

А.Г.Бачинский, Л.Ф.Низоленко

УНИВЕРСАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», п. Кольцово,
Российская Федерация*

Целью нашей работы является демонстрация некоторых особенностей разрабатываемой в ГНЦ ВБ «Вектор» модели эпидемий. Предполагается, что данная модель универсальна и способна описывать развитие любой эпидемии острого инфекционного заболевания, где основными путями передачи инфекции является инфицирование из некоторого внешнего источника или при случайных контактах между людьми независимо от пола, возраста и других социально-демографических особенностей групп населения. В модели задается спектр основных мер противодействия: профилактическая вакцинация и вакцинация, проводимая уже в ходе эпидемии, поиск и изоляция (наблюдение) больных, контактных и лиц, подозрительных на заболевание, карантин. Модель доступна по адресу <http://vector-epimod.ru>. Исследуется влияние различных ресурсных ограничений на развитие эпидемии натуральной оспы в населенном пункте – городе-миллионнике.

Ключевые слова: эпидемия, математическая модель, особо опасные инфекции, меры противодействия.

A.G.Bachinsky, L.F.Nizolenko

Universal Model of Local Epidemics Development, Caused by Particularly Dangerous Infection Agents

State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tsovo, Russian Federation

Objective of the work is to demonstrate some peculiarities of functioning of the software model of epidemics designed at the premises of SSC VB "Vector". This model is supposed to be a universal one and appropriate for prediction of any acute infectious disease epidemics development. Basic routes of infection are either an unspecified external source or random contacts between people irrespective of gender, age, and other socio-demographic characteristics of cohorts. The model assumes presetting the spectrum of key anti-epidemic measures such as preventive vaccination and the one carried out in situ, as well as allocating and isolation (observation) of the infection cases, contact persons, and those suspected for a disease, and quarantine. The software model is available from <http://vector-epimod.ru>. Investigated is the impact of various resource limitations on the development of smallpox epidemics in a residential area – a city with a million-plus population.

Key words: epidemics, mathematical model, particularly dangerous infections, countermeasures.

Материалы и методы

В ГНЦ ВБ «Вектор» разрабатывается модель локальных, то есть развивающихся в замкнутой популяции, эпидемий/вспышек, адаптированная к возбудителям таких инфекций, как натуральная оспа, сибирская язва, чума (легочная и бубонная формы), геморрагические лихорадки Эбола, Марбург, Ласса, Крымская-Конго, грипп. Структура модели и схема перехода между переменными опубликованы ранее [7].

Для адаптации модели к выбранному возбудителю собираются все доступные данные о патогенезе, эпидемиологии, профилактике и лечении заболевания. На их основании задаются параметры моделирования, такие как продолжительность стадий заболевания, относительная инфекционность и смертность больных, продолжительность вакцинального периода и др. Если доступны более или менее качественные данные о динамике вспышек [5, 7, 8], они используются, с одной стороны, для подбора параметров, а с другой, для верификации модели по отношению к данному возбудителю, то есть адекватного описания вспышек с учетом мер противодействия. Для перехо-

да от одной инфекции к другой достаточно задать соответствующий набор параметров. Предполагается, что такого рода относительно простая структура модели достаточна для описания основных особенностей развития эпидемий, учитывая то обстоятельство, что данные для адаптации более сложных структурированных моделей, как правило, отсутствуют.

Основные положения модели базируются на концепции моделирования эпидемий, предложенной Б.В.Боевым [4], которая, в свою очередь, основывается на работах О.В.Барояна и Л.А.Рвачева [1–3]. Принципиальное положение ее состоит в том, что инфицированный человек проходит последовательно ряд стадий заболевания, например, скрытый (латентный, инкубационный) период, стадия продромы, инфекционная стадия. Для каждой из стадий, в зависимости от времени пребывания в ней, задаются функции, определяющие вероятность (долю) ежедневного перехода в следующую стадию, выздоровления, смертности, интенсивности выделения инфицирующего агента (инфекционности) и ряд других.

