

**Б.В. БОЕВ,**

лаборатория эпидемиологической кибернетики НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва, Россия, boev@orc.ru

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПРИ ЭПИДЕМИИ ГРИППА А(H1N1)

УДК 61:007

Боев Б.В. Компьютерная технология оценки эффективности применения противовирусного препарата профилактики и терапии при эпидемии гриппа А(H1N1) (Лаборатория эпидемиологической кибернетики НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва, Россия)

Аннотация: Представлены результаты расчетно-теоретических исследований лаборатории по оценке интегральных показателей (индексы ИЭ), которые отражают эффективность мероприятий по профилактике восприимчивых и терапии больных гриппом А(H1N1) современным препаратом «Реленза». Эти показатели (ИЭ_П — влияние профилактики, ИЭ_Т — терапии, ИЭ_ПТ — профилактики и терапии вместе) рассчитываются по математической модели «управляемой» эпидемии гриппа типа PSEI2RF, которая содержит характеристики развития инфекционного процесса пандемического гриппа А(H1N1)/Калифорния. В расчетах по нескольким сценариям профилактики и терапии используется экспериментальная информация по лечебно-профилактической эффективности препарата «Реленза», полученная для опытной и контрольной групп для восприимчивых и больных гриппом. В заключение даны оценки числа предотвращенных случаев заболевания пандемическим А(H1N1) в 6 крупных городах России, полученные с помощью синергетической модели стратегий мер профилактики и терапии гриппозной инфекции.

Ключевые слова: Эпидемия гриппа, компьютерное моделирование, прогнозирование, профилактика и терапия, препарат Реленза, индексы эффективности (ЭИ) оценки предотвращенного числа больных гриппом.

UDC 61:007

Boev B.V. Computer technology in efficiency evaluating of usage of anti-virus prophylaxis and therapy specimen while A flu epidemics (H1N1) (FSBI «Scientific-Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. N.F. Gamaleya», Federation Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia)

Annotation: There are presented results of numeral theoretical research laboratory on evaluation of integral indicators (indexes of Integral Efficiency) which reflect efficiency of prophylaxis events preventing susceptible and therapy of A flu patients (H1N1) with the help of modern specimen «Relenza». These indicators (Indexes of efficiency P-influence of prophylaxis, IE_T-therapy, IE_PT-prophylaxis and therapy all together) are calculated according to math model of «managed» flu epidemic type of PSEI2RF, which contains characteristics of infection process of pandemic flu A(H1N1)/California. In calculations of few prophylaxis and therapy scenarios there is used an experimental information on treatment-prophylaxis efficiency of «Relenza» specimen having been received for an experienced and control group for susceptible and flu patients. In conclusion there are given evaluations of prevented cases of pandemic diseases A(H1N1) in 6 large Russian cities, having been received due to synergy model of flu infection prophylaxis and therapy strategy measures.

Keywords: Flu epidemic, computer modeling, forecasting, prophylaxis and therapy, Relenza specimen, efficiency indexes (EI), evaluation of prevented cases of flu patients.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) сегодня остаются самыми массовыми заболеваниями населения страны [1, 2]. В России их доля в общей структуре инфекционной патологии часто превышает 90%; а с их широким распространением и негативным воздействием связан



ряд медицинских и социально-экономических проблем [1–3]. В частности, в г. Москве ущерб и экономические потери от гриппа в сезон 2008–2009 гг. оценивались экспертами в 17 млрд. 800 млн. рублей, при этом гриппом и ОРВИ переболело около 3–3,5 млн. человек.

Поиск решения этих проблем и формирование новых подходов и идей по ограничению масштабов эпидемий делают актуальными прикладные исследования по анализу, прогнозу и противодействию эпидемиям гриппа и ОРВИ в крупных городах и промышленных центрах нашей обширной страны. Регулярно в холодный период календарного года здесь складываются условия для старта и быстрого развития (3–4 месяца) эпидемий гриппа и ОРВИ различной интенсивности. Этому способствуют высокая плотность населения и значительные группы риска, внешняя миграция массы людей на их территорию, интенсивное перемещение и перемешивание собственного населения и мигрантов (восприимчивых и заразных индивидуумов) и многие другие факторы [3, 4].

Особенно актуальны такие исследования стали после прошлогодней эпидемии пандемического гриппа А(Н1N1)/Калифорния, который появился в марте 2009 года и начал быстро распространяться по странам мира [5, 6]. Дело в том, что этот возбудитель гриппа, ранее не встречавшейся в человеческой популяции, и был идентифицирован как опасный мутантный вариант сезонного гриппа А(Н1N1) [3].

Отсюда следует актуальность оперативно-го изучения и прогнозирования процессов распространения опасного варианта пандемического гриппа с применением современных средств диагностики, профилактики и терапии гриппа [1, 3]. Для целей профилактики и терапии гриппа сегодня используются препараты нескольких групп: первая — блокаторы М2-каналов; вторая — ингибиторы нейраминидазы; третья — представители класса индолов и четвертая — индукторы интерферонов [1–3].

В этой работе мы рассмотрим новый подход к оценке эффективности препарата второй группы (Реленза), действие которого направлено непосредственно на возбудителя гриппа, так как он блокирует ключевой фермент процесса репликации вирусов гриппа А и В — нейроминидазу. В результате такого воздействия в организме каждого вновь зараженного или больного гриппом формируется сложный динамический процесс «подавления» гриппозной инфекции. В группе таких лиц наблюдаются процессы снижения длительности заболевания и понижения его тяжести (средне-тяжелой и тяжелой форм).

В этой связи при оценке показателей лечебно-профилактической эффективности любого противогриппозного препарата [5, 6], особенно в период подъема заболеваемости (эпидемия или пандемия), специалистами реализуются трудоемкие и дорогостоящие многоцентровые сравнительно-контролируемые исследования. Обычно это натурные эксперименты в клинике с профилактикой восприимчивых и терапией больных, которые дают объективную информацию для расчета Индекса эффективности (ИЭ) препарата, см. условный пример в *таблице 1* (профилактика).

