

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ТРЕХВОЛНОВОГО ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ЦИКЛА ВИРУСА ГРИППА А

© 2015 г. И.Д. Колесин, Е.М. Житкова

Факультет прикладной математики – процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета, 198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский просп., 35

E-mail: kolesin_id@mail.ru, zhitkovakaterina@mail.ru

Поступила в редакцию 21.02.15 г.

Проведено моделирование трехволнового эпидемического цикла, вызванного новым серовариантом возбудителя. Исследован механизм ступенчатого спада прослойки восприимчивых к инфицированию лиц. В модель введена группа бессимптомно инфицированных лиц и показатель антигенной активности возбудителя, регулирующий интенсивности входных потоков в группы инфицированных. Клиническая заболеваемость дополнительно регулируется вирулентностью. Модель идентифицирована по данным наблюдений за трехволновым прохождением гонконского сероварианта (H3N2). На основе результатов моделирования показана ведущая роль бессимптомно инфицированных лиц в обновлении вирулентного потенциала возбудителя и пополнении группы клинически инфицированных.

Ключевые слова: серовариант, антигенность, вирулентность, эпидемический цикл, бессимптомно инфицированные, клинически инфицированные, внутренняя регуляция, математическая модель.

Сезонные подъемы заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями сопровождаются, как правило, повышением удельного веса бессимптомных форм инфекции [1]. Участие в сезонных подъемах большой массы бессимптомно инфицированных лиц усложняет представление о развитии эпидемического процесса, а в случае череды эпидемических вспышек, вызванных новым серовариантом, ставит вопрос о роли бессимптомных носителей в сохранении антигенной новизны возбудителя на протяжении всего эпидемического цикла. Попытка разрешить этот вопрос, а также получить более полное представление о развитии эпидемического процесса, приводит к концепции саморегуляции эпидемий. Имеется в виду созданная В.Д. Беляковым теория саморегуляции эпидемических процессов [2]. Экспериментальные факты, положенные в основу этой теории, связывают изменчивость популяций возбудителя и хозяина с действием внутренних механизмов регуляции, существующих в паразитарной системе. Однако эти факты недостаточны для объяснения многолетней циркуляции пандемического варианта возбудителя (попытка объяснить предпринималась в работе [3]). Для расширения представлений о механизме внутренней регуляции и выяснения роли бессимптомно инфицированных обратимся к наблюдению трехволновых проявлений нового сероварианта гриппа А.

Согласно данным, приведенным в работе [1] (с. 67) для 1959–1980-х гг., следующие одна за другой эпидемические вспышки складывались в серии, объединяемые антигенным родством возбудителя. Подобные серии были названы эпидемическими циклами. Наличие нескольких эпидемических волн в каждом цикле создавало ступенчатый характер спада числа восприимчивых лиц. Возможный механизм этого явления обсуждался в работе [4]. Заметим, что трехволновый эпидемический цикл гриппа А вызывается либо приходом нового сероварианта (шифтом), либо его обновлением (полушифтом). В обоих случаях на протяжении первой эпидемии и двух последующих рядовых наблюдается рост числа бессимптомно инфицированных лиц, сопровождаемый ростом вирулентности.

Наличие большого числа бессимптомно инфицированных лиц склоняет к предположению о том, что основная масса клинически инфицированных формируется за счет перехода бессимптомного течения инфекции в клиническую форму и что лишь незначительная часть восприимчивых лиц инфицируется от клинически больных. Однако в семьях заражение происходит чаще от больных членов семьи. Поэтому наряду с первым введем второе предположение: о роли бессимптомно инфицированных лиц как резервуара для формирования вирулентного возбудителя. Проверка этих предположения по-

зволила бы полнее осветить роль бессимптомно инфицированных лиц в развитии повторяющихся эпидемий.

