

В.Н. Новосельцев, А.И. Михальский,
Ж.А. Новосельцева, Джим Кэри, Томас Скотт

СТАРЕНИЕ ПЕРЕНОСЧИКОВ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Введение

Инфекционные болезни (такие как малярия, лихорадка Западного Нила или лихорадка Денге) в начале XXI века остаются одной из главных причин смерти людей в мире. В развитых странах Севера уже к концу XX века в результате доступности средств гигиены, лекарств и вакцин эпидемии инфекционных заболеваний (чума, тиф, туберкулез) практически прекратились, так что на первое место по смертности вышли сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В то же время в развивающихся странах Юга (Африки, Азии и Латинской Америки) высокая смертность от эпидемических заболеваний сохраняется. Это обстоятельство объясняет как первое место по смертности от инфекционных эпидемических заболеваний, которое они занимают в современном мире, так и существующий в настоящее время огромный интерес к таким заболеваниям и контролю их распространения. Особый интерес наблюдается к управлению противоэпидемическими мероприятиями.

В современной эпидемиологии уже в 1950–60 гг. прошлого века произошел переход от классического описательного подхода к математическому анализу инфекционных болезней и их моделированию. Сегодня математические модели широко используются для оценки распространенности заболеваний, их прогноза, анализа развития эпидемий и управления ими [1]. Применение методов математического моделирования для анализа инфекционных заболеваний позволяет учитывать как специфические особенности, присущие патогену, так и способы его распространения. Биологически обоснованные модели различных эпидемических заболеваний непосредственно используются в ходе программ вмешательства человека в развитие эпидемий, управления ими и при определении оптимальных методов использования различных лекарственных средств [2–5].

Базовая скорость репродукции инфекции

Многие инфекционные заболевания распространяются переносчиками – комарами, крысами и т.д. В эпидемиологии переносчик обозначается словом «вектор». В этом случае возбудитель болезни не передается от человека к человеку – необходимо «промежуточное звено», роль которого и играет вектор-переносчик. Например, малярия и лихорадка Денге распространяются переносчиком – москитом *Aedes aegypti*. Для производства потомства самке вектора-москита необходима кровь, поэтому после вылупления она вылетает на поиск теплокровных животных и человека. Укусив заразного человека, самка через несколько дней сама становится заразной и, продолжая контактировать с людьми (кусать их), передает заболевание им. На рис. 1 представлена модель, схематически отражающая все этапы этого процесса. Такой рисунок, впервые представленный в работе [6], позволяет строить различные модели развития эпидемий, в том числе с учетом гетерогенности популяций переносчиков и человека, изменчивости окружающей среды и старения переносчиков.

При анализе распространения заболевания существенной величиной является доля заболевших в популяции людей. Она зависит от величины R_0 – базовой скорости репродукции инфекции, которая определяется как ожидаемое количество людей, оказавшихся инфицированными в результате введения одного инфицированного человека в неинфицированную популяцию, и может быть представлена как коэффициент усиления по контуру на рис. 1. Величина R_0 рассчитывается на одно поколение переносчиков, и ее снижение ниже единичного уровня приводит к прекращению эпидемии. Значения $R_0 > 1$ соответствуют развитию, а $R_0 = 1$ – существованию эпидемии.

Величина R_0 – базовая скорость репродукции инфекции. При контакте москита с хозяином после укуса возможна передача инфекции. Базовая скорость репродукции инфекции определяется выражением $R_0 = bcC/\rho$, где b и c – инфективности (вероятности передачи инфекции от человека комару и от комара человеку при их контакте соответственно), а ρ – темп выздоровления зараженного человека. Здесь C – векториальная емкость, т.е. число инфицирующих контактов человека и всех переносчиков, которые были инфицированы в результате контактов с одним человеком за один день.