Разрабатываемая модель относится к классу SEIRF, то есть в популяции некоторого населенного

пункта или региона выделяются следующие группы населения:

- не инфицированные лица, чувствительные к инфекции (иммунные и без иммунитета; находящиеся в стадии формирования иммунитета после вакцинации; лица, бывшие в контакте с уже инфицированными, в том числе выявленные и наблюдаемые/изолированные; лица, имеющие первичные неспецифические симптомы заболевания – подозрительные – наблюдаемые или изолированные);

- инфицированные лица, находящиеся в латентной стадии, кластеризованные так же;

- инфицированные лица, находящиеся во второй стадии заболевания, обычно продромы;

- инфицированные лица, находящиеся в «финальной» стадии развития заболевания, имеющие легкую или тяжелую форму заболевания;

- поправившиеся, имеющие стойкий иммунитет на период моделируемой вспышки;

- лица, умершие в результате заболевания.

Моделируются следующие процессы:

- формирование «инфекционной напряженности» за счет возможного внешнего источника инфекции и/или инфекционности не изолированных больных, находящихся во второй/третьей стадии развития заболевания;

- естественное снижение (повышение) активности внешнего источника инфекции;

- инфицирование чувствительных лиц в зависимости от инфекционной напряженности и состояния их иммунитета;

- формирование класса контактных пропорционально числу вновь инфицированных чувствительных лиц;

- инфицирование контактных с повышенной по сравнению с остальными скоростью;

- вероятностный переход из одной стадии развития заболевания в другую;

- выздоровление;

- смерть больных. Смертность снижается, если больные подвергаются лечению.

В модели предусматривается реализация трех режимов противоэпидемических мероприятий (ПЭМ), определяющих, в основном, скорость выявления и изоляции (наблюдения) инфицированных, контактных и подозрительных лиц:

- «Мягкий» режим (ПЭМ1), при котором изолируются больные, самостоятельно обратившиеся к врачу, реализуется пока нет сведений о начавшейся эпидемии (вспышке);

- «Умеренный» режим (ПЭМ2), при котором увеличивается скорость изоляции больных, а также происходит изоляция (наблюдение) контактных и подозрительных лиц. Этот режим реализуется, например, когда подтвердились сведения о начавшейся вспышке/эпидемии, но еще не прошла мобилизация резервов;

- «Жесткий» режим (ПЭМ3), при котором еще увеличивается скорость изоляции больных, а также происходит активный поиск и изоляция (наблюдение) контактных и подозрительных лиц, включая

подворный обход. Обычно при реализации этого режима снимаются ресурсные ограничения, т.к. предполагается мобилизация необходимых ресурсов из других регионов.

Кроме этих трех режимов для некоторых инфекций задается массовая вакцинация, характеризующаяся охватом и периодом ее проведения, профилактический прием лекарственных препаратов, а также карантин, характеризующийся степенью активности, снижающей скорость инфицирования.

Все указанные меры противодействия реализуются при наличии соответствующих ресурсов, к которым относятся квалифицированный медперсонал, места для изоляции/наблюдения больных, контактных и подозрительных на заболевание лиц, запасы профилактических и лекарственных средств. При исчерпании ресурсов, уровни активности соответствующих мер могут быть снижены вплоть до полного прекращения.

Модель доступна по адресу <http://vector-epimod.ru>, снабжена Web-интерфейсом и Руководством пользователя, в котором описан порядок выполнения всех операций.

Проведена верификация модели путем аппроксимации реальных данных о вспышках оспы в городах Европы расчетными данными. Ретроспективные данные включают описания вспышек оспы: Югославия в 1972 г., Брайтон в 1950–1951 гг., Билстон в 1947 г., Москва в 1959–1960 гг., Стокгольм в 1963 г., Кардифф в 1962 г. [6]. При верификации варьируемыми параметрами были только среднее число инфицированных от одного больного до и после начала проведения противоэпидемических мероприятий и параметры скорости изоляции больных и контактных [5]. Примерно таким же образом верифицировалась модель по данным о вспышках геморрагической лихорадки Эбола [7, 8] и пандемии гриппа H1N1 2009–2010 гг. (по данным официального сайта ВОЗ).

Результаты и обсуждение

Для каждой из моделируемых инфекций определен набор параметров «по умолчанию». Этот набор соответствует некоторому умеренно-оптимистическому сценарию, для «модельного» населенного пункта – города-миллионника. Для натуральной оспы, например, предполагается, что среднее число инфицируемых от одного больного в полностью чувствительной популяции равно восьми. Значение этого параметра определено на основе анализа вспышек оспы в европейских городах в прошлом веке [5, 6] и адаптировано к условиям современных мегаполисов. Уровень коллективного иммунитета задается равным 10 %, что, фактически, соответствует естественному фону пониженной восприимчивости отдельных индивидуумов к относительно небольшим инфицирующим дозам при случайных контактах больных со здоровыми. Внешний источник инфекции отсутствует. В начальный момент времени в популяции оказывается 500 инфицированных человек в латентной стадии.

