

А.Г.Бачинский, Л.Ф.Низоленко

## УНИВЕРСАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: МОДЕЛИРОВАНИЕ НОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

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

Целью настоящей работы является иллюстрация того, как, используя интерфейс к разработанной в ГНЦ ВБ «Вектор» универсальной модели локальных эпидемий/вспышек, то есть развивающихся в замкнутой популяции, задать параметры интересующей пользователя инфекции, не включенной в список тех, к которым модель уже адаптирована. В модели задается спектр основных мер противодействия, включающих профилактическую вакцинацию и вакцинацию, проводимую уже в ходе эпидемии, поиск и изоляцию/наблюдение больных, контактных и лиц, подозрительных на заболевание, карантин. Специалистам, работающим с моделью удаленно, предоставлена возможность задавать параметры расчета эпидемий и рассчитывать различные сценарии их развития в зависимости от имеющихся ресурсов, необходимых для реализации мер противодействия. Модель доступна по адресу <http://vector-epimod.ru>.

*Ключевые слова:* эпидемия, математическая модель, меры противодействия, ресурсы.

A.G.Bachinsky, L.F.Nizolenko

### Universal Model of Local Epidemics Caused by the Agents of Particularly Dangerous Infections: Simulation of New Infections

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

The paper illustrates the process of setting up the parameters for simulation of the infection which is of interest to the consumer but is not included in the list of those the model is already adapted to, using the interface of the universal model of local epidemics, developing within a closed population, designed at the SRC VB "Vector". The user presets the specter of major countermeasures, including preventive vaccination and vaccination performed directly in the course of epidemic, detection and isolation/follow up of the patients, contact tracing, screening of the suspected ones, and quarantine. Specialists working with the model in a remote mode are provided with the possibility to set determination parameters for epidemics and predict various scenarios of their development depending upon available resources, necessary for realization of the countermeasures. The model is available at: <http://vector-epimod.ru>.

*Key words:* epidemic, mathematical model, countermeasures, resources.

### Материалы и методы

Разработанная в ГНЦ ВБ «Вектор» и реализованная в виде компьютерной программы универсальная модель эпидемий адаптирована к возбудителям таких особо опасных инфекций, как натуральная оспа, сибирская язва, чума (легочная и бубонная формы), геморрагические лихорадки Эбола, Марбург, Ласса, Крымская-Конго, грипп. Подробное описание модели и данные о ее верификации опубликованы ранее [1, 2, 5].

Модель установлена на сервере ГНЦ ВБ «Вектор», <http://vector-epimod.ru> (доступна также на сайте <http://vector-epimod.ru>) и снабжена Web-интерфейсом.

Пользователь, работающий с моделью, имеет доступ ко всем параметрам. Он может редактировать параметры, характеризующие ту или иную конкретную инфекцию: инфекционность (заразность) больных и чувствительность к инфекции, смертность на разных стадиях, чувствительность к лечению, параметры, задающие сроки и интенсивность реализации мер противодействия, характеристики региона, для которого моделируется эпидемия, в частности, обеспеченность ресурсами. Поскольку выставленная

для общего пользования модель рассчитана на широкого пользователя, в ней реализована опция задания параметров новых инфекций, отсутствующих в списке моделируемых.

### Результаты и обсуждение

Продемонстрируем процедуру задания параметров для новой инфекции на примере гриппа. Эта инфекция, хотя и не входит в список особо опасных, безусловно является социально значимой, а в случае появления новой пандемической разновидности, может привести к инфицированию и даже гибели большого количества людей.

Следует иметь в виду, что предложенные ниже оценки значений большинства параметров носят весьма условный характер. Дело в том, что в доступной литературе фактически отсутствуют точные количественные значения тех или иных показателей. В лучшем случае можно получить интервалы значений, иногда есть только вербальные описания. Поэтому на рисунке приведены значения, которые могут служить лишь основой для специалистов в области патогенеза и эпидемиологии гриппа, чтобы задать более адекватные с их точки зрения показатели.

Вы можете задать значения параметров, определяющих особенности инфекции

Введите название болезни (заменяйте пробелы подчеркиком)

Назовите каждую из трех стадий развития болезни

Стадия 1

Стадия 2

Стадия 3

Максимальная продолжительность каждой из трех стадий развития болезни

Продолжительность периода перехода из стадии в стадию:

Стадия 1 => Стадия 2

Стадия 2 => Стадия 3

Стадия 3 => выздоровление

Среднее число контактных на одного инфицируемого

Число подозрительных на одного выявленного больного в сутки

Продолжительность вакцинального периода

Доля инфекционной активности в финальной стадии, %

Отношение инфекционной активности инфицируемых, к инфекционной активности неинфицируемых, %

Отношение инфекционной активности малосимптомных (легкая форма) к инфекционной активности больных тяжелой формой, %