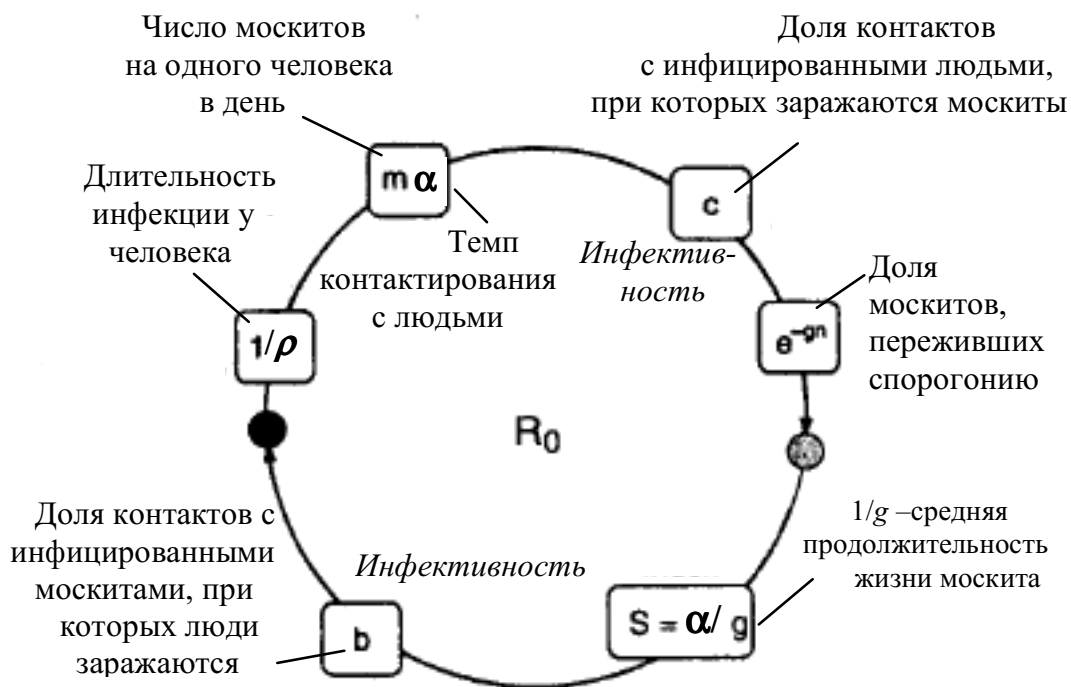


Рис. 1. Модель цикла эпидемии

Векториальная емкость в стабильных популяциях переносчиков

Если m – количество переносчиков, приходящихся на одного человека, α – темп контактирования москитов с хозяевами, g – не зависящий от возраста темп смертности переносчиков, n – количество дней, необходимое переносчику, чтобы после попадания в его организм патогена стать заразным, то векториальная емкость определяется формулой [1]

$$C = m\alpha^2 \frac{1}{g} \exp[-gn]. \quad (1)$$

При выводе этой формулы для векториальной емкости переносчика предполагается, что в популяции переносчиков старение отсутствует, а сами переносчики начинают кусать человека сразу после вылупления.

Подход, при котором для популяции переносчиков было характерно вымирание по экспоненциальному закону, был подвергнут критике в 2007 г. В этом году появилась основополагающая статья

[7], в которой было впервые предложено исследовать характеристики старения moskitov и моделировать развитие эпидемии с учетом старения вектора-переносчика. Следуя этой работе, рассмотрим среднее число потенциально инфицирующих контактов, которые moskit произведет до конца своей жизни при условии, что впервые он контактирует с хозяином в возрасте x

$$C_x = m\alpha^2 S(x+n|x)e_{x+n}, \quad (2)$$

где m – отношение количества переносчиков к количеству людей, α – число контактов в день, n – длительность инкубационного периода у переносчиков, $S(x+n|x)$ – вероятность дожития до возраста $x+n$ при условии, что переносчик жив в момент x , e_{x+n} – математическое ожидание оставшегося времени жизни в возрасте $x+n$. Векториальная емкость популяции, в которой Ω_x означает фракцию moskitov, впервые контактировавших с инфицированным хозяином в возрасте x , определяется выражением

$$C = \sum_{x=\sigma}^{\omega} C_x \Omega_x, \quad (3)$$

где σ и ω обозначают минимальный возраст начала контактирования и максимальную продолжительность жизни соответственно.

Роль возрастной структуры в формировании векториальной емкости можно исследовать демографическими методами. В математической демографии широко используется термин «стабильная популяция», означающий популяцию, в которой рождаемость, смертность и возрастная структура не зависят от времени [8]. Распределение по возрастам в такой популяции определяется формулой

$$q(x) = \frac{S(x)e^{-rx}}{\int_0^{\infty} S(t)e^{-rt} dt}, \quad (4)$$

где r – показатель роста популяции, определяемый через функцию рождаемости $f(x)$ и функцию дожития $S(x)$ как решение уравнения Лотки

