

А.Г.Бачинский, Л.Ф.Низоленко

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕР ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ НА ПОСЛЕДСТВИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: КОЛЛЕКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

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

Цель данной работы – проиллюстрировать возможности исследования влияния коллективного иммунитета на последствия эпидемий с использованием универсальной модели локальных, то есть развивающихся в замкнутой популяции, эпидемий/высыпек особо опасных и социально значимых инфекций, разработанной в ГНЦ ВБ «Вектор». Результаты моделирования позволяют оценить эффективность предварительной и экстренной иммунизации для ликвидации эпидемии. Показано, что для моделируемых инфекций уровень коллективного иммунитета, формируемый до начала эпидемии, может играть существенную роль в минимизации ее последствий. Влияние массовой вакцинации, реализуемой параллельно с применением других мер противодействия при эпидемиях натуральной оспы и геморрагической лихорадки Крымской-Конго, гораздо менее заметно. Модель доступна по адресу <http://vector-epimod.ru>.

*Ключевые слова:* эпидемия, математическая модель, особо опасные инфекции, коллективный иммунитет.

A.G.Bachinsky, L.F.Nizolenko

### Assessment of the Impact of Response Activities to the Aftermaths of Local Epidemics, Caused by the Agents of Particularly Dangerous Infections: Community Immunity

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

Objective is to demonstrate the advantages of assessment of the community immunity impact on the epidemics aftermaths using universal computerized model of local, developing within the closed population, epidemics/outbreaks of particularly dangerous and socially-significant infections, designed at the premises of SSC VB "Vector". Modeling outcomes allow for evaluation of the efficacy of preliminary and emergency immunization for epidemic control. It is shown that for the modeled infections the level of community immunity, developed before the start of the outbreak, can play a significant role in minimization of implications. Effect of the mass vaccination, performed concurrently with the other response measures, is far less tangible. The model is available at <http://vector-epimod.ru>.

*Key words:* epidemic, mathematical model, particularly dangerous infections, community immunity.

### Материалы и методы

Разработанная в ГНЦ ВБ «Вектор» детерминистическая модель типа SEmInRF описывает развитие вспышек и эпидемий, вызываемых возбудителями особо опасных и социально значимых инфекций. Она названа так по обозначению подклассов, на которые разделяется популяция во время эпидемии. Подробное описание модели и данные о ее верификации опубликованы ранее [1, 2, 6].

Для некоторых инфекций важным фактором, учитываемым в модели, является уровень коллективного иммунитета. Коллективный иммунитет может формироваться в результате перенесенных инфекций, предварительной массовой вакцинации населения и/или вакцинации групп риска уже в ходе эпидемии. Влияние иммунитета на динамику эпидемии реализуется, прежде всего, за счет изменения эффективной скорости трансмиссии  $R_c$ , которая определяется в модели как «среднее число инфицируемых от одного больного». Значение же параметра  $R_0$ , задаваемого пользователем, обозначает число инфицируемых одним неиммунным больным, имеющим тяжелую форму болезни, в полностью чувствительной популяции,

состоящей из неиммунных лиц, при отсутствии мер противодействия. Уменьшение значения  $R_c$  по сравнению с  $R_0$  достигается за счет влияния уровня коллективного иммунитета.

Во-первых, иммунные лица могут быть менее чувствительными к инфекции, во-вторых, у них может быть снижена заразность (инфекционность, заразительность, secondary attack rate), в-третьих, доля тяжелых форм для них может быть ниже, чем для неиммунных. Если долю иммунных лиц в популяции обозначить через  $P$ , то зависимость значения  $R_c$  от этой величины можно выразить следующей формулой:

$$R_c = R_0 \cdot [P \cdot S + (1-P)] \cdot [P \cdot (Q \cdot H + (1-Q) \cdot E) + (1-P) \cdot (q + (1-q) \cdot E)] \quad (1)$$

где выражение в первых квадратных скобках задает среднее по популяции снижение чувствительности к инфекции за счет наличия иммунных;  $S \leq 1$  – коэффициент, задающий долю чувствительности к инфекции иммунных по отношению к чувствительности неиммунных; выражение во вторых квадратных скобках задает снижение напряженности

инфекционного фона, формируемого больными, который также может зависеть от уровня коллективного иммунитета хотя бы из-за разной вероятности проявления тяжелых и легких форм болезни среди иммунных и неиммунных.  $Q$  – доля тяжелых форм среди иммунных,  $q$  – среди неиммунных ( $Q \leq q$ );  $E \leq 1$  – отношение заразности больного легкой формой к заразности больного тяжелой формой болезни;  $H \leq 1$  – отношение заразности иммунных больных тяжелой формой заболевания к заразности больных тяжелой формой, неиммунных (значение заразности для тяжелой формы у не иммунных полагается равным единице). Значения этих параметров для моделируемых инфекций, используемые по умолчанию, приведены в табл. 1. Заметим, что значения параметров получены в основном из весьма неполных и часто не точных данных литературы, поэтому они могут служить лишь предварительными оценками для специалистов.