Доля тяжелых форм среди неинфицируемых, %

Доля тяжелых форм среди инфицируемых, %

Инфицируемость инфицируемых по отношению к неинфицируемым, %

Доля инфицируемых контактных в сутки, %

Смертность неинфицируемых (Стадия 2), %

Смертность инфицируемых (Стадия 2), %

Смертность неинфицируемых (Стадия 3, тяжелая форма), %

Смертность инфицируемых (Стадия 3, тяжелая форма), %

Смертность больных с легкой формой (Стадия 3), %

Снижение смертности у подвергнутых лечению (% от смертности без лечения)

Продолжительность наблюдения контактных

Окно задания параметров для новой инфекции на примере гриппа (примерные значения параметров)

Необходимо сразу дать некоторые пояснения:

1. **Среднее число контактных на одного инфицируемого** зависит от характера заболевания. Если заболевание очень тяжелое с момента появления первых признаков, еще до начала инфекционного периода, если оно легко диагностируется, если инфекционность больного невелика, то число контактных должно быть относительно небольшим. У гриппа, для которого характерны наличие значительной доли малосимптомных случаев, относительно высокая подвижность больных и весьма пренебрежительное отношение к болезни многих окружающих, ожидаемое число контактных на одного реально инфицированного задается достаточно высоким, например, равным пяти.

2. **Продолжительность вакцинального периода** для гриппа принято обычно считать равным 14 сут [3]. Поскольку вакцинация против гриппа, проводится до начала эпидемии, формируя предварительный коллективный иммунитет, при моделировании этот показатель не играет роли. Для гриппа характерно использование профилактических лекарственных средств, что в прямом виде в модели не учитывается. Но поскольку характеристики лиц, обладающих иммунитетом, не слишком отличаются от таковых для лиц, принимающих лекарственные средства в профилактических целях [4, 8, 9], можно попытаться учесть возможность применения профилактических лекарственных средств, описав это как вакцинацию. При этом продолжительность вакцинального периода задается равной единице (действие наступает почти сразу после применения), а параметры, определяющие интенсивность вакцинации (запас вакцины, число пунктов вакцинации, число лиц, вакцинируемых на одном пункте), задаются большими (увеличены десятикратно), чтобы по ним не наступало ресурсных ограничений.

3. Параметр **«Доля инфекционной активности в финальной стадии»** задает распределение инфекционной активности между второй и третьей стадиями. В данном случае предполагается, что в финальной стадии уже стала ясна нозология заболевания,

получены рекомендации врача и принимаются меры семейной изоляции больных.

Для задания параметров новой инфекции в пункте «1. Выбор инфекции» главного окна следует выбрать «Новая инфекция». В открывшемся окне выбирается строка: «Параметры, задающие особенности инфекции».

Во вновь открывшемся окне задаются параметры, характерные для сезонных эпидемий гриппа. Задание параметров в других окнах не отличается от такового при их редактировании для возбудителей, попавших в круг моделируемых. Поскольку грипп не относится к числу особо опасных инфекций, ограничения по квалифицированному медперсоналу должны быть резко снижены (например, соответствующие ресурсы увеличены десятикратно).

После задания всех параметров можно приступить к расчетам, включая расчет стандартных сценариев для конкретного региона и продолжение расчетов с произвольного дня при изменившейся ситуации (см. «Руководство пользователя» на сайте).

В качестве примера приведем расчеты стандартных сценариев эпидемии сезонного и пандемического гриппа для Новосибирской области (таблица).

1. Оптимистический – контроль ресурсов отключен, меры противодействия реализуются в полном объеме в минимальные сроки (ПЭМ 1 с 20-го дня, последующие – с отставанием на 5 сут, вакцинация (профилактическое лечение) – с 25-го дня, 30 % карантин – с 30-го).

2. Умеренно-оптимистический – включен контроль ресурсов, меры противодействия задаются к реализации в те же сроки.

3. Реальный – включен контроль ресурсов, все меры противодействия задаются к реализации с запаздыванием на 5 дней по сравнению с предыдущим сценарием.

4. Пессимистический – ограничения интенсивности мер противодействия из-за серьезного дефицита ресурсов (все ресурсы, доступные в предыдущем сценарии уменьшаются на 40 %) при еще большем запаздывании в сроках реализации ПЭМ (на 5 дней

Результаты расчета четырех «типичных сценариев» сезонной эпидемии гриппа в Новосибирской области

Вариант гриппа	Показатель эпидемии	Сценарии			
		Оптимистический	Умеренно оптимистический	Реальный	Пессимистический
Сезонный	Число инфицированных	94064 (3.5%) <sup>(1)</sup>	116012 (4.4%) <sup>(1)</sup>	192757 (7.2%) <sup>(1)</sup>	322656 (12.1%) <sup>(1)</sup>
	Число умерших	278	346	579	972
Пандемический	Число инфицированных	1267643 (47.6%) <sup>(1)</sup>	1347144 (50.5%) <sup>(1)</sup>	1680208 (63%) <sup>(1)</sup>	2089203 (78.4%) <sup>(1)</sup>
	Число умерших	15887	17021	21934	29175

Примечание. <sup>(1)</sup> – от численности населения.

по сравнению с предыдущим сценарием).