$$\int_0^{\infty} e^{-rx} S(x) f(x) dx = 1. \quad (5)$$

Взаимоотношение между векториальной емкостью и возрастной структурой популяции легко получить в искусственной ситуации, когда первый укус инфицированного хозяина всеми москитами совершается в одном и том же возрасте. В таком случае распределение возрастов первого укуса инфицированного хозяина точно соответствует распределению возрастов в популяции. Тогда векториальная емкость стабильной популяции равна

$$\begin{aligned} C &= \int_{\sigma}^{\infty} C_x q(x) dx = \\ &= \frac{m\alpha^2}{\int_0^{\infty} S(t) e^{-rt} dt} \int_{\sigma}^{\infty} S(x) S(x+n|x) e^{-rx} \int_{x+n}^{\infty} S(t|x+n) dt dx = \quad (6) \\ &= \frac{m\alpha^2}{\int_0^{\infty} S(t) e^{-rt} dt} \int_{\sigma}^{\infty} e^{-rx} \int_{x+n}^{\infty} S(t) dt dx. \end{aligned}$$

Для популяции в отсутствие старения $S(t) = e^{-gt}$, так что отсюда следует

$$C = \frac{m\alpha^2}{g} \frac{\int_{\sigma}^{\infty} e^{-rx} e^{-g(x+n)} dx}{\int_0^{\infty} e^{-(r+g)x} dx} = \frac{m\alpha^2}{g} e^{-gn-(r+g)\sigma}. \quad (7)$$

В этом случае векториальная емкость уменьшается с ростом показателя роста популяции r . Это вполне естественно, поскольку чем больше величина r в стабильной популяции, тем в большей мере в ней преобладают молодые возраста. Рис. 2 представляет зависимость векториальной емкости в двух стареющих популяциях в функции r . На этом же рисунке показано, как изменяется векториальная емкость в нестареющей популяции. Видно, что обе кривые $C(r)$ в стареющих популяциях имеют максимумы, которые ранее в

литературе не были отмечены. Их присутствие можно объяснить тем, что в численно уменьшающейся популяции ($r < 0$) доля инфицированных mosкитов уменьшается, тогда как в увеличивающейся популяции ($r > 0$) все большая часть mosкитов оказывается моложе 3 дней, когда они еще не способны кусать хозяев. Этот вопрос будет подробно обсуждаться позже (см. далее рис. 3).

Подчеркнем, что Styer et al. впервые привлекли для описания возрастного распределения в популяции mosкитов большой экспериментальный материал, который позволил им определить величину векториальной емкости. При этом дополнительно была выяснена и величина показателя роста этой популяции $r=0.152$ (в тексте их статьи, впрочем, не приведенная).