Аналогичный подход в оценке ИЭ можно распространить при изучении эпидемий гриппа в крупных городах — центрах исследований, где опытную и контрольную группы заменить на тысячи таких лиц в ходе развития опытной и контрольной эпидемии. Расчеты по этим эпидемиям (математическим моделям эпидемий гриппа) дают уникальную информацию по тотальной заболеваемости гриппом для оценки значений ИЭ при различных стратегиях (объемах) применения препарата, см. *таблицу 2*.

Очевидно, что натурные эксперименты с опытными и контрольной эпидемиями гриппа в реальной жизни провести невозможно, потому единственный выход — математическое моделирование эпидемий по сценариям С1, С2, ... на основе применения адекватной



Таблица 1

Индексы профилактической эффективности препарата в 6 центрах оценки заболеваемости гриппом в опытных и контрольных группах населения

Центр №	Опытная группа (препарат)		Контрольная группа (плацебо)		ИЭ_П профилактики
	Заболело	Группа	Заболело	Группа	
1	50	250	80	250	1,60
2	55	275	96	275	1,75
3	60	300	100	300	1,67
4	65	325	110	325	1,69
5	70	350	125	350	1,79
6	75	375	139	375	1,85
Всего	375	1875	650	1875	1,72

Таблица 2

Индексы профилактической эффективности препарата для 6 стратегий профилактики населения в 1-млн. городе (400 тыс. чел. в группе риска)

Стратегия (% охвата профилактикой)	Опытная эпидемия (препарат)		Контрольная эпидемия (плацебо)		ИЭ_П профилактики
	Заболело	Группа риска	Заболело	Группа риска	
C_1	300	400	350	400	1,17
C_2	275	400	350	400	1,27
C_3	250	400	350	400	1,40
C_4	225	400	350	400	1,56
C_5	200	400	350	400	1,75
C_6	175	400	350	400	2,00

вирусологической и эпидемиологической информации, локальных оценок лечебно-профилактической эффективности конкретного препарата в опытной и контрольной группах.

Например, можно показать, как массовое применение препарата Реленза при реализации мер по терапии больных гриппом косвенно воздействует на динамику развития эпидемии.

Действительно, за счет реализации процесса «подавления» гриппозной инфекции препаратом наблюдается сокращение длительности заразного (инфекционного) периода больных гриппом. Это значит, что противовирусная терапия приводит к снижению риска (вероятности) заражения гриппом восприимчивых людей — $x(t)$ от инфекционных больных — $y(t)$, так как сокращается время позиционирования возбудителя гриппа среди контактных и восприимчивых лиц.

Этот феномен в модели эпидемии гриппа отображается известной «формулой» заражения восприимчивых от заразных больных $y(t)$:

$$u(0,t) = [\lambda(t)/p(t)] * x(t) * y(t) =$$

$$= [\lambda(t)/p(t)] * x(t) * \int_0^{T_y} y(\tau, t) d\tau;$$

$$dx(t)/dt = -u(0,t);$$

начальные условия: $x(t_0) = \alpha * p(t_0)$;

где $u(0,t)$ — число лиц, вновь зараженных гриппом, $p(t)$ — население территории, пораженной гриппом, λ — средняя интенсивность контактов восприимчивых лиц $x(t)$ с инфек-





Таблица 3

Эффект от применения препарата при терапии больных гриппом в ходе развития эпидемии (расчет по «формулам эпидемии гриппа», человек)

День эпидемии	Применялось плацебо, $Ty_{old} = 10$			Применялся препарат, $Ty_{new} = 8$			ЭИ
	$u_{old}(0,t)$	$x_{old}(t)$	$y_{old}(t)$	$u_{new}(0,t)$	$x_{new}(t)$	$y_{new}(t)$	
0	0	410000	10	0	410000	10	1,00
1	6	409994	12	0	410000	12	1,00
2	7	409987	12	8	409992	12	1,00
3	7	409979	12	7	409985	11	1,09
4	8	409972	14	7	409979	10	1,40
5	9	409963	17	6	409972	12	1,42
6	11	409952	22	7	409965	15	1,47
7	13	409939	26	9	409956	19	1,37
8	16	409923	30	12	409944	23	1,30
9	19	409904	35	14	409930	25	1,40
10	21	409883	40	16	409915	27	1,48
11	25	409858	47	17	409898	31	1,52
12	29	409829	57	19	409879	37	1,54
13	35	409794	67	23	409856	44	1,52
14	41	409753	79	27	409829	52	1,52

Расчеты проводились для эпидемии в городе с населением в 1 млн. чел., при этом ($\lambda = 1,5$, $\alpha = 0,41$)

ционными больными $y(t)$ при бытовых или иных контактах; Ty — максимальная длительность инфекционного периода гриппа (дней), t — календарное время эпидемии (дни), $\tau = (t - t_{inf})$ — время, прошедшее с момента заражения гриппом отдельного лица (дни), $0 < t_{inf} < t$ — момент заражения (день), α — доля восприимчивых лиц среди населения.

Динамику развития процесса терапии можно исследовать как экспериментально (в клинике научных центров), так и теоретически с помощью математического и компьютерного моделирования эпидемий гриппа [5, 6].

Положим, что за счет массовой терапии больных гриппом препаратом отмечено снижение длительности инфекционного периода больных гриппом с 10 дней ($Ty_{old} = 10$) до 8 дней ($Ty_{new} = 8$), то есть сокращается на 20% (на 2 дня). Вследствие этого, уменьшается число вновь зараженных $u(0,t)$ и больных $y(t)$ до и после терапии (см. табл. 3).

Таким образом, с помощью моделирования и расчетов по модели можно оценить меру воздействия противовирусного препарата на развитие эпидемии, то есть получить информацию по числу предотвращенных случаев заражения (14 человек) и больных гриппом (27 человек) к концу 2-й недели эпидемии.

