

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ВЫТЕСНЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКИМ ШТАММОМ СВОИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

© 2016 г. И.Д. Колесин

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

E-mail: kolesin_id@mail.ru

Поступила в редакцию 05.03.16 г.

После доработки 23.04.16 г.

На примере первой пандемической волны гриппа А(H1N1)pdm в России (2009–2010 гг.) исследуется взаимосвязь пандемической заболеваемости с долевым участием пандемического варианта в эпидемическом процессе. Обосновывается выбор типа взаимоотношений вариантов и перенос концепции саморегуляции эпидемического процесса на механизм развития пандемической волны. Поясняется роль генетического дрейфа пандемического штамма.

Ключевые слова: пандемический вариант, предшественники, вытеснение, саморегуляция, генетический дрейф, модель.

Пять следующих одна за другой пандемий вируса гриппа А (с 1918 г. по 1977 г.) прошли цикл изменений гемагглютинаина и нейраминидазы; при этом четыре первых характеризовались полным вытеснением предшествующего пандемического варианта новым [1]. Эта особенность, а вместе с ней и предположение о периодическом повторении цикла из пяти пандемий [2], нарушилась в 1977 г. (пятая пандемия). Вплоть до 2009 г. было неясно, как поведет себя возбудитель дальше. Тройной реассортант 2009 г., сформировавшийся в Мексике, разрешил споры эпидемиологов, став началом новой стратегии возбудителя. От своих предшественников он взял ту же характерную черту поведения – вытеснение предшественника [3–6]. Об этом свидетельствует наблюдавшийся повсеместно рост долевого участия пандемического штамма А(H1N1)pdm в совместной циркуляции со штаммами А(H1N1), А(H3N2) [7]. Характерным оставался и рост числа дрейфовых вариантов пандемического штамма [3,8,9].

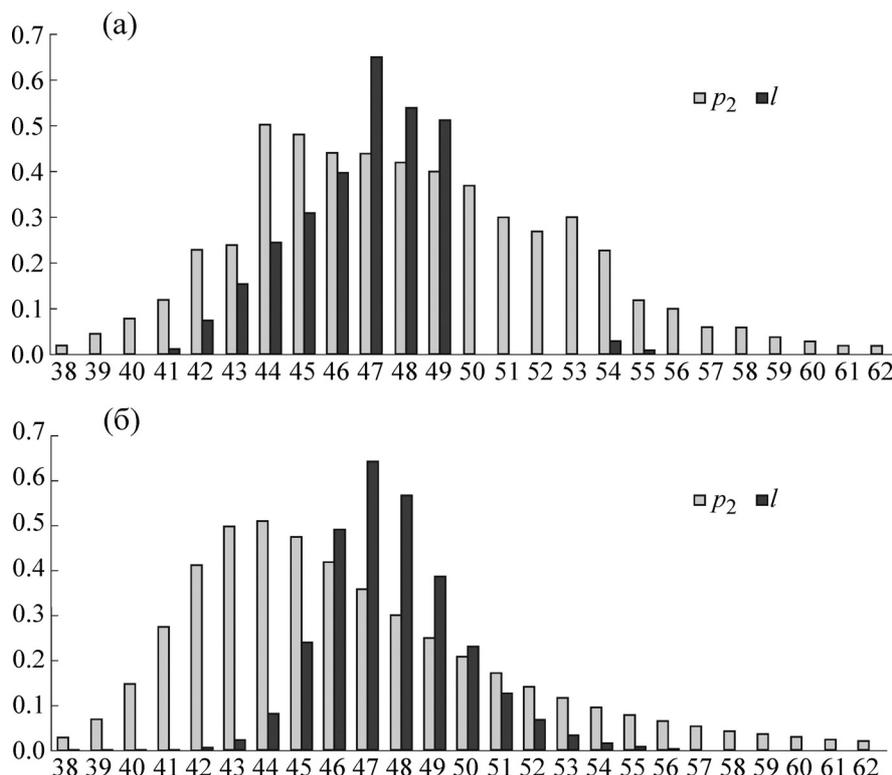
Так как процесс вытеснения протекал во взаимодействии с популяцией хозяина, то можно предположить, что доленое участие и заболеваемость связаны определенным механизмом. Такое предположение вытекает из наблюдаемого опережения пика долевого участия пандемического штамма относительно пика вызываемой ими заболеваемости (рисунок, а). Подобная взаимосвязь наблюдалась и в экспериментах Белякова–Ходырева ([10], с. 28), где помимо вирулентности и заболеваемости измеря-