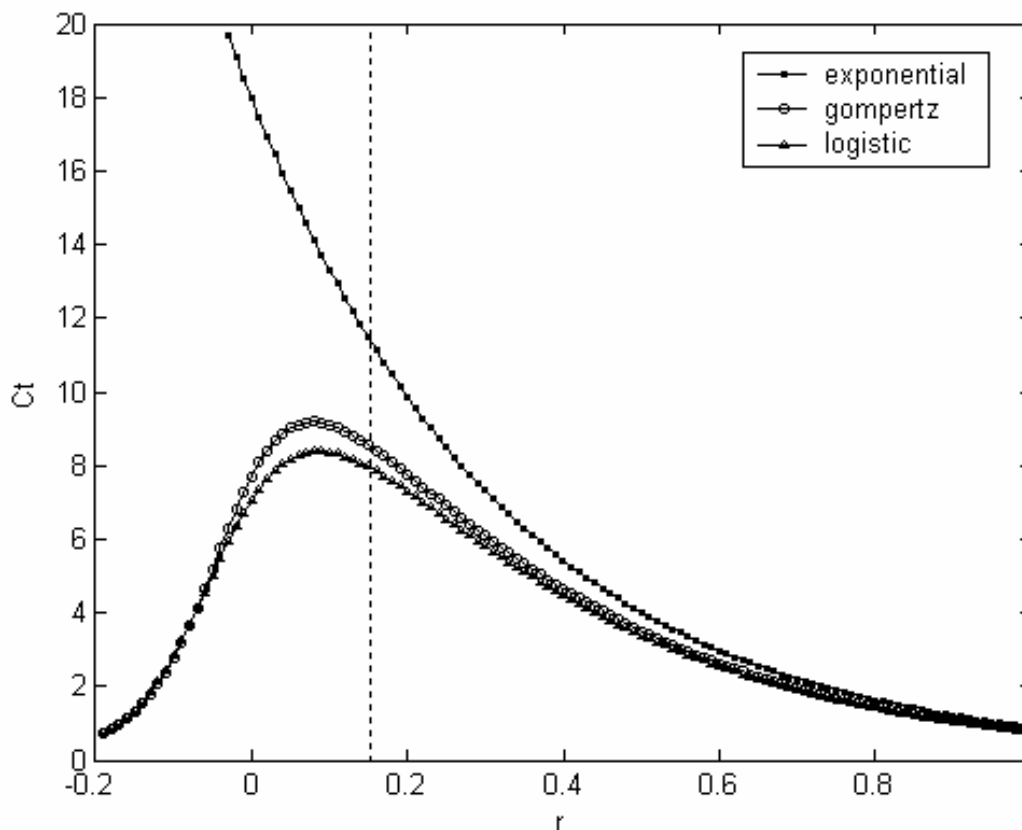


Рис. 2. Векториальная емкость в стабильных популяциях

Емкость вычислена для различных значений показателя роста популяции r в трех моделях смертности: экспоненциальной (нестареющая популяция), гомпертцевской и логистической (стареющая популяция). В стареющих популяциях наблюдается максимум векториальной емкости. На рисунке $m = 1.5$, $\alpha = 0.75$, $g = 1/32$, $n = 10$, $\sigma = 3$.

На рис. 2 использованы законы смертности, представленные в [7]. Модель Гомпертца задает отношение между смертностью и возрастом в виде

$$g(x) = ae^{bx}, \quad (8)$$

а логистическая модель – в виде

$$g(x) = \frac{ae^{bx}}{1 + \frac{as}{b}(e^{bx} - 1)}. \quad (9)$$

Отметим, что модель Гомпертца переходит в логистическую модель, если популяция москитов гетерогенна с дисперсией гетерогенности s [9]. При построении графиков использовались значения параметров моделей смертности, опубликованные в [7] и представленные в табл. 1.

Таблица 1

Параметры моделей смертности, использованные в работе [7]

| | a | b | |
|------------------|----------|----------|-------|
| Экспоненциальная | 0,0313 | --- | --- |
| Гомпертцевская | 0,00662 | 0,06234 | --- |
| Логистическая | 0,00182 | 0,1416 | 1,073 |

Значения векториальной емкости в стабильной популяции, вычисленные для нестареющей и стареющих популяций при некоторых значениях параметра скорости роста r приведены в табл. 2. Использовались следующие значения r : $r=0$ (стационарная популяция); $r^*=0.152$ (как в работе [7]), и значения r^{**} , соответствующие максимальной величине векториальной емкости в каждой из моделей.

Таблица 2

Значения векториальной емкости с учетом и без учета старения

| Модели | Векториальная емкость | | |
|------------------|-----------------------|----------|----------|
| | стационарная | r^* | r^{**} |
| Экспоненциальная | 18 | 11.04.09 | 19.07.09 |
| Гомпертцевская | 07.07.09 | 08.05.09 | 09.02.09 |
| Логистическая | 07.01.09 | 07.09.09 | 08.04.09 |

Графики возрастных распределений в стабильных популяциях для гомпертцевской модели смертности при различных значениях величины r приведены на рис. 3.