Таким образом,  $R_c$  снижается по отношению к  $R_0$  с увеличением  $P$  и, при некотором уровне коллективного иммунитета  $R_c$ , может стать меньше единицы, так что эпидемия будет затухать даже без других мер противодействия. Для каждой инфекции можно ввести некоторый показатель  $Re_{50}$  – значение среднего числа инфицированных при отсутствии мер противодействия и уровне коллективного иммунитета равном 50 %. Для натуральной оспы он составляет 2,8, а для чумы – 1,42 (если вообще возможно достичь такого уровня коллективного иммунитета). Этот же показатель может использоваться как оценка эффективности вакцин:

$$VE = (R_0 - Re_{50})/R_0, \quad (2)$$

Можно также дать оценку уровня коллективного иммунитета  $P_1$ , при котором  $R_c = 1$ , т.е. достаточно-

го, чтобы эпидемия не развивалась. Для этого нужно решить относительно  $P$  уравнение (1) при  $R_c = 1$ . Не приводя довольно сложную формулу решения, дадим оценки  $P_1$  для оспы и чумы, которые составляют 65 и 40 % соответственно, при условии корректности приведенных в табл. 1 параметров.

Естественный иммунитет к таким инфекциям, как натуральная оспа, сибирская язва, чума (легочная форма), туляремия, геморрагические лихорадки Эбола, Марбург, Ласса, Крымская-Конго в популяциях, для которых они не являются эндемичными, практически отсутствует. Для многих инфекций отсутствуют и эффективные вакцины, по крайней мере, пригодные для массовой вакцинации, то есть для формирования значимого уровня коллективного иммунитета (геморрагические лихорадки Эбола, Марбург, Ласса [8], легочная форма чумы [9]). Поскольку в модели задано, что сибирская язва (также легочная форма) и туляремия не передаются непосредственно от человека к человеку [10, 11], то массовая вакцинация в ходе эпидемии не имеет смысла, но и для них можно рассмотреть влияние предварительно сформированного коллективного иммунитета на динамику эпидемий. Таким образом, агентами, для которых возможна как предварительная массовая вакцинация, так и массовая вакцинация, реализуемая в ходе эпидемии, остаются натуральная оспа и геморрагическая лихорадка Крымская-Конго (ККГЛ), хотя и для них остаются сомнения в достаточных запасах эффективных вакцин или (при наличии вакцины) сроках их доставки [4, 8].

## Результаты и обсуждение

В табл. 1 приводятся основные параметры модели, принятые по умолчанию, связанные с иммунным статусом чувствительных к инфекциям лиц.

Таблица 1

Некоторые параметры, характеризующие особенности моделируемых болезней

Параметры	Заболевание							
	Оспа	Чума	Туляремия	Сибирская язва	Геморрагические лихорадки			
					ККГЛ	Ласса	Марбург	Эбола
Продолжительность стадий болезни, сут*	15, 6, 20	6, 4, 40	7, 3, 25	4, 2, 14	14, 7, 10	16, 6, 18	16, 8, 28	14, 7, 16
Среднее число инфицируемых от одного больного ( $R_0$ )	8	3	0	0	1	10	10	3
Вакцинальный период, сут	6	нет**	20	10	14	нет	нет	нет
Доля инфекционной активности в финальной стадии	0,8	0,0	1,0	1,0	0,9	0,7	0,7	0,7
Отношение инфекционной активности иммунных к инфекционной активности неиммунных (H)	0,5	0,5	***	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Отношение инфекционной активности малосимптомных (легкая форма) к инфекционной активности больных тяжелой формой (E)	0,2	0,2	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Доля тяжелых форм среди неиммунных (q)	0,7	0,9	0,8	0,8	0,7	0,3	0,8	0,9
Доля тяжелых форм среди иммунных (Q)	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Инфицируемость иммунных по отношению к неиммунным (S)	0,3	0,4	0,02	0,01	0,2	0,2	0,2	0,2

\*Для всех инфекций моделируются три стадии развития болезни.

\*\*Моделируется эпидемия легочной чумы, от которой существующая вакцина не защищает [8], для геморрагических лихорадок Эбола, Марбург, Ласса эффективные вакцины для массовой вакцинации отсутствуют [7].

\*\*\*Для нетрансмиссивных инфекций параметр не имеет смысла.