При расчетах уровень «массовой вакцинации» (т.е. лекарственной профилактики) принимается равным 30 % и реализуется в течение 20 дней. Реализуется также профилактика контактных из расчета 10 % в сутки, что дает примерно 50 % получивших профилактический прием препаратов. Ресурсами этот параметр не ограничивается.

Пандемический вариант при расчетах отличается от сезонного сниженным уровнем коллективного иммунитета (с 20 до 5 %), повышенной скоростью трансмиссии ( $R_0$  1.5 → 2.5) и повышенной смертностью (в 5 раз) [6, 7, 10].

Для гриппа фактически отсутствуют ресурсные ограничения интенсивности мер противодействия (возможно, за исключением вакцины).

В данной статье предложена схема задания параметров на примере моделирования эпидемии «нового возбудителя» – сезонного гриппа, а приведенные на рисунке значения параметров, как и все значения параметров, используемые по умолчанию, могут служить лишь приблизительными оценками и корректироваться пользователями-экспертами. Изменяя их значения, можно рассчитывать различные сценарии развития эпидемий, например, зависимость результатов эпидемий от тех или иных ресурсных ограничений, сроков и интенсивности реализации мер противодействия.

Сравнительные расчеты эпидемий условных «сезонного» и «пандемического» вариантов гриппа показывают, что даже при относительно небольшом увеличении скорости трансмиссии ( $R_0$  1.5 → 2.5) пандемический вариант оказывается способен поражать почти половину населения, даже в отсутствие ресурсных ограничений, потери от эпидемии сильно зависят от скорости реакции общества на эпидемию.

При подготовке данной публикации не ставилась задача адаптации модели к гриппу. Задача состояла в демонстрации возможностей настройки модели к некоторому агенту. Грипп здесь используется только для примера. Квалифицированный пользователь, не имеющий опыта моделирования, руководствуясь приведенной процедурой, сможет настроить модель самостоятельно, используя имеющиеся в его распоряжении данные, в том числе и для гриппа.

Работа частично поддержана из средств ФЦП «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. 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. Вакцины против гриппа. Противопоказания. Особенности формирования иммунитета. Центр иммунологии и аллергологии ООО «Калери». [http://www.allergodoctor.ru/Gripp\\_overview.html](http://www.allergodoctor.ru/Gripp_overview.html) (дата обращения 30.10.2013 г.)
4. Грипп. Информационный бюллетень ВОЗ № 211; 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html> (дата обращения 30.10.2013 г.)
5. Bachinsky A.G., Nizolenko L.Ph. A Universal Model for Predicting Dynamics of the Epidemics Caused by Special Pathogens. *BioMed Res. Int.* 2013; vol. 2013, Article ID 467078, 7 pages. doi:10.1155/2013/467078.
6. Cheng K.F., Leung P.C. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? *Int. J. Infect. Dis.* 2007; 11:360–64.
7. Chowell G., Ammon C.E., Hengartner N.W., Hyman J.M. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J. Theor. Biol.* 2006; 241:193–204.
8. Longini I.M.Jr., Halloran M.E., Nizam A., Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(7):623–33.
9. Regoes R.R., Bonhoeffer S. Emergence of Drug-Resistant Influenza Virus: Population Dynamical Considerations. *Science.* 2006; 312(21):389–91.
10. Viboud C., Tam T., Fleming D., Handel A., Miller M.A., Simonsen L. Transmissibility and mortality impact of epidemic and pandemic influenza, with emphasis on the unusually deadly 1951 epidemic. *Vaccine.* 2006; 24:6701–7.

## References

1. Bachinsky A.G. [Mathematical model of smallpox local epidemic taking into account countermeasures and resource limitation. 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. [Flu vaccines. Contraindications. Peculiarities of immunity development]. Center of Immunology and Allergy ООО «Kaleri» (cited 30.10.2013). Available from: [http://www.allergodoctor.ru/Gripp\\_overview.html](http://www.allergodoctor.ru/Gripp_overview.html)
4. Flu. WHO Information Bulletin No 211; 2009 (cited 30.10. 2013). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html>
5. Bachinsky A.G., Nizolenko L.Ph. A Universal Model for Predicting Dynamics of the Epidemics Caused by Special Pathogens. *BioMed Res. Int.* 2013; vol. 2013, Article ID 467078, 7 pages. doi:10.1155/2013/467078.
6. Cheng K.F., Leung P.C. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? *Int. J. Infect. Dis.* 2007; 11:360–64.
7. Chowell G., Ammon C.E., Hengartner N.W., Hyman J.M. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J. Theor. Biol.* 2006; 241:193–204.
8. Longini I.M.Jr., Halloran M.E., Nizam A., Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(7):623–33.
9. Regoes R.R., Bonhoeffer S. Emergence of Drug-Resistant Influenza Virus: Population Dynamical Considerations. *Science.* 2006; 312(21):389–91.
10. Viboud C., Tam T., Fleming D., Handel A., Miller M.A., Simonsen L. Transmissibility and mortality impact of epidemic and pandemic influenza, with emphasis on the unusually deadly 1951 epidemic. *Vaccine.* 2006; 24:6701–7.

## 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

## 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

Поступила 10.06.14.