Цель статьи, как на основе доступной информации по лечебно-профилактической эффективности препарата Реленза в опытной и контрольной группах и адекватных результатах математического моделирования эпидемий (виртуальной опытной и контрольной) гриппа А(H1N1)/Калифорния рассчитать и оценить степень воздействия препарата на эпидемию гриппа через показатели ЭИ и оценки числа предотвращенных случаев заболевания и случаев смерти от гриппа среди населения крупного города при реализации различных комбинаций терапии и профилактики гриппа.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристики препарата Реленза. В практике лечения больных гриппом А и В (детей старше 5 лет и взрослых) препаратом Реленза было отмечено, что наступает облегченное течение клиники гриппа, при этом действительно сокращается длительность лихорадочного и инфекционного периодов. В работе [3] приведена информация о том, что терапия больных путем ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней заболевания приводит к достоверному сокращению продолжительности болезни (уменьшение инфекционного периода гриппа на 2,5–3 дня, $p < 0,001$), а также к снижению тяжести течения клиники гриппа и снижению частоты развития тяжелых осложнений. В ряде исследований [8–11], по оценке предотвращения случаев внутрисемейного заражения и оценке скорости распространения гриппа, было показано, что за счет ингаляции один раз в сутки наблюдается снижение риска (вероятности) передачи гриппозной инфекции на 81% при контактах (остаточный риск заражения 19%).

Профилактический прием препарата один раз в сутки взрослыми лицами из групп риска и подростками в течение месяца (28–30 дней) приводит к снижению риска заражения восприимчивых лиц на 83% (остаточный риск заражения 17%).

Эти оценки по терапии больных и профилактике восприимчивых лиц препаратом Реленза были использованы нами в соотношениях математической модели эпидемии гриппа типа «Барояна-Рвачева» [4–6], которая была нами ориентирована на расчет показателей предотвращенной заболеваемости и смертности от гриппа в городе с населением в 1 млн. человек.

Модель эпидемии с мерами профилактики и терапии. В этой работе была использована модифицированная модель развития гриппозной инфекции по 7 стадиям-состояниям {PSEI2RF}, где: $P: p(t)$ — население города; $S: x(t)$ — число восприимчивых лиц в группе риска; $E: u(\tau, t)$ — число лиц в инкубации;

$I1: y1(\tau, t)$ — число больных гриппом с терапией Релензой; $I2: y2(\tau, t)$ — число больных гриппом без терапии Релензой; $R: zr(t)$ — число успешно переболевших гриппом (реконвалесценты); $F: zf(t)$ — число умерших от осложненной гриппа у больных (финал). Соотношения модифицированной математической модели эпидемии гриппа (с учетом реализации мер по профилактике и терапии Релензой) имеют вид:

1. Программа «профилактики восприимчивых», % охвата населения — $ax(t) = f_x(t)$;

2. Программа «терапии больных», % охвата больных гриппом — $ay(t) = f_y(t)$;

3. Изменение числа восприимчивых лиц в группе риска:

$$dx(t)/dt = -u(0, t);$$

$$\text{начальные условия: } x(t0) = \alpha * p(t0);$$

где α — доля восприимчивых лиц среди населения;

4. Число невосприимчивых (иммунных) лиц среди населения:

$$xn(t0) = (1 - \alpha) * p(t0);$$

5. Изменение числа лиц в инкубационном периоде гриппа:

$$du(\tau, t)/d\tau + du(\tau, t)/dt = -\gamma(\tau) * u(\tau, t);$$

$$\text{начальные условия: } u(\tau, t0) = u(\tau);$$

6. Число лиц в инкубации гриппа:

$$u(t) = \int_0^{Tu} \gamma(\tau) * u(\tau, t) d\tau;$$

7. Число лиц, вновь заболевших гриппом, которое фиксируется здравоохранением:

$$w(t) = \int_0^{Tu} \gamma(\tau) * u(\tau, t) d\tau;$$

8. Тотальная заболеваемость гриппом — $Sw(t)$:

$$Sw(t) = \int_0^{T_modeling} w(t) dt;$$

9. Изменение числа инфекционных больных гриппом (терапия):

$$\partial y1(\tau, t)/\partial \tau + \partial y1(\tau, t)/\partial t =$$

$$= ay1 * \gamma(\tau) * u(\tau, t) + \delta I(\tau) * y1(\tau, t);$$

$$\text{начальные условия: } y1(\tau, t0) = y1(\tau);$$





10. Число больных гриппом:

$$y1(t) = \int_0^{Ty1} y1(\tau, t) d\tau;$$

11. Изменение числа инфекционных больных гриппом (терапия):

$$\begin{aligned} \frac{\partial y2(\tau, t)}{\partial \tau} + \frac{\partial y2(\tau, t)}{\partial t} = \\ = (1 - ay1) * \gamma(\tau) * u(\tau, t) + \delta2(\tau) * y2(\tau, t); \end{aligned}$$

начальные условия: $y2(\tau, t0) = y2(\tau)$;

12. Число больных гриппом:

$$y2(t) = \int_0^{Ty2} y2(\tau, t) d\tau;$$

13. Изменение числа лиц, погибших от осложнений гриппа:

$$dzf(t)/dt = e * \int_0^{Ty2} \delta2(\tau) * y2(\tau) d\tau;$$

начальные условия: $zf(t0) = 0$;

14. Изменение числа переболевших гриппом (реконвалесценты):

$$\begin{aligned} dzr(t)/dt = \int_0^{Ty1} \delta1(\tau) * y1(\tau) d\tau + \\ + (1 - e) * \int_0^{Ty2} \delta2(\tau) * y2(\tau) d\tau; \end{aligned}$$

начальные условия: $zr(t0) = 0$;

15. Граничные условия (уравнения заражения):

$$\begin{aligned} u(0, t) = [\lambda(t)/p(t)] * [x(t) * (1 - ax)] * \\ * \left[\int_0^{Ty1} y1(\tau, t) d\tau + \int_0^{Ty2} y2(\tau, t) d\tau \right]; \\ y1(0, t) = y2(0, t) = 0; \end{aligned}$$

16. Изменение численности населения территории, пораженной эпидемией гриппа:

$$dp(t)/dt = - e * \int_0^{Ty2} \delta2(\tau) * y2(\tau) d\tau;$$

начальные условия: $p(t0) = p0$.

