) позволяет снизить заболеваемость ОГВ по сравнению со сценарием без вакцинации (синие столбики), но не прекратить распространение мутантных вариантов. При реализации сценария с началом вакцинации в 2018 г. и охватом 200 тыс. человек в

год (зеленые столбики) происходит ограничение распространения мутантных вариантов к 2092 г. Охват вакцинацией 500 тыс. человек в год с началом ее проведения в 2018 г. (голубые столбики) позволит ограничить распространение мутантных вариантов к 2059г. При более позднем начале (2023 г.) и охвате вакцинацией 500 тыс. человек в год (сиреневые столбики) ограничение распространения происходит на 5 лет позже (к 2064г.).

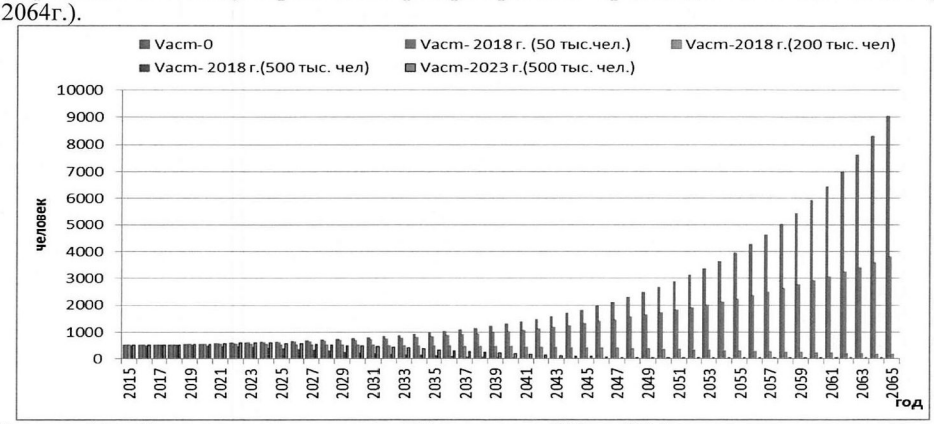



**Рисунок 11** - Прогнозирование динамики заболеваемости ОГВ с HBsAg-мутантными вариантами по различным сценариям начала применения вакцины нового поколения и объемов вакцинации лиц в группе риска

При отсутствии вакцины нового поколения особое значение приобретают меры воздействия на источники, пути и факторы передачи ВГВ. Эти меры включают целый комплекс мероприятий, направленных на выявление лиц, инфицированных мутантными вариантами ВГВ, путем повышения качества методов лабораторной диагностики, в том числе разработка и широкое внедрение новых, более чувствительных тест-систем по выявлению мутантных вариантов, а также неспецифические меры противодействия по предотвращению передачи ВГВ через кровь и плазму, приготовленные на их основе препараты, другие биологические ткани и субстраты. Поэтому вторая группа сценариев была разработана с целью изучения влияния обозначенных мер на заболеваемость ОГВ (HBsAg-вариантного). Определение необходимых объемов мероприятий, направленных на разрыв механизма передачи ВГВ в модели осуществляется путем варьирования параметра $\lambda 2$ (средней частоты передачи возбудителя, приводящей к заражению лиц из группы риска мутантным вариантом вируса ГВ). В этой группе сценариев рассмотрены варианты, при которых значение параметра $\lambda 2$ варьируется до максимального уровня, что подразумевает уменьшение средней частоты передачи возбудителя ($\lambda 2$) в 2 раза по сравнению с исходным значением, вычисленным при идентификации параметров модели.

Третья группа сценариев предусматривает реализацию сочетанного применения вакцины нового поколения и воздействия на источники и факторы передачи вируса. При этом рассмотрены варианты сочетания различных значений $\lambda 2$ и времени начала применения вакцины нового поколения (с охватом 500 тыс. человек в год). Как показали вычислительные эксперименты - мероприятия, направленные только на снижение средней частоты передачи возбудителя (в 2 раза), существенно снижают заболеваемость ОГВ, но не позволяют полностью предотвратить распространение мутантных вариантов к 2092 г.

Сочетанные мероприятия, включающие вакцинацию (начало применения вакцины в 2018 г. с охватом 500 тыс. человек в год) и снижение средней частоты

передачи возбудителя (в 2 раза), позволяют предотвратить распространение мутантных вариантов к 2048 г.