Задаются параметры этого города:

- число мед. работников, занятых в ликвидации эпидемии – 2000;
- запас доз вакцины для массовой вакцинации – 100000;
- запасы лекарства (на один курс лечения) – 1000;
- число мест строгой изоляции больных – 300, в провизорных госпиталях – 2500, в изоляторах для контактных – 1000.

Основные параметры, управляющие включением контрмер ПЭМ, имеют следующие значения: условие включения «мягкого» режима ПЭМ – по достижении критического числа больных в стадии сыпи (30) или через 20 сут после начала вспышки, запаздывание включения ПЭМ2 по отношению к ПЭМ1 – 5 сут, запаздывание ПЭМ3 по отношению к ПЭМ2 – 5 сут, время запаздывания начала вакцинации после ПЭМ1 – 5 сут, объем массовой вакцинации – 80 %, введение карантина после ПЭМ2 через 5 сут, интенсивность карантина 50 %. Этот набор параметров обозначен как «нулевой» вариант.

Основные моменты вспышки отображаются в протоколе расчетов: день 17 – включены ПЭМ1, день 22 – включается ПЭМ2, день 22 – начинается массовая вакцинация, день 22 – нехватка пунктов вакцинации, день 22 – нехватка мест изоляции контактных, день 22 – нехватка медбригад, день 23 – нехватка мест изоляции, день – 23 нехватка мест изоляции подозрительных, день 25 – недостаток вакцины, день 27 – включается ПЭМ3 ресурсные ограничения сняты, день 27 – введен карантин.

Кроме текущих и накопленных значений переменных модели, выдаются некоторые сводные характеристики, включающие общее число инфицированных, изолированных больных, изолированных контактных, изолированных подозрительных, человеко-дней изолированных контактных, человеко-дней изолированных подозрительных, человеко-дней изолированных больных, дней карантина, число умерших.

Для «нулевого» варианта к 50-у дню расчетов

вспышка не закончилась, но, в силу снятия ресурсных ограничений, фактически купирована, так как почти все больные к этому моменту изолированы, новых инфицированных нет. Надо заметить, что число лиц, инфицированных за сутки, снижается уже после двадцатого дня, отчасти из-за того, что «первично-инфицированные» 500 человек уже начинают выздоравливать, отчасти же из-за эффективных мер противодействия.

Если ресурсные ограничения сохраняются и во время ПЭМ3, картина резко меняется. Вспышка к 50-у дню далеко не закончилась: более 1400 человек инфицируются в сутки. Суммарное число инфицированных за это время составит более 23000 человек (и это число увеличивается) против примерно 4700 в «нулевом» сценарии. Сравнение динамики вспышки в этом случае и при «нулевом» наборе параметров приведено на рис. 1.

Для проверки влияния тех или иных ограничений на динамику вспышки, наличие каждого из ресурсов по отдельности было увеличено десятикратно. Данные по суммарному числу инфицированных приведены на рис. 2, вариант 1.

Результаты приведенных расчетов показывают, что снятие любого из ресурсных ограничений по отдельности не приводит к кардинальному улучшению ситуации. Только увеличение запаса вакцины снижает число инфицированных в два раза на промежутке в 50 дней. Некоторое улучшение ситуации дает также увеличение числа мест изоляции больных или контактных лиц. Все остальные факторы влияния не оказывают.

На фоне десятикратного увеличения запасов вакцины, снимались ограничения по одному из тех остальных ресурсов, по которым наступал дефицит. В этом случае к наилучшему результату логично приводило отсутствие дефицита пунктов вакцинации, т.е. возможность проводить ее достаточно оперативно. Немного меньший эффект давало увеличение числа мест изоляции больных или контактных лиц (рис. 2, вариант 2).