где $u(0, t)$ — число лиц, вновь зараженных гриппом, $p(t)$ — население территории, пораженной гриппом, λ — средняя интенсивность контактов восприимчивых лиц $x(t)$ с инфек-

ционными больными $\{y1(t), y2(t)\}$ при бытовых или иных контактах; $Ty1$ — максимальная длительность инфекционного периода гриппа (дней) с учетом терапии, $Ty2$ — максимальная длительность инфекционного периода гриппа (дней) без терапии, t — календарное время развития эпидемии (дни), $\tau = (t - t_{inf})$ — время, прошедшее с момента заражения гриппом отдельного лица (дней), $0 < t_{inf} < t$ — момент времени заражения гриппом (день), $ax(t)/100$ — доля лиц среди населения, которым проводится профилактика препаратом; $(1 - ax(t)/100)$ — доля восприимчивых лиц среди населения (результат профилактики); $ay/100$ — доля больных гриппом, которым проводится терапия (препарат); $(1 - ay/100)$ — доля больных гриппом, которым не проводится терапия (плацебо).

В уравнениях (1–16) заданы исходные значения «параметров» для пандемического варианта гриппа A(H1N1)/K: **1)** $\lambda = 1,60$ — средняя интенсивность контактов восприимчивых с инфекционными больными (через воздушно-капельный механизм передачи); **2)** $\alpha = 0,40$ — доля восприимчивых лиц среди населения (группа риска заражения гриппом); **3)** $0 \leq \gamma(\tau) \leq 1$ — вероятность (риск) развития заболевания (появление симптомов гриппозной инфекции с момента заражения); **4)** $0 \leq \delta1 \leq 1$ — вероятность (риск) окончания инфекционного периода гриппа у больных с терапией препаратом; **5)** $0 \leq \delta2 \leq 1$ — вероятность (риск) окончания инфекционного периода гриппа у больных без терапии (плацебо); **6)** $e = 1,5\%$ — коэффициент смертности среди больных от осложнений гриппа; **7)** $Tu = 5$ — максимальная длительность инкубационного периода гриппа (дни); **8)** $Tu1 = 9$ — максимальная длительность инфекционного периода у больных гриппом с терапией (дни); **9)** $Tu2 = 12$ — максимальная длительность инфекционного периода у больных гриппом без терапии гриппа (дни).

Расчеты по математической модели эпидемии гриппа A(H1N1)/K проводились по исход-



Таблица 4

Настройки модели и начальные условия эпидемии гриппа

Вариант эпидемии гриппа	Инкубационный период, дни	Инфекционный период, дни	В инкубации $u(0)$, чел.	Больные $y1(0), y2(0)$
Опытная (Реленза)	от 1 до 5	от 5 до 9	100	60, 20
Контрольная (Плацебо)	от 1 до 5	от 5 до 12	100	60, 20

Начальные условия эпидемии ($u(0), y1(0), y2(0)$) на момент обнаружения гриппа в городе

Таблица 5

Система сценариев развития эпидемии гриппа (меры терапии и профилактики)

Тип эпидемии гриппа Сценарии	Профилактика	Терапия	Охват мером, %
Контрольная C_1	нет	нет	$ax = 0,0; ay = 0,0$
Опытная C_2	нет	есть	$ax = 0,0; ay = 75$
Опытная C_3	есть	нет	$ax = 25; ay = 0,0$
Опытная C_4	есть	есть	$ax = 25; ay = 75$
Опытная C_5	есть	есть	$ax = 30; ay = 80$

ным данным из таблицы 4, которые были «загружены» в меню компьютерной программы эпидемии — *EpidFlu(h1n1)*.

Компьютерная программа. Ввиду того, что математическая модель эпидемии гриппа не имеет аналитического решения (список конечных формул прогнозирования), то нами была реализована соответствующая компьютерная программа (см. рис. 1).

Программа многократно использована в расчетах по оценке ИЭ и показателей предотвращенного числа больных гриппом $y(t)$ и умерших $zf(t)$ от осложнений гриппа в сезон 2009–2010 гг., когда среди населения страны циркулировал доминирующий вирус A(H1N1)/K. Расчеты проводились для нескольких сценариев развития событий (см. табл. 4 и 5) в крупном городе с населением 1 млн. человек при числе восприимчивых в группах риска $x(t0) = 400$ тыс. человек (40% от населения).

Для оценки ИЭ и показателей предотвращенного числа заболевших гриппом и умерших от осложнений гриппа A(H1N1)/K при реализации мер по терапии и профилактике препаратом Реленза в компьютерную про-

грамму были введены исходные данные по параметрам для 5 сценариев (C_1, \dots, C_5) и проведены расчеты эпидемий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Оценки влияния мер терапии и профилактики. Для расчета предотвращенного числа заболевших и умерших от гриппа A(H1N1)/K при мерах профилактики и терапии препаратом Реленза или плацебо в компьютерную программу были последовательно введены исходные данные по 4 сценариям (C_1 — контрольная эпидемия и C_2, C_3, C_4, C_5 — опытные эпидемии). Расчеты проводились по 2 компьютерным программам (эпидемии гриппа A(H1N1)/K и сравнения 2 эпидемий). Схема или алгоритм вычислений содержит следующие шаги:

Шаг_1 — расчет параметров контрольной эпидемии гриппа по сценарию C_1 , когда для профилактики и терапии применялся только плацебо.

Шаг_2 — расчет параметров опытных эпидемий гриппа последовательно по сценариям C_2, C_3, C_4 , когда применялся препарат Реленза или/и плацебо.