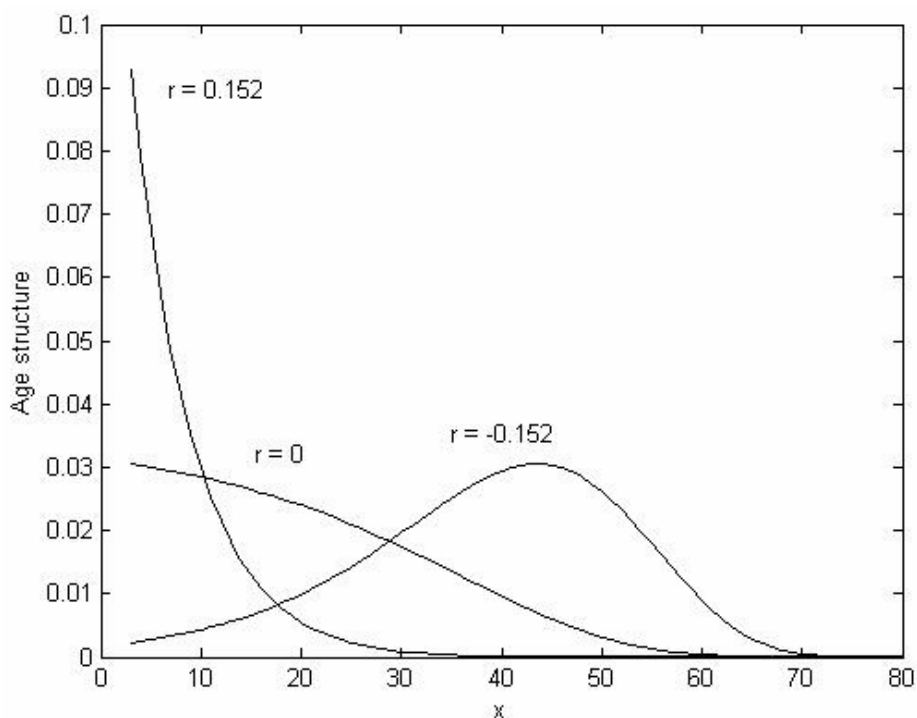


Рис 3. Распределение возрастов в стабильной популяции для различных показателей роста r

При отклонении популяции от стационарной точки ($r=0$) как в сторону увеличения ($r=0.152$), так и в сторону уменьшения ($r=-0.152$) в возрастных распределениях возникают существенные сдвиги.

Распределение переносчиков по возрастам в популяции существенным образом зависит от показателя роста r . Из рисунка видно, что в растущей стабильной популяции ($r > 0$) молодые возраста преобладают над старшими, тогда как в численно уменьшающейся стабильной популяции ($r < 0$) старые возраста представлены в большей пропорции. Это объясняет немонотонный характер зависимости векториальной емкости от r , что ранее было отмечено на рис. 2. На этом рисунке максимальная величина векториальной емкости в присутствии старения достигается при некотором значении показателя роста, который определяется выбранной моделью смертности. При небольших значениях r векториальная емкость оказывается небольшой из-за малой ожидаемой продолжительности жизни. При больших r популяция становится «слишком молодой» для того, чтобы

сохранить большое количество потенциально инфицирующих контактов, и векториальная емкость уменьшается.

Таким образом, для наиболее распространенных моделей кривой дожития векториальная емкость C как функция показателя скорости роста популяции r имеет максимум. Его значение существенно меньше величины C , которая получается при тех же параметрах, но без учета старения.

Подход с позиций истории жизни

Предположение о том, что москиты в различных возрастных группах входят в контакт с инфицированным хозяином и кусают его одновременно, довольно искусственно. Тем не менее оно было исследовано выше на достаточно интересном примере. Другой возможный путь анализа векториальной емкости состоит в рассмотрении индивидуальной истории жизни москита.

Пусть $\alpha(x)$ означает интенсивность контактирования хозяев с москитами возраста x , где X означает распространенность (prevalence) инфицированных хозяев, а c – вероятность переноса инфекции от хозяина к москиту при укусе. Пусть далее $f(x)dx$ – вероятность того, что москит будет впервые заражен от хозяина на малом интервале времени $[x, x + dx]$. Она представляет собой произведение вероятности дожить до возраста x , вероятности не быть зараженным до этого возраста и вероятности быть инфицированным на этом интервале времени

$$\begin{aligned} f(x)dx &= \alpha(x)cXe^{-cX\int_0^x \alpha(\tau)d\tau} e^{-\int_0^x g(u)du} dx, \\ &= \alpha(x)cXS_\alpha(x)S(x)dx \end{aligned} \quad (10)$$

где $g(x)$ – зависящая от возраста смертность москитов, $S_\alpha(x)$ и $S(x)$ – вероятность не быть инфицированным до возраста x и функция дожития соответственно. Москиты, которые пережили инкубационный период длительности n , продолжают кусать хозяев с интенсивностью $\alpha(x)$ и

передавать инфекцию с вероятностью b . Среднее число хозяев, инфицированных этими москитами до конца их жизни, равно

$$\begin{aligned}\Psi(x)dx &= f(x)S(x+n|x)\left(\int_{x+n}^{\infty} b\alpha(\tau)S(\tau|x+n)d\tau\right)dx \\ &= \alpha(x)cbXS_{\alpha}(x)\left(\int_{x+n}^{\infty} \alpha(\tau)S(\tau)d\tau\right)dx.\end{aligned}\quad (11)$$