Таким образом, как показали вычислительные эксперименты, в настоящий момент происходит «накопление потенциала» для распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ на территории России. Для предотвращения дальнейшего распространения HBsAg-мутантных вариантов требуются усилия, направленные на снижение средней частоты передачи возбудителя, что на практике соответствует усилению воздействия мер, направленных в первую очередь на ведущие пути передачи ВГВ (парентеральное введение наркотиков и половой путь). К сожалению, существуют большие сложности при реализации этих мероприятий, поэтому, основные надежды возлагаются на разработку и применение вакцины нового поколения в ближайшее время.

В условиях появления и распространения мутантных вариантов ВГВ особую важность приобретает скрининг и мониторинг биологических свойств возбудителя с определением молекулярно-генетических характеристик выделенных вирусов и надзор за их распространением во всех регионах России. Существенное значение представляет повышение качества серологической диагностики ГВ за счет разработки и широкого внедрения высокочувствительных и специфичных тест-систем, позволяющих расширить спектр выявляемых мутантных вариантов ВГВ.

**4.Разработка перспективной специализированной компьютерной системы «ЭпидМод+ГИС»**

Актуальным перспективным направлением наших исследований является создание в России специализированной компьютерной системы «**ЭпидМод+ГИС**» для оперативного анализа и прогноза процессов распространения социально-значимых инфекционных заболеваний, в том числе вирусных гепатитов. Система основана на интеграции знаний по эпидемиологии, прикладной математике, ГИС-технологиям и состоит из основных функциональных элементов: 1) информационно-аналитического модуля; 2) модуля моделирования и прогнозирования; 3) модуля визуализации результатов анализа и прогнозирования в ГИС-приложении.

Информационно-аналитический модуль обеспечивает хранение баз данных и их анализ. В модуле моделирования и прогнозирования реализуется комплекс математических моделей эпидемических процессов различных инфекционных заболеваний, что позволит оперативно решать ряд прикладных задач, связанных с анализом и прогнозом эпидемической ситуации, с осмыслением и выделением главных факторов и причин, а также их возможных последствий, с планированием стратегических решений и текущих последствий эпидемии для предпринимаемых мер противодействия. Модуль визуализации результатов с помощью ГИС-технологий позволяет проводить территориально-временной анализ эпидемической ситуации.

Объединение основных модулей перспективной системы позволит наглядным образом проводить прогнозно-аналитические исследования по изучению процессов распространения инфекционной заболеваемости для отдельных городов и территорий, страны в целом, а также заблаговременно наметить и оценить пути решения проблем профилактики заболеваний на территории России.

Разработанная модель эпидемического процесса ГВ как часть перспективной компьютерной системы «**ЭпидМод+ГИС**» является современной технологией для поддержки принятия решений по выбору стратегий противодействия распространению ВГВ, которая может быть использована в информационно-аналитической части системы эпидемиологического надзора за ГВ на территории Российской Федерации.

**Выводы**

1. Установлено, что в динамике заболеваемости ОГВ в России на фоне вакцинопрофилактики ГВ с 2000 г. отмечается период с высокой скоростью снижения (в среднем 9,82 % в год) в 2000-2003 гг. и с низкой скоростью (в среднем 1,24% в год) в 2004-2011 гг. Снижение заболеваемости ОГВ сопровождалось сокращением доли детей среди больных ОГВ, которая составила 1,56% в 2011 г.
2. Определено, что за 1999-2011 г. отмечается относительно стабильный уровень заболеваемости ХГВ и тенденция к снижению уровня носительства ВГВ в России, при этом соотношение уровня носительства ВГВ к показателю заболеваемости ХГВ уменьшилось в 5,8 раз (с 9,8 в 1999 г. до 1,6 в 2011 г.). Доля детей среди ежегодно регистрируемых случаев ХГВ и носительства ВГВ снижалась и не превышала 1,6% в 2011 г.
3. Кумулятивная заболеваемость хроническими формами ГВ за период с 1999 по 2011 гг. в стране составила более 1,3 млн. человек, а суммарное количество зарегистрированных случаев ОГВ в период с 1991 по 2011 гг. составило 623 тыс. человек. Учитывая, что процент формирования хронических форм составляет не более 10% от всех случаев ОГВ, можно констатировать факт многократного превышения бессимптомных форм ОГВ над манифестными.
4. Впервые разработана модель эпидемического процесса ГВ, которая позволяет проводить вычислительные (компьютерные) эксперименты по изучению процессов распространения дикого типа ВГВ и HBsAg-мутантных вариантов «вакцинального» бегства с целью обоснования оптимальных мер противодействия.
5. С помощью разработанной модели получены данные о количестве лиц, переболевших ОГВ за период 1991-2011 гг. в России (6,3 млн. человек с учетом манифестных и бессимптомных форм), и о количестве предотвращенных случаев ОГВ (4 млн. человек) в результате проведения комплекса профилактических мер, включающих вакцинацию.
6. Вычислительные эксперименты показали, что в настоящее время происходит «накопление потенциала» для распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ на территории России: показатель заболеваемости ОГВ, вызванный мутантными вариантами будет находиться на низком уровне и иметь незначительный рост на протяжении более 40-50 лет, после чего возможен выраженный подъем и пик заболеваемости ОГВ.
7. На основании результатов вычислительных экспериментов установлено, что увеличение вероятности образования мутантных вариантов ВГВ у лиц с хроническими формами инфекции - **v(t)** и количества лиц, переболевших гепатитом, вызванным диким типом вируса и имеющих риск инфицирования HBsAg-мутантными вариантами - **ZR1**, приводит к интенсификации распространения мутантов. Установлено, что увеличение охвата вакцинацией населения против дикого штамма ВГВ может привести к ускорению распространения мутантных вариантов вируса.