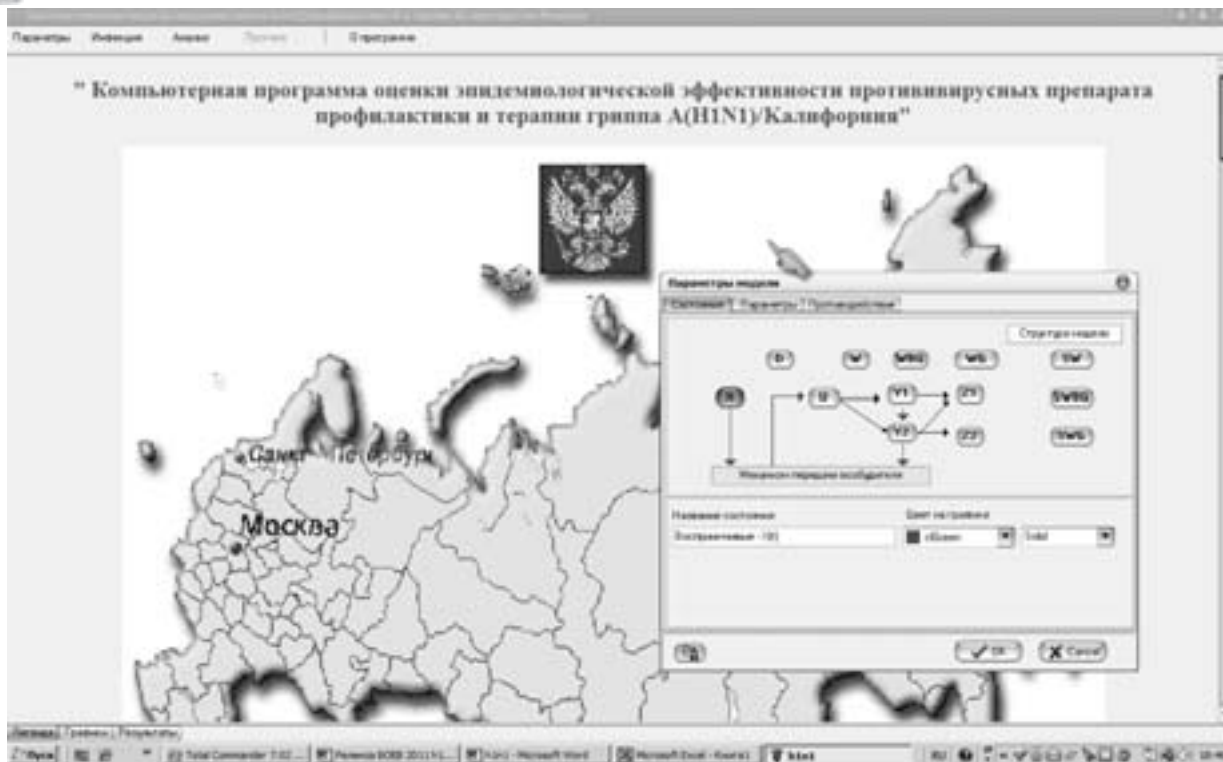


Рис. 1. Экран компьютерной программы эпидемии гриппа А(Н1N1)/К с реализацией мер по профилактике и терапии препаратом Реленза

Шаг_3 — последовательное сравнение 2 расчетных эпидемий (контрольной и любой опытной) и оценка локальных значений ИЭ на основе расчетных оценок числа предотвращенных случаев заболеваний $Sw(t)$ и умерших от осложнений гриппа $zf(t)$ среди населения города (см. рис. 2 и данные табл. 6).

Из табл. 6 следует, что за счет применения препарата Реленза для целей профилактики восприимчивых и терапии больных гриппом формируется дополнительный фактор влияния препарата на эпидемию гриппа. В этом случае растет с $ИЭ_{ТП} = 1$ до $ИЭ_{ПТ} = 1,259$, что обеспечивает до 33 267 предотвращенных случаев заболевания гриппом (на уровне 20,572% от максимального уровня заболевших 392 677 в ходе эпидемии). Это следует учитывать при разработке комплекса мер противодействия эпидемии гриппа.

Из рис. 2 следует, что на момент окончания ($t = 120$ дней) эпидемии гриппа А(Н1N1)/К в рассмотренном городе имеет место положительный эффект от профилактики и терапии препаратом Реленза. Кроме того, оценки значений индексов $ЭИ_{П}$, $ЭИ_{Т}$ и $ЭИ_{ПТ}$ из табл. 6 позволяют составить модель для прогнозирования индекса $ЭИ_{ПТ}$ в зависимости от мер профилактики и терапии препаратом Релензой — (ax, ay) :

$$ЭИ_{ПТ}(ax, ay) = 1,0 + Kx * ax(t) + Ky * ay(t) + Kxy * (ax(t) * ay(t));$$

где $ЭИ_{ПТ}(ax, ay)$ — интегральный индекс эффективности мер профилактики и терапии при эпидемии гриппа; $Kx(ax)$ — коэффициент чувствительности по мерам профилактики; $Ky(ay)$ — коэффициент чувствительности по



Таблица 6

Результаты расчетов по эпидемиям (основные переменные) А(Н1N1)/К

Тип эпидемии	Общее число заболевших, чел., %		Общее число умерших, чел., %	
	Число заболевших	% заболевших	Число умерших	% умерших
Оценка влияния мер терапии больных				
Контрольная C_1	392 677	100	5890	100
Опытная C_2	388 753	99,00071	5531	93,90492
Предотвращено	3924	0,999295	359	6,095076
$ИЭ_T = 392\ 677 / 388\ 753 = 1,010$				
Оценка влияния мер профилактики восприимчивых				
Контрольная C_1	392 677	100	5890	100
Опытная C_3	360 821	91,88	5412	91,88
Предотвращено	31 856	8,12	478	8,12
$ИЭ_П = 392\ 677 / 360\ 821 = 1,088$				
Оценка мер профилактики и терапии одновременно				
Контрольная C_1	392 677	100	5890	100
Опытная C_4	311 899	79,428	4678	79,42275
Предотвращено	33 267	20,572	1212	20,57725
$ИЭ_ПТ = 392\ 677 / 311\ 899 = 1,259$				