Расчетное число инфицированных и число умерших для разных уровней коллективного иммунитета при профилактической массовой вакцинации

Возбудитель	Начальный уровень коллективного иммунитета, %					
	0	20	40	60	80	100
Натуральная оспа	$R_e = 4,4$	$R_e = 3,3$	$R_e = 2,4$	$R_e = 1,6$	$R_e = 1,0$	$R_e = 0,5$
	527261, 22838; 3388, 297	156744, 7473; 2422, 216	3000, 542; 1630, 148	1054, 156; 996, 91	585, 58; 578, 69	235, 12; 235, 12
Туляремия	$R_e = 0$	$R_e = 0$	$R_e = 0$	$R_e = 0$	$R_e = 0$	$R_e = 0$
	500, 22; 500, 22	402, 17; 402, 17	304, 13; 304, 13	206, 9; 206, 9	108, 5; 180, 5	10, 0; 10, 0
ККГЛ	$R_e = 0,8$	$R_e = 0,5$	$R_e = 0,4$	$R_e = 0,3$	$R_e = 0,2$	$R_e = 0,05$
	741, 167; 741, 167	582, 131; 582, 131	438, 96; 438, 96	323, 67; 323, 67	203, 34; 203, 34	104, 5; 104, 5

Для оценки влияния уровня коллективного иммунитета на динамику эпидемий спланирован и проведен следующий вычислительный эксперимент. Для натуральной оспы, туляремии и ККГЛ рассчитывается динамика эпидемий при массовом начальном инфицировании и разных уровнях коллективного иммунитета, при наличии или отсутствии ресурсных ограничений. Для натуральной оспы и ККГЛ рассчитывается динамика эпидемии в зависимости от сроков и охвата массовой вакцинацией и при наличии ресурсных ограничений.

В табл. 2 приведены результаты расчетов на сотый день развития эпидемии. Начальное число инфицированных определяется дозой возбудителя соответствующей инфицированию 500 человек для неиммунной популяции. Потенциально инфицируемые лица также распределяются между иммунными и неиммунными пропорционально уровню коллективного иммунитета. Число инфицируемых снижается в классе иммунных в силу их меньшей чувствительности к инфекции (табл. 1). Внешний источник инфекции и массовая вакцинация в ходе эпидемии отсутствуют. Значения всех остальных параметров соответствуют ситуации в Новосибирской области [3, 5].

В первой строке каждой ячейки табл. 2 данные соответствуют наличию ресурсных ограничений, которые не снимаются ни при каких условиях, второй – их отсутствию. По данным таблицы, можно видеть, что по своей чувствительности к уровню коллективного иммунитета каждая инфекция имеет свои особенности. Для туляремии, в отсутствие вторично инфицированных, все ограничивается меньшей смертностью иммунных и изменением численности инфицированных первично, что определяется формулой

$$L=L_0 \cdot (P \cdot S + (1-P)), \tag{3}$$

где  $L_0$  – число первично инфицированных при уровне коллективного иммунитета  $P$ , равного нулю;  $S \leq 1$  – чувствительность иммунных лиц к инфекции, которая для туляремии полагается равной 0,2. При этом в силу ограниченности вспышки ресурсные ограничения не реализуются и потому не играют роли.

Вспышка натуральной оспы оказывается наи-

более чувствительной к повышению уровня коллективного иммунитета. При этом реализуется как снижение численности первично инфицированных и снижение смертности иммунных, так и уменьшение числа вторично инфицируемых, в том числе за счет увеличения доли больных с легкой формой болезни. Уже при 60 % иммунных в популяции вспышка ограничивается настолько, что ресурсные ограничения проявляются незначительно.

Зависимость показателей вспышки ККГЛ носит промежуточный характер по сравнению с натуральной оспой и туляремией. Как и в случае с туляремией, масштабы эпидемии настолько малы, что эффективность мер противодействия не зависит от ресурсных ограничений ни при каких условиях этих сценариев. Оценки  $R_e$  для разных уровней коллективного иммунитета показывают, что при  $R_0 = 1$  и наличии легких форм у неиммунных вспышка ККГЛ должна погаснуть даже при отсутствии других ПЭМ. Заметим, что на величину  $R_e$  оказывает влияние и тот фактор, что доля городского населения в Новосибирской области составляет менее 100 %, а значит снижена скорость трансмиссии по сравнению с городом.

Для исследования влияния массовой вакцинации, проводимой в ходе эпидемии, на динамику эпидемий натуральной оспы и ККГЛ начальный уровень коллективного иммунитета задавался равным 10 %. Для обеих инфекций эффект вакцинации, проводимой в ходе эпидемии, оказывается менее значительным (данные не приводятся). Разница в числе инфицированных при нулевой и стопроцентной вакцинации не превышает 20 %. Связано это, видимо, с ресурсными ограничениями и тем обстоятельством, что в случае вакцинации, реализуемой в ходе эпидемии, при расчетах остается постоянным число инфицированных первично, в то время как при предварительной вакцинации оно снижается из-за меньшей чувствительности к инфекции иммунных.