Необходимые для проверки данные были получены группой эпидемиологов с основным участием В.И. Ильенко в уникальных четырехлетних наблюдениях над постоянным коллективом студентов [4,5]. Располагая данными по динамике заболевших в каждой эпидемической волне, можно искать такие системные связи между популяциями возбудителя и хозяина, что их совокупность, отраженная в математической модели, будет способна воспроизводить ступенчатый характер развития эпидемического цикла; при этом соотношение коэффициентов модели подскажет меру соответствия предположений реальным данным. Цель данной статьи – построить такую модель, показать ее адекватность и выяснить роль бессимптомно инфицированных лиц.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Включение в модель двух важнейших характеристик изменчивости возбудителя – вирулентности и иммунорезистентности – сопряжено с трудностью совместного отображения периодически меняющейся вирулентности и аperiodической (для одной пандемии) иммунорезистентности. Эта трудность могла бы разрешиться путем введения двух переменных. Однако, используя отмеченное В.Д. Беляковым опережение изменений вирулентности относительно изменений уровня заболеваемости [2], можно поступать иначе. Так как изменение числа бессимптомно инфицированных лиц опережает изменение числа инфицированных клинически (а с этим и клинической заболеваемости), то число бессимптомно инфицированных (колеблющееся в такт с вирулентностью) может служить эквивалентом периодически меняющейся вирулентности. Такое упрощение позволяет не вводить в модель дополнительную переменную.

Другая трудность состоит в нахождении измеряемой характеристики, эквивалентной иммунорезистентности возбудителя (способности избегать иммунного ответа хозяина). Так как эта характеристика изменяется одновременно с иммуногенностью хозяина [2], а иммуногенность измеряется защитным уровнем (титром) антител, то изменение титра может служить показателем изменений иммунорезистентности.

Рост титра антител на протяжении трех эпидемий и пропорциональность его суммарной интенсивности инфицирования по клиническим и бессимптомным формам ([2], с. 203) позволяют соотнести иммунорезистентность со скоростью

инфицирования и ввести обобщенную характеристику силы возбудителя, назвав ее антигенной активностью возбудителя.

Пусть S , I , R – соответственно число восприимчивых, клинически инфицированных и обладающих иммунитетом лиц, Z – число бессимптомно инфицированных лиц (испытывающих инфекцию в инаппарантной форме), A – антигенная активность возбудителя, V – вирулентность, соразмеряемая с величиной Z . Связь антигенной активности с титром антител $1:k$ введем через k , принимая начальное значение A за единицу измерения величины k :

$$k = A/A(0).$$

Учтем, что бессимптомная циркуляция возбудителя, протекающая в инаппарантной форме, сопровождается транзитным носительством (кратковременным пребыванием возбудителя в организме носителя [1]). Освобождение от возбудителя отображаем обратным потоком в группу восприимчивых: $Z \rightarrow S$. Тем самым предэпидемическая циркуляция как важнейшая стадия эпидемического процесса, в которой периодически восстанавливается вирулентность возбудителя, включается в общую схему процессов в паразитарной системе.

Будем полагать, что в стихийном перемешивании восприимчивых лиц с инфицированными часть восприимчивых заражается бессимптомно, а часть – манифестно (клинически); кроме того, повторное заражение частично переводит бессимптомно инфицированных в группу манифестно инфицированных. Условимся, что встречи восприимчивых лиц с бессимптомно инфицированными приводят к заражению бессимптомной формой, а встречи с манифестно инфицированными – к заражению манифестной формой; встречи же бессимптомно инфицированных лиц с манифестно инфицированными переводят их в группу манифестно инфицированных лиц. Эти переходы отображены на рис. 1а сплошными стрелками. Регуляция интенсивностей переходов (пунктирные стрелки) осуществляется антигенным фактором A , который, в свою очередь, регулируется со стороны популяции хозяина (положительный эффект транзитных передач в массу восприимчивых лиц), а также собственными изменениями. Помимо этого, регуляция переходов восприимчивых лиц в группу клинически больных регулируется вирулентностью V , соизмеряемой с Z без масштабирования. Переходы $S \leftrightarrow Z$ отражают процессы в предэпидемический период.

Совокупность этих факторов назовем механизмом приспособления популяции возбудителя

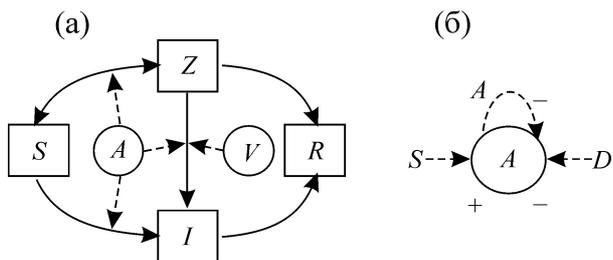


Рис. 1. Схема потоков и регуляторных связей в паразитарной системе, отражающей взаимодействие популяций возбудителя и хозяина (*A* – антигенная активность возбудителя, *S*, *Z*, *I*, *R* – соответственно число восприимчивых, бессимптомно инфицированных, клинически инфицированных, приобретших иммунитет, *V* – вирулентность, *D* – антигенный дрейф): (а) – без обратных связей, (б) – механизм обратных связей.