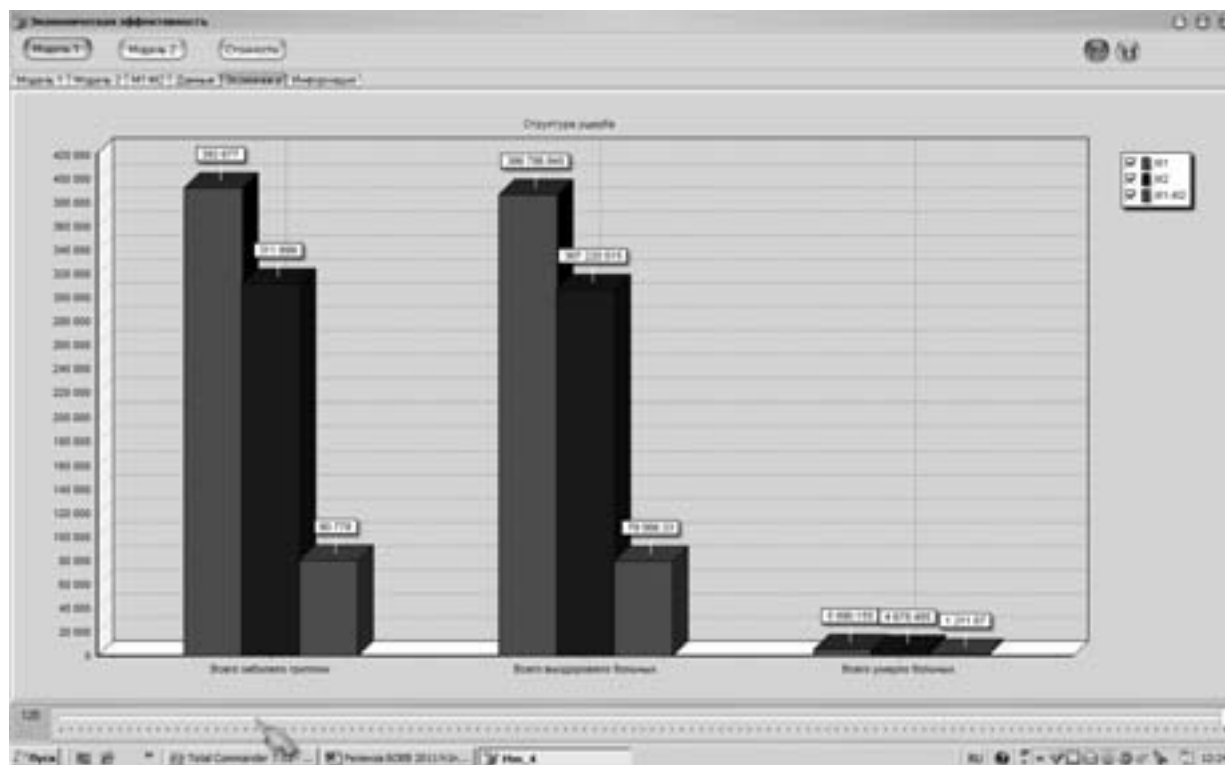


Рис. 2. Оценки числа предотвращенных случаев (больных и умерших) гриппа А(Н1N1)/К (сценарии эпидемий C_1 и C_4)





Таблица 7

Расчет коэффициентов чувствительности модели $ЭИ_ПТ(ax, ay)$ для изучения процессов влияния препарата на эпидемию гриппа А(H1N1)/К в крупном городе

Сценарии эпидемии	Влияние на ИЭ_ПТ		Причинно-следственная связь	
	Воздействие, %	Следствие	Коэффициент	Примечание
C_1, C_2	$ax = 0, ay = 75$	$ИЭ_Т = 1,01$	$Ky = 0,000133$	Терапия
C_1-C_3	$ax = 25, ay = 0$	$ИЭ_П = 1,088$	$Kx = 0,00352$	Профилактика
C_1-C_4	$ax = 25, ay = 75$	$ИЭ_ПТ = 1,259$	$Kxy = 0,0000856$	Профилактика и терапия

Модель синергетического воздействия препарата на эпидемию гриппа
 $ЭИ_ПТ(ax, ay) = 1,0 + 0,000133 * ay(t) + 0,00352 * ax(t) + 0,0000856 * (ax(t) * ay(t))$

Таблица 8

Результаты расчетов по модели $ИЭ_ПТ(ax = 30\%, ay = 80\%)$ для эпидемии А(H1N1)/К

Тип эпидемии	Общее число заболевших, чел., %		Общее число умерших, чел., %	
	Число заболевших	% заболевших	Число умерших	% умерших
Оценка влияния мер терапии больных				
Контрольная C_1	392 677	100	5890	100
Опытная C_4	277 040	70,552		
Предотвращено	115 637	29,448		

$ИЭ_ПТ = 392\ 677 / 277\ 040 = 1,4174$

мерам терапии, $Kxy(ax, ay)$ — коэффициент синергии (взаимодействия) по мерам профилактики и терапии.

В табл. 7 приведены расчетные значения коэффициентов чувствительности мер профилактики и терапии (Kx, Ky, Kxy), которые позволяют сделать объективное заключение о разной степени эпидемиологической эффективности мер профилактики и терапии препаратом.

Из табл. 7 следует, что ведущую роль воздействия препарата на эпидемию гриппа играют меры профилактики восприимчивых лиц в сравнении с мерами терапии больных в K раз, где: $K = Kx/Ky = 0,00352/0,000133 = 26,4$. Кроме того, процесс воздействия мер профилактики и терапии носит синергетический характер ($ax * ay$) и имеет форму нелинейной причинно-следственной связи — $Kxy * (ax * ay) = 0,0000856 * (ax * ay)$.

Например, с помощью этой модели можно оценить значение индекса $ИЭ_ПТ(ax, ay)$ для

другой стратегии мер профилактики ($ax = 30\%$) и терапии ($ay = 80\%$):

$$ЭИ_ПТ(ax, ay) = 1,0 + 0,000133 * 80 + 0,00352 * 30 + 0,0000856 * (30 * 80) = 1,4174;$$

В табл. 8 приведены оценки заболеваемости опытной эпидемии гриппа с показателем $ИЭ_ПТ = 1,4174$, что позволяет оценить число предотвращенных заболеваний в 275 тыс. случаев гриппа и 4 тыс. случаев смерти от осложнений (см. табл. 8 и рис. 3).

Оценки из таблиц 7–9 позволяют рассчитать уровень ущерба от эпидемии пандемического гриппа А(H1N1)/К при реализации различных стратегий мер профилактики и массовой терапии препаратом Реленза (контрольная эпидемия C_1 , опытные эпидемии — C_2, C_3, C_4).