лось и доленое участие ведущего варианта. Это сходство наводит на предположение, что сформулированная Беляковым концепция саморегуляции эпидемического процесса охватывает и данный случай. Вместе с тем, имея в виду быстрый спад пандемической заболеваемости при медленном спаде долевого участия пандемического штамма, можно предположить наличие относительной автономии процесса вытеснения. Такая точка зрения возможна в случае слабой обратной связи со стороны популяции хозяина. Цель статьи – проверить эти предположения, моделируя развитие пандемической волны 2009–2010 гг. в концепции внутренней регуляции, дополненной замечанием о характере обратной связи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходным материалом для моделирования послужили результаты, опубликованные в работах [3,4], где приведены графики изменений скорости инфицирования и долевого участия пандемического варианта А(H1N1)pdm в первой пандемической волне на территории России. Наложение этих графиков во времени (рисунок (а)) позволяет отметить особенности взаимного поведения двух показателей и искать объяснение отмеченному опережению одного из них.

В качестве метода исследования выбрано математическое моделирование, которое позво-



Частота выявления пандемического варианта гриппа (p_2) и динамика заболеваемости пандемическим гриппом (I): (а) – по результатам наблюдений (в наложении графиков для $p_2(t)$ и $I(t)$, взятых соответственно из [4] и [3]), (б) – по результатам моделирования; $a = 1,1$, $a' = 0,000765$, $b_1 = 0,2$, $b_2 = 0,667$, $c = 0,0002$, $p_1(0) = 0,97$, $p_2(0) = 0,03$, $p_d(0) = 0$, $S(0) = 5000$, $I(0) = 4$, $R(0) = 0$; по оси абсцисс: t (в неделях), по оси ординат: p_2 (в долях), I (чел./нед., уменьшена в 1000 раз).

ляет вводить в модель развития эпидемии гипотетические механизмы, проверяя их адекватность с помощью имеющихся данных наблюдения. Одним из таких механизмов видится антагонизм между пандемическим штаммом и его предшественником, другим – внутренняя регуляция отношений субпопуляционного уровня с популяционным. Если исследуемая модель верно воспроизводит характер наблюдаемого процесса, то введенные в нее механизмы могут считаться отвечающими действительности. В этом случае выбранный тип взаимоотношений штаммов и концепция саморегуляции эпидемического процесса применимы к объяснению отмеченных явлений.

МОДЕЛЬ

Объединим популяции двух штаммов-предшественников, А(Н1N1) и А(Н3N2), в общую популяцию, действующую наряду с пандемической, и будем полагать, что эпидемический процесс протекает во взаимодействии их между собой и каждой – с популяцией хозяина. В качестве типа взаимоотношений пандемическо-

го штамма с обобщенным штаммом-предшественником выберем отношения типа хищник–жертва, где в роли хищника выступает пандемический штамм, а в роли жертвы – его обобщенный предшественник. Результатом такого взаимодействия будем считать формирование дрейфовых вариантов пандемического штамма. Пусть p_1 – долевое участие предшественника, p_2 – пандемического штамма, p_d – его дрейфовых вариантов. Интенсивность вытеснения пандемическим штаммом своего обобщенного предшественника примем пропорциональной произведению их долевых частей, а интенсивность дрейфа – долевого участию пандемического штамма. Тогда взаимодействие двух популяций возбудителя, сопровождаемое дрейфом пандемического штамма, отобразят уравнения:

$$\begin{aligned} dp_1/dt &= -a_1 p_1 p_2, & dp_2/dt &= a_1 p_1 p_2 - b_1 p_2, \\ dp_d/dt &= b_1 p_2, & p_1 + p_2 + p_d &= 1, \end{aligned}$$

где $a_1 p_1 p_2$ – интенсивность вытеснения, а $b_1 p_2$ – интенсивность дрейфа.