**Основные положения диссертации отражены в публикациях:**

1.Асатрян М.Н., Салман Э.Р. Компьютерная технология для изучения водной вспышки гепатита А // Сборник научных трудов «Социальные процессы и технологии: моделирование и управление», М. 2009.

**2. Боев Б.В., Салман Э.Р., Асатрян М.Н. Применение компьютерного инструментария для прогнозирования водных вспышек гепатита А техногенного характера с оценкой эффективности мер противодействия // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика №3 (52), М. - 2010. С. 57-62**

3.Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В., Семененко Т.А. Моделирование эпидемии гепатита В с учетом появления мутантных форм ВГВ // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней», М. 2011

4.Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В., Семененко Т.А. Изучение процессов распространения вирусного гепатита «В» с применением компьютерного моделирования и ГИС.// Тезисы доклада на I всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения», Санкт-Петербург, 26-27 мая 2011.

**5.** Асатрян М.Н., Салман Э.Р. Современные компьютерные технологии для изучения эпидемического процесса гепатита В // Тезисы II международной научно-практической конференции «Перспективные разработки науки и техники», Польша,07-15 ноября 2011 г.

**6. Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В., Кузин С.Н. и др. Моделирование и прогнозирование эпидемического процесса гепатита В // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, М., №1(62), - 2012, -С.49-51**

**7. Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В. Изучение и прогнозирование процессов распространения вирусного гепатита В с учетом появления мутантных форм вируса гепатита В на основе применения компьютерного моделирования и ГИС-технологий // Врач и информационные технологии, М., №3 - 2012г.**

8. Салман Э.Р., Асатрян М.Н., Боев Б.В., Кузин С.Н., Глиненко В.М., Ефимов М.В. Прогнозные оценки заболеваемости гепатитом В на основе моделирования// Сборник тезисов IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта 2012. г.

**9.** Салман Э.Р., Асатрян М.Н., Боев Б.В., Ефимов М.В., Глиненко В.М., Кузин С.Н. Прогнозирование развития эпидемического процесса вирусного гепатита В // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 12-13 апреля 2012 г.

**10**. Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В. Прогнозирование процессов распространения вирусного гепатита В на основе специализированной компьютерной системы с применением ГИС-технологий // Журнал ArcReview-современные геоинформационные системы (ГИС в здравоохранении и медицине), М, №1(60),- 2012 г.

**11.** Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Ершов И.Ф., Боев Б.В., Семененко Т.А. Реализация перспективной компьютерной системы «ЭпидМод+ГИС» на примере вирусных гепатитов // Тезисы доклада на II всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения», Санкт-Петербург, 24-25 мая 2012 г.

**Благодарности:**

Считаю своим приятным долгом выразить благодарность моим научным руководителям д.м.н., профессору Семененко Т.А. и д.т.н. Боеву Б.В. за полученные знания, постоянную помощь и поддержку в работе.

Глубоко признательна рецензентам к.м.н. Сипачевой Н.Б. и к.б.н. Киликовскому В.В. за проделанную работу.

Особая благодарность к.м.н. Салман Э.Р. за поддержку и большую помощь при выполнении работы.

Выражаю искреннюю благодарность ученому секретарю, профессору, д.м.н. Русаковой Е.В. за всестороннюю помощь при подготовке материалов диссертации к защите.

Выражаю признательность ученому секретарю к.б.н. Кожевниковой Л.К.

Особо признательна сотрудникам лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России за поддержку.

Подписано в печать. 13.10.2013
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 80экз. Заказ № 1188
Типография ООО “Ай-клуб” (Печатный салон МДМ)
119146, г. Москва, Комсомольский пр-т, д.28
Тел. 8(495)782-88-39