Оценки ущерба от эпидемии гриппа. В таблицах 10 и 11 приведены прогностические

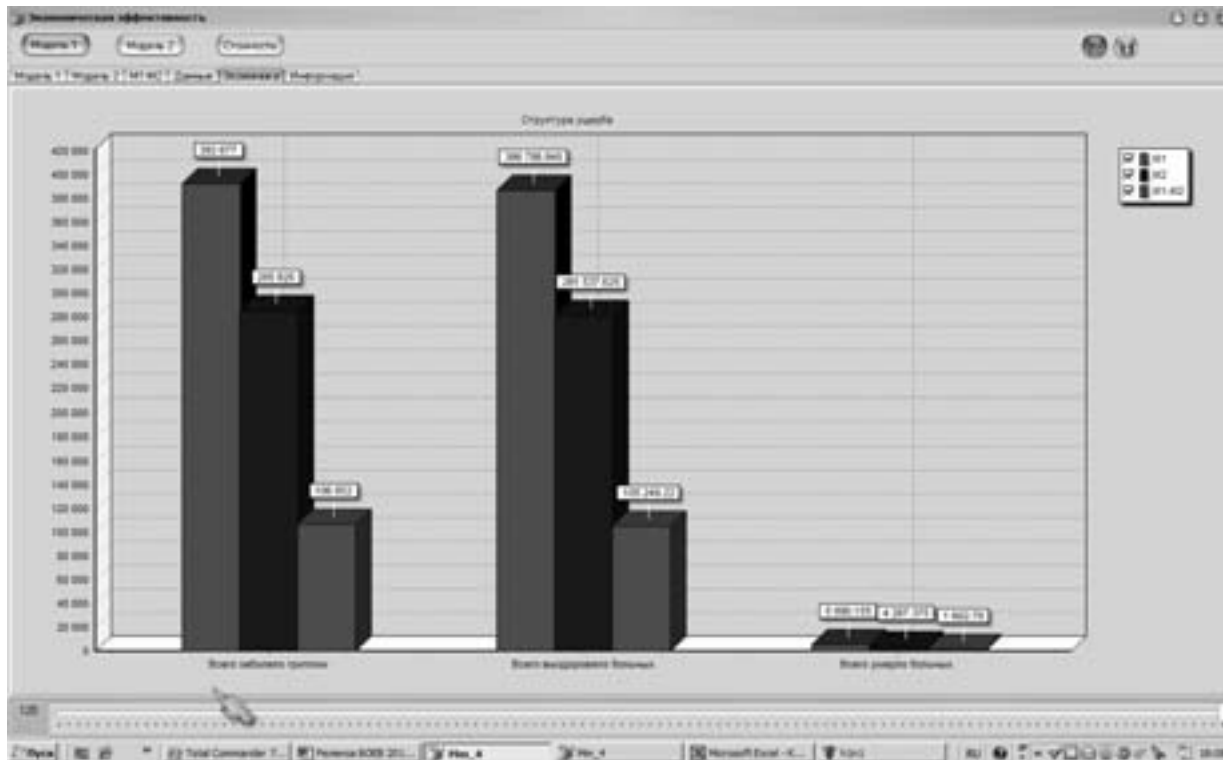


Рис. 3. Оценки числа предотвращенных случаев больных и умерших от гриппа А(Н1N1)/К (сценарии C_1, C_5)

оценки тотальной заболеваемости гриппом и ущерба от эпидемии пандемического гриппа А(Н1N1)/Калифорния в 6 городах России, когда 1 случай заболевания гриппом «стоит» для городского здравоохранения около 5 тыс. рублей в ценах 2010 года.

Из таблиц 10 и 11 следует, что локальные эпидемии гриппа А(Н1N1)/Калифорния в 9 городах страны (население в 6,11 млн. чел.) могут привести к существенному ущербу в 8,854 млрд. рублей в сезон подъема заболеваемости; при этом за счет массового применения препарата Реленза имеется возможность понизить ущерб на 1,875 млрд. рублей и предотвратить заражение гриппом 370 тыс. человек из 6 млн. населения 6 городов.

Таким образом, в работе показано, что математическая модель и ее компьютерная программа для изучения эпидемии гриппа

А(Н1N1)/Калифорния могут быть использованы экспертами и специалистами органов здравоохранения для получения прогностической информации по заболеваемости и смертности населения от эпидемии гриппа. Эта информация необходима для постановки и решения задач планирования комплекса мероприятий по ограничению эпидемии и повышению степени готовности здравоохранения к процессам эпидемического распространения гриппа на территории страны. Безусловно, ключевым компонентом планирования и подготовки к эпидемии гриппа является необходимость создания запасов противовирусных препаратов и средств противодействия эпидемии.

Общий вывод — массовое применение препарата Реленза для целей профилактики восприимчивых и терапии больных гриппом





Таблица 10

Предварительные оценки заболеваемости гриппом по сценариям C_1, C_2, C_3 и C_4 в 6 городах России при массовом использовании препарата Реленза

Город	Население, чел.	Общее число заболевших, человек			
		Сценарий C_1	Сценарий C_2	Сценарий C_3	Сценарий C_4
Ростов-на-Дону	1 107 300	316 715	303 317	303 640	249 629
Челябинск	1 066 000	304 903	292 004	292 315	240 318
Волгоград	1 025 900	293 462	281 047	281 347	231 300
Уфа	1 011 100	289 200	276 966	277 261	227 941
Пермь	981 200	280 648	268 775	269 062	221 201
Красноярск	922 500	263 858	252 696	252 965	207 967
Всего	6 114 000	1 748 786	1 674 805	1 676 590	1 378 356

Таблица 11

Предварительные оценки ущерба (млн. рублей) от заболеваемости гриппом по сценариям C_1, C_2, C_3 и C_4 для эпидемии в 6 крупных городах России

Город	C_1–C_4 (эффект)	Сценарий C_1	Сценарий C_2	Сценарий C_3	Сценарий C_4
Ростов-на-Дону	335,4344	1583,577	1516,586	1518,202	1248,143
Челябинск	322,9234	1524,513	1460,02	1461,577	1201,59
Волгоград	310,8062	1467,308	1405,235	1406,733	1156,502
Уфа	306,2925	1445,999	1384,828	1386,304	1139,707
Пермь	302,93	1430,125	1369,625	1371,085	1127,195
Красноярск	297,2349	1403,239	1343,876	1345,309	1106,004
Всего	1875,6214	8854,761	8480,17	8489,21	6979,1416

создает условия для ограничения масштабов эпидемий пандемического гриппа и может быть хорошим дополнением при реализации других противоэпидемических мер (вакцинация, экстренная профилактика и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых решений проблем гриппа и ОРВИ делает актуальными научные исследования по анализу и прогнозу эпидемий гриппа и ОРВИ, по поиску рациональных путей снижения заболеваемости гриппом в крупных городах и промышленных центрах страны. На практике возникает потребность в применении противовирусных препаратов и средств терапии и профилактики как для пандемического, так и сезонного вариантов гриппа [1, 3]. Для этих целей сегодня используются

препараты 2 групп: ингибиторы нейраминидазы; интерфероны и индукторы интерферонов.