При оценке эффекта вакцинации групп риска для натуральной оспы изменялась ее интенсивность от 0 до 100 % в сутки, объем массовой вакцинации задавался равным нулю. Эффект также был незначительным.

Приведенные расчеты показывают, что для всех трех моделируемых инфекций (оспа, туляремия,

ККГЛ) уровень коллективного иммунитета, формируемый до начала эпидемии, может играть существенную роль в минимизации ее последствий. Этот эффект реализуется как за счет снижения числа инфицируемых из-за меньшей чувствительности иммунных для всех инфекций, так и из-за пониженной трансмиссивности инфекции в иммунной популяции для натуральной оспы и ККГЛ. Влияние массовой вакцинации, реализуемой параллельно с применением других мер противодействия, при эпидемиях натуральной оспы и ККГЛ гораздо менее заметно даже при уровне охвата в 100 %.

Работа частично поддержана из средств Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации 2009–2014 гг.».

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бачинский А.Г. Математическая модель локальной эпидемии натуральной оспы с учетом мер противодействия и ресурсных ограничений. В кн.: 30 лет после ликвидации оспы: исследования продолжаются. Кольцово: Информ-Экспресс; 2010. С. 253–80.
2. Бачинский А.Г., Низоленко Л.Ф. Универсальная модель локальных эпидемий, вызываемых возбудителями особо опасных инфекций. *Пробл. особо опасных инф.* 2014; 2:44–7.
3. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Новосибирской области в 2012 году» URL: <http://54.rospotrebnadzor.ru/document/> (дата обращения 17.02.14).
4. Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы. ВОЗ, Шестьдесят третья сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения 25.03.2010. Доклад секретариата. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_19-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_19-ru.pdf) (дата обращения 17.02.14).
5. Окончательные итоги Всероссийской переписи населения 2010 года. URL: [http://www.perepis-2010.ru/results\\_of\\_the\\_census/results-inform.php](http://www.perepis-2010.ru/results_of_the_census/results-inform.php) (дата обращения 23.11.12).
6. 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.
7. Falzarano D., Geisbert T.W., Feldmann H. Progress in filovirus vaccine development: evaluating the potential for clinical use. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10:63–77.

8. Keshtkar-Jahromi M., Kuhn J.H., Christova I., Bradfute S.B., Jahrling P.B., Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90:85–92.
9. Kool J.L. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:1166–72.
10. Pechous R.D., McCarthy T.R., Zahrt T.C. Working toward the future: insights into *Francisella tularensis* pathogenesis and vaccine development. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2009; 73:684–711.
11. Thavaselvam D., Vijayaraghavan R. Biological warfare agents. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2010; 2:179–88.

#### References

1. Bachinsky A.G. [Mathematical model of local smallpox epidemic, taking into consideration response measures and resource limitations]. In: [30 Years after Smallpox Eradication: Investigations Continue]. Kol'tsovo: Inform-Express; 2010. P. 253–80.
2. Bachinsky A.G., Nizolenko L.F. [Universal model of local epidemics development, caused by particularly dangerous infection agents]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2014; 2:44–7.
3. [State Report “On the sanitary-epidemiological welfare of the population in the Novosibirsk Region in 2012”]. [cited 17 Feb 2014]. Available from: <http://54.rospotrebnadzor.ru/document/>.
4. [Smallpox eradication: destruction of smallpox virus stocks]. Report by the Secretariat to the 63th World Health Assembly, WHO. 25 Mar 2010 [cited 17 Feb 2014]. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_19-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_19-ru.pdf).
5. [Final Results of the National Population Census, 2010]. [cited 23 Nov 2012]. Available from: [http://www.perepis-2010.ru/results\\_of\\_the\\_census/results-inform.php](http://www.perepis-2010.ru/results_of_the_census/results-inform.php).
6. 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.
7. Falzarano D., Geisbert T.W., Feldmann H. Progress in filovirus vaccine development: evaluating the potential for clinical use. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10:63–77.
8. Keshtkar-Jahromi M., Kuhn J.H., Christova I., Bradfute S.B., Jahrling P.B., Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90:85–92.
9. Kool J.L. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:1166–72.
10. Pechous R.D., McCarthy T.R., Zahrt T.C. Working toward the future: insights into *Francisella tularensis* pathogenesis and vaccine development. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2009; 73:684–711.
11. Thavaselvam D., Vijayaraghavan R. Biological warfare agents. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2010; 2:179–88.

#### Authors:

Bachinsky A.G., Nizolenko L.F. State Research Centre of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: [vector@vector.nsc.ru](mailto:vector@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: [vector@vector.nsc.ru](mailto:vector@vector.nsc.ru)

Поступила 25.03.15.