Эпидемический процесс, вызванный пандемическим штаммом, моделируем уравнениями типа *SIR* (S – число восприимчивых к панде-

мическому штамму, I – число инфицированных им, R – число приобретших иммунитет):

$$\begin{aligned} dS/dt &= -a_2SI, \quad dl/dt = a_2SI - b_2I, \\ dR/dt &= b_2I, \quad S + I + R = H, \end{aligned}$$

а взаимосвязь субпопуляционного уровня с популяционным – зависимостями:

$$a_1 = acS, \quad a_2 = a'p_2.$$

Первая отражает стимулирующее действие восприимчивых, вторая – стимулирующее действие возбудителя. То и другое отвечает положениям теории саморегуляции эпидемического процесса [10] при замене вирулентности долевым участием. При этом скорость инфицирования найдется как $l = a'p_2SI$. Дополним модель условиями начала эпидемии:

$$\begin{aligned} p_2(0) > 0, \quad I(0) > 0, \\ acS(0)p_1(0) - b_1 > 0, \quad a'p_2(0)S(0) - b_2 > 0. \end{aligned}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ реального поведения параметров p_2 и l показывает, что пик долевого участия пандемического штамма отмечается на 44-й неделе, а пик скорости инфицирования – на 47-й (рисунок (а)). Кроме того, заболеваемость снижается до порогового уровня уже к середине января (55-я – 56-я недели), тогда как доленое участие пандемического штамма остается еще высоким и медленно снижается до марта, причем на фоне роста числа его дрейфовых вариантов. Эти особенности взяты в основу численной идентификации модели: пиковые значения показателей p_2 и l выдерживались с точностью 1–3% (для l : $100 \cdot |649 - 643| / 643 = 0,9\%$; для p_2 : $100 \cdot |0,500 - 0,513| / 0,5 = 2,6\%$), а моменты наступления пиков – с точностью до 1% (для l : $100 \cdot |47,00 - 47,13| / 47 = 0,3\%$, для p_2 : $100 \cdot |44,00 - 43,69| / 44 = 0,7\%$) при реальных начальных значениях $p_2(0)$, $l(0)$. Результат приведен на рисунке (а). Сравнивая рисунки (а) и (б), можно сделать вывод, что динамика вытеснения новым штаммом своих предшественников и характер связи субпопуляционного уровня с популяционным вполне адекватно отображаются данной моделью, при этом выбранный тип отношений («хищник–жертва») удовлетворяет требуемому характеру процесса. Заметим, что динамика пандемической заболеваемости, повторяющая характер изменения интенсивности завозных случаев (с тем же пиком на 47-й неделе [3]), отражает тот же характер развития пандемического процесса, что и завоз (возможно, потому, что за рубежом в это время развивалась вторая волна пандемии).

В существовании слабой обратной связи со стороны популяции хозяина можно убедиться, заменяя переменный параметр $a_1 = acS$ постоянным $acS(0) = a$, где $cS(0) = 1$; при этом будем наблюдать лишь незначительные изменения в динамике величин p_2 и l : пик p_2 изменяется с 0,5136 до 0,5144, а пик l – с 0,6437 до 0,6604, хотя S уменьшается вдвое (моменты прохождения пиков остаются прежними). Однако параметрическая зависимость остается в силе, но обратная связь оказывается во много раз слабее «прямой». Так, при увеличении коэффициента прямой связи a' в два раза пик l возрастает в пять раз, тогда как при том же увеличении коэффициента обратной связи a – лишь в два раза; пик p_2 в первом случае уменьшается с 0,513 до 0,490, во втором – увеличивается с 0,513 до 0,594 (при этом пиковые моменты оказываются более чувствительными к изменению a). Наличие параметрической зависимости при отсутствии фазовой создает эффект «кажущегося» отсутствия обратной связи, что и дало повод говорить об относительной автономии популяционных изменений возбудителя. Это не отвергает наличия взаимобратной связи между популяциями возбудителя и хозяина, но делает первую относительно автономной, из-за чего саморегуляция взаимоотношений двух популяций осуществляется в приоритете возбудителя. Перечисленные факты позволяют говорить о допустимости отношений типа «хищник–жертва» между пандемическим штаммом и его предшественником и правомерности переноса концепции саморегуляции эпидемического процесса на процесс вытеснения.