В нашей работе мы использовали как иллюстрацию известный препарат второй группы Релензу, действие которого направлено непосредственно на возбудителя гриппа. Для препарата учеными достоверно установлена высокая лечебно-профилактическая эффективность и прагматическая ценность, которые должны быть направлены против эпидемий гриппа А и В.

В работе показано, как препарат Реленза работает на «подавление» гриппозной инфекции, как использовать его потенциальные возможности, которые проявляются в нескольких направлениях: **1)** снижение длительности лихорадочного (инфекционного) периода;



2) понижение тяжести клиники течения гриппа и ряд других положительных эффектов. Именно эти обстоятельства были использованы в нашей работе, т.к. воздействие препарата на эпидемию можно изучить и исследовать с помощью методов математического и компьютерного моделирования эпидемий гриппа.

Мы провели вычислительные эксперименты с моделью эпидемии гриппа на компьютере и получили данные и показатели степени (%) воздействия препарата Реленза на эпидемию гриппа через оценки предотвращенной заболеваемости и смертности населения (тысячи человек) при реализации массовой терапии и профилактики гриппа.

Рассмотренный выше подход в оценке воздействия этиотропных препаратов для профилактики и терапии гриппов А и В, на разви-

тие эпидемий гриппа предусматривает использование экспериментальных характеристик клинической эффективности известных препаратов профилактики и терапии.

Для составления прогнозов по влиянию препаратов интерферона и его индукторов на эпидемию гриппа и ОРВИ необходимы позитивные знания по их лечебно-профилактической эффективности и дополнительная информация о свойствах и особенностях циркулирующих различных вариантов вирусов гриппа и ОРВИ как для прошлого, так и текущего сезона подъема заболеваемости.

Это позволяет с помощью нашего подхода составить прогнозы заболеваемости гриппом и ОРВИ и оценить экономический ущерб от их эпидемий и вспышек для других препаратов профилактики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА



- 1.** Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. — М.: Медицина, 2006. — 311 с.
- 2.** Карпухин Г.И. Профилактика и лечение гриппа. — Л.: Медицина, 1991. — 191 с.
- 3.** Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. — Санкт-Петербург—Москва—Сочи, 2010. — 98 с.
- 4.** Боев Б.В. Модель развития эпидемии гриппа А(Н1N1) в России в сезон 2009–2010 годов//Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 1(50). — С. 52–57.
- 5.** Боев Б.В. Современные компьютерные модели и технологии для анализа и прогноза эпидемий (тезисы доклада)//В сб. Бюллетень проблемной комиссии «Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения». — Ст-Петербург, 2008. — С. 30–42.
- 6.** Боев Б.В., Ершов Ф.И. Пути снижения предотвратимой смертности от инфекционных заболеваний//Вестник Российской АМН. — 2009. — №9. — С. 3–12.
- 7.** Бароян О.В., Рвачев Л.А., Иванников Ю.Г. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа на территории СССР. — Москва: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1977. — 546 с.
- 8.** Rvachev L.A., Longini I.M. Mathematical model for the global spread of influenza// Math. Biosci. — 1985. — № 75. — P. 3–22.





9. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza//N Engl J Med. — 6 May 2010. — № 362. — P. 1708–1719.
10. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J., Ruuskanen O., Cooper C., Fleming D.M., Kerr C. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households//J Infect Dis. — 2002 Dec 1. — № 186(11). — P. 1582.
11. LaForce C., Man C.Y., Henderson F.W., McElhaney J.E., Hampel F.C.Jr., Bettis R., Kudule L., Harris J., Yates P., Tisdale M., Webster A. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial//Clin Ther. — 2007 Aug. — № 29(8). — P. 1579–1590.
12. Makela M.J., Pauksens K., Rostila T., Fleming D.M., Man C.Y., Keene O.N., Webster A. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study//J Infect. — 2000 Jan. — № 40(1). — P. 42–48.
13. Peng A.W., Milleri S., Stein D.S. Direct measurement of the anti-influenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation//Antimicrob Agents Chemother. — 2000 Jul. — № 44(7). — P. 1974.



ПОДПИСАН МЕМОРАНДУМ О РАЗВИТИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ

Научно-технический центр IBM (NYSE:IBM), Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ), «Гипросвязь», НПО «Национальное Телемедицинское Агентство» (НПО НТА) подписали меморандум о сотрудничестве для проведения разработок в области развития комплексных национальных телемедицинских систем. Основной целью партнерского альянса является реализация комплексного проекта по созданию единого информационно-коммуникационного комплекса, объединяющего существующие компоненты телемедицинских систем.

Созданный альянс объединяет ведущую компанию в области разработки, производства и реализации системных решений, технологий и оборудования в области телемедицины, включая широкий спектр стационарных телемедицинских консультационно-диагностических центров и мобильных телемедицинских лабораторно-диагностических комплексов (НПО НТА), крупнейшую в телекоммуникационной отрасли проектную организацию («ГИПРОСВЯЗь»), ведущий научно-исследовательский институт в области медико-социальных исследований, отвечающий за развитие нормативно-правовой базы телемедицины (ЦНИИОИЗ), а также компанию, обладающую компетенциями в области разработки и коммерциализации инновационных проектов в сфере информационных технологий (Научно-технический центр IBM).

Источник: <http://www.ibm.com/ru>