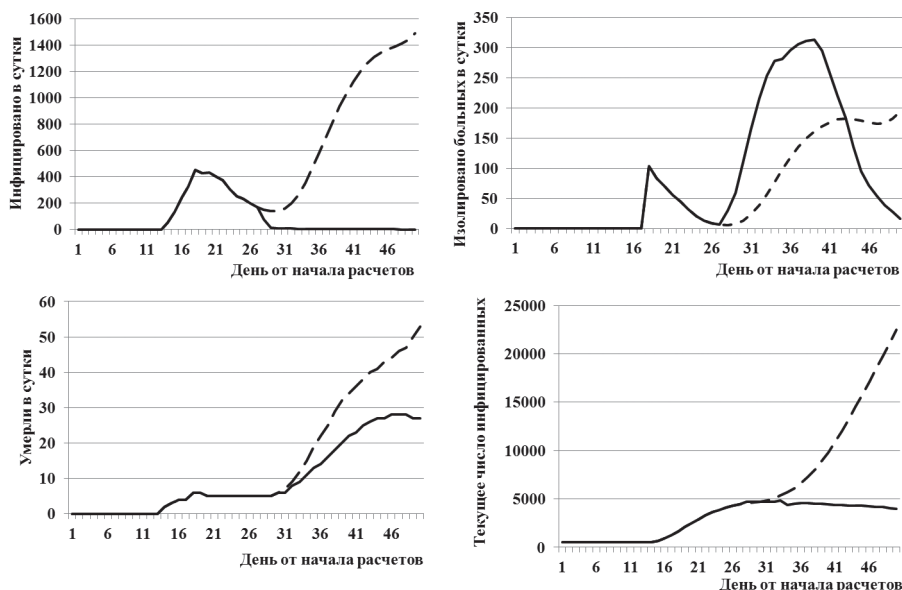


Рис. 1. Сравнение динамики вспышки натуральной оспы при «нулевом» наборе параметров и при условии, что ресурсные ограничения сохраняются при ПЭМ3:

— «нулевой» набор параметров, - - - - - ресурсные ограничения сохраняются при ПЭМ3

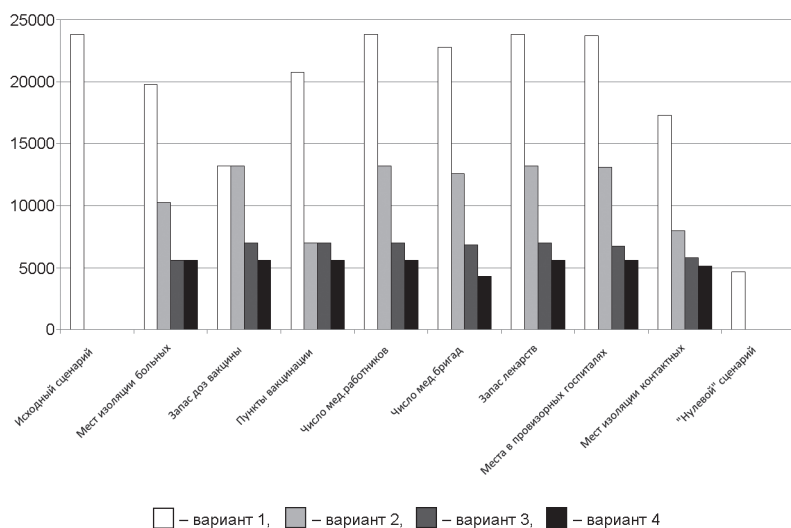


Рис. 2. Влияние ресурсных ограничений на последствия эпидемии натуральной оспы:

«Исходный» сценарий – сценарий, при котором ресурсные ограничения сохраняются при ПЭМЗ. «Нулевой» сценарий – сценарий с набором параметров, принятых по умолчанию. *Вариант 1* – наличие каждого из ресурсов по отдельности увеличено десятикратно по сравнению с «исходным» сценарием. *Вариант 2* – на фоне десятикратного увеличения запасов вакцины сняты ограничения по одному из остальных ресурсов. *Вариант 3* – при отсутствии дефицита пунктов вакцинации и запасов вакцины сняты ограничения по одному из остальных ресурсов. *Вариант 4* – снятие ограничений по одному из остальных ресурсов при отсутствии дефицита мест изоляции больных и осуществлении полномасштабной вакцинации

Сняв дефицит доз вакцины и пунктов вакцинации, опять увеличивали количество других ресурсов по отдельности. В этом случае максимальный эффект дает увеличение числа мест изоляции больных, чуть меньше – контактных (рис. 2, вариант 3).

Вариант 4 на рис. 2 представляет влияние оставшихся ресурсов на результаты моделирования при отсутствии серьезного дефицита вакцинации и мест изоляции больных. Обеспечив достаточное количество медбригад, получаем общее число инфицированных даже меньше, чем в «нулевом» варианте.