к изменчивым характеристикам популяции хозяина (рис. 1б). Через него возбудитель наращивает и снижает свой потенциал антигенности, следуя иммунологическим изменениям популяции хозяина, а также периодически восстанавливает свою вирулентность, следуя периодическим изменениям числа бессимптомно инфицированных лиц. Согласно рис. 1, математическая модель задается в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\alpha_0 AVSI - \alpha_1 ASZ + \beta Z, \\ \frac{dZ}{dt} &= \alpha_1 ASZ - \alpha_2 AZI - qZ - \beta Z, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha_0 AVSI + \alpha_2 AZI - pI, \quad \frac{dR}{dt} = pI + qZ, \quad V = Z, \\ \frac{dA}{dt} &= (cS - m_1 A - m_0)A, \quad S + Z + I + R = H = \text{const}, \\ S(0) > 0, \quad Z(0) > 0, \quad I(0) > 0, \quad R(0) \geq 0, \end{aligned} \tag{1}$$

где $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2$ – эмпирические коэффициенты, $q = 1/T_q, p = 1/T_p, T_q$ и T_p – характерные длительности инфекции в бессимптомной и в клинически выраженной формах, $\beta = 1/T_r, T_r$ – характерная длительность предэпидемической циркуляции, c – эмпирический коэффициент положительного влияния популяции хозяина на рост иммунорезистентности возбудителя, $m_0 = 1/T_0, T_0$ – характерное время сохранения антигенной новизны, m_1 – эмпирический коэффициент самоподавления возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Для численной идентификации модели воспользуемся данными четырехлетних наблюдений за постоянным контингентом студентов

([5]; [6], с. 200). Согласно им, перед началом пандемии вируса гриппа А/Гонконг/68, вызвавшего три эпидемических волны (1969, 1970, 1971–1972 гг.), среди обследованных 610 студентов 605 не имели антител к возбудителю пандемии. В первую волну (1969 г.) заболели либо заразились 309 человек, из них 282 приобрели невосприимчивость. Во вторую волну (1970 г.) из оставшихся 323 студентов, не болевших гриппом в 1969 г., заболели 108. В третью волну (1971–1972 гг.) из 202 студентов переболели 103 (рис. 2а). Защитный уровень антител измерялся перед каждой эпидемией ([6], с. 200). Рост среднего по группе титра антител от уровня ниже 1:10 до уровня 1:80 и выше отобразим последовательностью величин k : 10, 20, 40, 80, где первая величина относится к началу предэпидемического периода, а три следующие – к началу каждой из трех эпидемий. Требуется показать, что модель (1), идентифицированная по этим данным, способна воспроизвести описанный характер эпидемического процесса. После установления адекватности модели дальнейшее исследование состоит в проверке предположений, высказанных выше. Методика проверки их основана на следующих соображениях.

Следуя данным наблюдений, показывающим, что «соотношение бессимптомных и клинически выраженных форм составляет в среднем 1:1 при гриппе» ([6], с. 160), задаем $\alpha_0 = \alpha_1$. В отношении α_2 полагаем, что наличие большой массы бессимптомно инфицированных увеличивает вероятность повторного заражения, а с этим и вероятность перехода бессимптомной формы в клинически выраженную, что склоняет к заданию $\alpha_2 > \alpha_0$. Если идентификация модели по реальным данным действительно требует $\alpha_0 = \alpha_1 < \alpha_2$, то первое вышеизложенное предположение не лишено оснований, а если в дополнение к этому требуется выполнение условия $V = Z$, то и второе предположение реально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация модели по приведенным выше данным дала картину, близкую к реальной (рис. 2б). Это свидетельствует об адекватности модели. Соотношение величин $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2$, полученных при идентификации, действительно удовлетворяет ожидаемому:

$$\begin{aligned} \alpha_0 &= 0,12 \cdot 10^{-5}, \quad \alpha_1 = 0,12 \cdot 10^{-5}, \\ \alpha_2 &= 0,225 \cdot 10^{-4} \quad (\alpha_0 = \alpha_1 < \alpha_2). \end{aligned}$$