Наблюдаемые особенности во взаимодействии популяций хозяина и возбудителя выделяют ту сторону их взаимодействия, где популяция хозяина встречается с конфликтующими между собой группами возбудителя. Тот факт, что динамика вытеснения пандемическим штаммом своего предшественника опережает динамику заболеваемости, определяет не только ведущую роль возбудителя в развитии эпидемического процесса, но и его способность менять свою структуру. Генетический дрейф пандемического штамма, выражающийся в генерировании множества своих вариантов [8,9,11], предстает как фактор сохранения жизнеспособности популяции возбудителя. Растворяясь во множестве генетических вариантов, пандемический штамм уходит из под иммунного пресса хозяина, обеспечивая этим возможность продолжать свое существование (что действительно и обнаруживается в последующих повторных волнах [12,13]). Способность возбудителя гриппа А уходить из под растущего иммунного пресса, меняя

не только вирулентность, но и генетическую структуру, является его фундаментальным свойством. Это позволяет возбудителю гриппа устойчиво пребывать в живом мире, активизируясь периодически в виде эпидемических волн.

Заметим, что в зарубежных исследованиях по пандемии 2009–2010 гг. предпочтение отдается поиску закономерностей территориального движения пандемической волны [14,15]. Такого рода исследования могут стать предметом модельного сравнения с результатами отечественных наблюдений [13,16]. Кроме того, две пандемические волны, прошедшие за рубежом с коротким временным разрывом, требуют своего объяснения, отличного от объяснения российского случая с длинным разрывом.

ВЫВОДЫ

Выполненное исследование дает основание для переноса основных положений теории саморегуляции эпидемического процесса на пандемическую волну с объяснением механизма вытеснения пандемическим штаммом своих предшественников как следствия наличия между ними взаимоотношений типа хищник–жертва.

Развитие пандемической волны осуществляется через стимулирующее влияние субпопуляционного уровня на популяционный; при этом более слабое обратное влияние создает эффект относительной автономии процесса вытеснения.

Наличие генетического дрейфа пандемического штамма позволяет возбудителю снижать свое доленое участие в эпидемическом процессе без потери способности восстановления ведущей роли в последующих повторных волнах, хотя и с постепенным ее ослаблением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*, под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича и А. А. Сомининой (НИИ гриппа РАМН, СПб, 2003).
2. А. А. Смородинцев, *Грипп и его профилактика* (Медицина, Л., 1984).
3. Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, М. Ю. Шелканова и др., *Вопр. вирусологии*, № 3, 4 (2010).
4. А. А. Соминина, М. П. Грудинин, М. Ю. Еропкин и др., *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 3, 20 (2011).
5. М. Ю. Шелканов, Д. К. Львов, И. Т. Федякина и др., *Вопр. вирусологии*, № 3, 10 (2010).
6. Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих и И. Г. Маринич, *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 4, 20 (2011).
7. А. П. Агафонов, А. М. Шестопапов, А. Н. Шиков и др., *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 4, 24 (2011).
8. А. А. Соминина, М. П. Грудинин, М. Ю. Еропкин и др., *Вопр. вирусологии*, № 6, 17 (2012).
9. Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, К. А. Столяров и др., *Вопр. вирусологии*, № 6, 26 (2012).
10. В. Д. Беляков, Д. Б. Голубев, Г. Д. Каминский и В. В. Тец, *Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы* (Медицина, М., 1987).
11. А. Б. Белов и П. И. Огарков, *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, № 1, 4 (2010).
12. Г. Г. Онищенко, Е. Б. Ежлова, Г. Ф. Лазикова и др., *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 6, 12 (2010).
13. А. А. Яковлев, С. И. Котлярова и В. Б. Мусатов, *Эпидемиология и инфекционные болезни*, № 2, 33 (2014).
14. J. Lessler, T. dos Santos, X. Aguilera, et al., *Epidemics* 2 (3), 132 (2010).
15. S. Flasche, N. Hens, P.-Y. Boëlle, et al., *Epidemics* 3 (2), 125 (2011).
16. Б. В. Боев, *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, № 1, 52 (2010).

Analysis of the Mechanism of Exclusion by a Pandemic Strain of Its Precursors

I.D. Kolesin

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

Using the first pandemic influenza A (H1N1)pdm in Russia (2009–2010) as an example, influenza morbidity associated with circulation of the pandemic variant in the epidemic process is studied. The choice of the type of variants co-circulation and transfer of the concept of the self-regulation of the epidemic process to the mechanism of the emergence of the pandemic wave are justified. The role of genetic drift of the pandemic strain is explained.

Key words: pandemic variant, predecessors, exclusion, self-regulation, genetic drift, model