Таким образом, расчеты показывают, что только комплекс эффективных мер противодействия способен ликвидировать вспышку в приемлемые сроки и с минимальными потерями.

Следует отметить, что возможность беспрепятственной изоляции больных и контактных лиц (одновременное отсутствие дефицита мест и медбригад для ее осуществления) даже при полном отсутствии вакцинации дает заметно лучший результат, чем вакцинация 80 % населения, если имеются проблемы с изоляцией (4190 инфицированных лиц против 6986). Но, учитывая разницу в материальных затратах на содержание мест изоляции и вакцинацию, именно массовая вакцинация по-прежнему остается оптимальной мерой противодействия эпидемии натуральной оспы.

Все расчеты были проведены на сервере ГНЦ ВБ «Вектор».

В ГНЦ ВБ «Вектор» разрабатывается универсальная модель, описывающая динамику эпидемий (вспышек), вызываемых возбудителями особо опасных и социально значимых инфекций. В модели задается спектр основных мер противодействия, включающих вакцинацию, поиск и изоляцию/наблюдение больных лиц, контактных и лиц, подозрительных на заболевание, профилактический прием лекарственных средств, карантин. При расчетах могут задаваться параметры, определяющие специфичные для города (региона) ресурсы, ограниченность которых может влиять на интенсивность мер противодействия.

Проведенные расчеты с использованием модели эпидемии натуральной оспы позволяют ранжировать ресурсы по степени их «важности» для снижения

потерь от эпидемий: запас вакцины, скорость вакцинации, определяемая числом пунктов вакцинации, число мест изоляции больных, число медбригад для поиска больных и контактных и т.д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Математика и эпидемиология. М.: «Знание»; 1977. 63 с.
2. Бароян О.В., Рвачев Л.А., Иванников Ю.Г. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории СССР. М.: ИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи; 1977. 546 с.
3. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Прогнозирование эпидемий гриппа в условиях СССР. *Вопр. вирусол.* 1978; 2:131–7.
4. Боев Б.В., Макаров В.В. Компьютерное моделирование и прогнозирование эпидемий птичьего гриппа. *Ветеринарная патол.* 2005; 3:49–58.
5. Бачинский А.Г. Математическая модель локальной эпидемии натуральной оспы с учетом мер противодействия и ресурсных ограничений. 30 лет после ликвидации оспы: исследования продолжаются. Кольцово: Информ-Экспресс; 2010. С. 253–80.
6. Серенко А.Ф. Заносные вспышки натуральной оспы. М.: «Медгиз»; 1962. 120 с.
7. Bachinsky A.G., Nizolenko L.Ph. A Universal Model for Predicting Dynamics of the Epidemics Caused by Special Pathogens. *BioMed Res. Int.* 2013; 2013:467078. doi:10.1155/2013/467078.
8. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000 – January 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2001; 76(6):41–8.

References

1. Baroyan O.V., Rvachev L.A. [Mathematics and Epidemiology]. M.: “Znanie”; 1977. 63 p.
2. Baroyan O.V., Rvachev L.A., Ivannikov Yu.G. [Modeling and Forecasting of the Flue Epidemics in the Territory of USSR]. M.; 1977. 546 p.
3. Baroyan O.V., Rvachev L.A. [Prognostication of flue epidemics in the environments of USSR]. *Vopr. Virusol.* 1978; 2:131–7.
4. Boev B.V., Makarov V.V. [Computer modeling and forecasting of avian flu epidemics]. *Veterinar. Patol.* 2005; 3:49–58.
5. Bachinsky A.G. [Computer model of local smallpox epidemics taking into account countermeasures and resource limitations. 30 years after smallpox eradication: investigations continue]. Koltsovo: Inform-Express; 2010. P. 253–80.
6. Serenko A.F. [Imported Onsets of Smallpox]. M.: “Medgiz”; 1962. 120 p.
7. Bachinsky A.G., Nizolenko L.Ph. A Universal Model for Predicting Dynamics of the Epidemics Caused by Special Pathogens. *BioMed Res. Int.* 2013; 2013:467078. doi:10.1155/2013/467078.
8. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000 – January 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2001; 76(6):41–8.

Authors:

Bachinsky A.G., Nizolenko L.F. State Research Centre of Virology and Biotechnology “Vector”. Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: bachin@vector.nsc.ru

Об авторах:

Бачинский А.Г., Низоленко Л.Ф. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл, п. Кольцово. E-mail: bachin@vector.nsc.ru

Поступила 20.01.14.