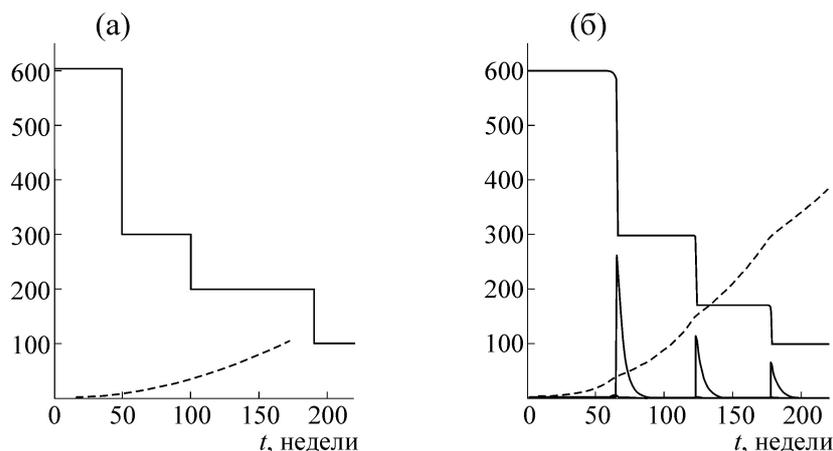


Рис. 2. Трехступенчатый спад числа восприимчивых лиц на протяжении трехлетней циркуляции гонконгского сероварианта (H3N2): (а) – по данным наблюдений, (б) – по результатам моделирования, показаны всплески трех эпидемических волн и рост иммунорезистентности возбудителя (пунктиром); начальные значения переменных: $S(0) = 600$, $Z(0) = 3$, $I(0) = 2$, $R(0) = 0$, $A(0) = 100$; $\alpha_0 = \alpha_1 = 0,12 \cdot 10^{-5}$, $\alpha_2 = 0,225 \cdot 10^{-4}$, $\beta = 0,1$, $c = 0,000175$, $m_0 = 0,005$, $m_1 = 0$, $p = 0,45$, $q = 0,4$; по оси абсцисс: t (нед.) в масштабе 1:2, по оси ординат: S , I , Z (чел.), A (в масштабе 1:65).

Из этого следует, что формирование группы клинически инфицированных лиц за счет частичного перехода бессимптомных форм в клиническую вполне может быть реальностью. Отсутствие данных по интенсивности этого перехода не позволяет утверждать, что это действительно так. Наряду с этим необходимость введения периодически меняющейся вирулентности V подсказывает, что и второе предположение вполне подтверждается (в противном случае картина оказывается далека от реальной). Следовательно, верны оба предположения, а тогда роль бессимптомно инфицированных лиц состоит в выполнении двух функций. Расхождение в реальной и модельной длительности межэпидемического периода между второй и третьей вспышками связываем больше с разнообразием погодных условий, чем с внутренней регуляцией эпидемического процесса. Более развернутый во времени процесс развития эпидемической вспышки позволяет увидеть опережение пика Z относительно пика I .

Как видно из рис. 2б, иммунорезистентность нового сероварианта растет, начиная с малого уровня. Но по мере усиления иммуногенности хозяина рост иммунорезистентности тормозится, и в некоторый момент наступает перелом (этот момент выходит за рамки рисунка). Это ведет к быстрому спаду иммунорезистентности возбудителя, а с этим – к вытеснению его новым серовариантом. Хотя предложенная модель не отражает смену серовариантов, а лишь концентрирует внимание на смене эпидемических волн

в пределах одного сероварианта, однако она дает представление об изменчивости возбудителя на протяжении всего эпидемического цикла. Число эпидемических волн в модельном цикле может быть и больше и меньше трех – в зависимости от соотношения параметров модели, что соответствует реальности [1]. Однако приход нового сероварианта вряд ли связан с числом эпидемических всплесков. Так, трехволновые циклы 1959–1980 гг. сменились двухволновым циклом в 2009–2011 гг., когда явился новый серовариант A(H1N1)pnd [7–9].

Учет массы бессимптомно инфицированных лиц становится важным в поиске стратегии вакцинопрофилактики [10], так как возможность бессимптомного «переболевания» дает повод значительной части населения отказываться от вакцинации, рискуя заболеть клинически при «неудачном» заражении.

В заключение этой темы отметим, что интерес к механизму ступенчатого спада прослойки восприимчивых лиц приводил к любопытным объяснениям. Так, французский вирусолог П. Одюруа, наблюдая эффект захвата в каждой волне лишь некоторой квоты восприимчивых лиц, объяснял это «джентльменским соглашением» между популяциями хозяина и возбудителя, якобы обеспечивающим сохранение популяции возбудителя при умеренном «расходе» контингента восприимчивых лиц ([11], с. 54). Это полуромантическое объяснение не дает ответа на вопрос о природе возникновения квот, но пробуждает интерес к ее раскрытию, что и было предпринято в данной статье.

ВЫВОДЫ

1. Предложена математическая модель, объясняющая механизм ступенчатого спада прослойки восприимчивых к инфицированию лиц как результат внутренней регуляции иммунорезистентности и вирулентности возбудителя, оказывающих воздействие на популяцию хозяина и испытывающих ответное воздействие с ее стороны.

2. Предложен механизм внутренней регуляции, связывающий скорости инфицирования с меняющейся антигенной активностью возбудителя, а в случае клинического инфицирования – еще и с вирулентностью, зависящей от размера контингента бессимптомно инфицированных лиц.

3. На основе результатов численной идентификации модели по данным наблюдений показана ведущая роль бессимптомных носителей в обновлении вирулентного потенциала возбудителя (после каждого межэпидемического периода) и вспомогательная роль в пополнении группы клинически больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Грипп*, под ред. Г.И. Карпухина (Медицина, Л., 1986).

2. В. Д. Беляков и Р. Х. Яфаев, *Эпидемиология* (Медицина, 1989).
3. Г. Д. Каминский, Д. Е. Волов и В. Д. Беляков, *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, № 6, 42 (1995).
4. N. A. Ivanova, L. U. Taros, and E. B. Grinbaum, *J. Hug., Epidemiol., Microbiol. a Immunol.* **20** (2), 186 (1976).
5. В. И. Ильенко, В. Д. Беляков и А. А. Смородинцев, в кн. *Проблемы гриппа и вирусных ОРЗ* (Медицина, Л., 1971), т. 3, сс. 81–97.
6. А. А. Смородинцев, *Грипп и его профилактика* (Медицина, Л., 1984).
7. Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, К. А. Столяров и др., *Вопр. вирусологии*, № 6, 26 (2012).
8. Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих и И. Г. Маринич, *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, № 4, 20 (2011).
9. Ю. З. Гендон. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 4, 105 (2010).
10. E. Gubar, E. Zhitkova, L. Fotina, and I. Nikitina, in *Contributions to game theory and management. Vol. V. Collected papers presented on the Fourth International Conference Game Theory and Management (GTM2011)*. (Graduate School of Management SpbU, SPb., 2012), pp. 107–120.
11. В. А. Зуев, *Третий лик* (Знание, М., 1985).

Analysis of the Mechanism of a Three-Wave Epidemic Influenza A Virus Cycle

I.D. Kolesin and E.M. Zhitkova

*Department of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg State University,
Universitetskiy prosp. 35, Petergof, St.Petersburg, 198904 Russia*

A three-wave epidemic cycle caused by a new serotype agent is simulated. The mechanism of stepwise recession in a stratum of the susceptible persons is examined. A group of asymptomatic infected individuals as well as an antigen activity index, which regulates the intensity of input streams into the groups of infected patients, are introduced into the model. Morbidity rate is additionally regulated by the virulence. The model is identified according to the observations of the three-wave passage of Hong-Kong serotype (H3N2). On the basis of the simulation results it is shown that a leading role in upgrading the virulence capacity of the agent and in replenishment of the morbid group is assigned to the asymptomatic infected individuals.

Key words: serotype, antigenicity, virulence, epidemic cycle, asymptomatic infected individual, clinically infected individual, internal regulation, mathematical model