Интеграл от последнего выражения по всем возможным возрастам контактирования, начиная от σ , дает выражение для жизненного трансмиссионного потенциала (*lifetime transmission potential*) – среднего числа людей, инфицированных каким-либо одним москитом на протяжении его жизни

$$\beta = \int_{\sigma}^{\infty} \Psi(x)dx = cbX \int_{\sigma}^{\infty} \alpha(x)S_{\alpha}(x)\left(\int_{x+n}^{\infty} \alpha(\tau)S(\tau)d\tau\right)dx.\quad (12)$$

Эта формула представляет собой жизненный трансмиссионный потенциал как в случае стареющих москитов, так и в случае изменения темпа контактирования с возрастом. Более компактные выражения соответствуют различным специфическим случаям. Например, при постоянном темпе контактирования получаем

$$\begin{aligned}\beta &= \alpha^2 cbX \int_{\sigma}^{\infty} e^{-cX\alpha(x-\sigma)}\left(\int_{x+n}^{\infty} S(\tau)d\tau\right)dx \\ &= \alpha^2 cbX \int_{\sigma}^{\infty} e^{-cX\alpha(x-\sigma)}S(x+n)e_{x+n}dx.\end{aligned}\quad (13)$$

Если, кроме того, старение отсутствует, то

$$\begin{aligned}\beta &= \alpha^2 cbX \int_{\sigma}^{\infty} e^{-cX\alpha(x-\sigma)-g(x+n)}\frac{1}{g}dx = \\ &= \frac{\alpha^2 cbX}{g(g+cX\alpha)}e^{-g(n+\sigma)}.\end{aligned}\quad (14)$$

При $\sigma = 0$ это последнее выражение переходит в формулу, которая эквивалентна приведенной в работе [10].

Энтомологический темп инокуляции

Для оценки распространенности заболеваний важную роль играет так называемый «энтомологический темп инокуляции» EIR (грубо говоря, темп процесса накопления инфицирующей силы переносчиков – т.е. среднее число инфицирующих контактов у хозяина за день [10]). Для его вычисления можно использовать формулу жизненного трансмиссионного потенциала.

Обозначим через ε постоянный темп появления на свет москитов, приходящихся на одного хозяина, в день. Тогда число москитов, приходящихся на одного хозяина, равно $m = \varepsilon \times e_0$, и можно написать

$$EIR = \varepsilon \beta = \frac{m}{e_0} \beta = mcbX \int_{\sigma}^{\infty} \alpha(x) S_{\alpha}(x) \left(\frac{\int_{\sigma}^{\infty} \alpha(\tau) S(\tau) d\tau}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} \right) dx. \quad (15)$$

При написании этого выражения было использовано уравнение (12). Тогда для постоянного темпа контактирования получим

$$EIR = mcb\alpha^2 X \int_{\sigma}^{\infty} e^{-cX\alpha(x-\sigma)} \left(\frac{\int_{\sigma}^{\infty} S(\tau) d\tau}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} \right) dx. \quad (16)$$

При отсутствии старения выражение для EIR упрощается:

$$EIR = \frac{m\alpha^2 cbX}{g + cX\alpha} e^{-g(n+\sigma)}. \quad (17)$$

При $\sigma = 0$ снова получается формула, эквивалентная рассмотренной в [10].

Векториальная емкость C в когорте по рождению (birth cohort) связана с EIR соотношением

$$C = \frac{1}{bc} \frac{d}{dX} EIR \Big|_{X=0}. \quad (18)$$

На основании (15) можно получить векториальную емкость для стареющей популяции в виде

$$C = m \int_{\sigma}^{\infty} \alpha(x) \left(\frac{\int_0^{\infty} \alpha(\tau) S(\tau) d\tau}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} \right) \frac{d}{dX} (XS_{\alpha}(x)) \Big|_{X=0} dx =$$

$$= m \int_{\sigma}^{\infty} \alpha(x) \left(\frac{\int_0^{\infty} \alpha(\tau) S(\tau) d\tau}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} \right) dx. \quad (19)$$

Для постоянной скорости контактирования

$$C = \frac{m\alpha^2}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} \int_{\sigma}^{\infty} \left(\int_{x+n}^{\infty} S(\tau) d\tau \right) dx. \quad (20)$$

Это выражение эквивалентно формуле общей векториальной емкости (total vectorial capacity) в стационарной популяции, которая получается из (6) при показателе темпа роста $r=0$.

Если, кроме того, старение отсутствует, то векториальная емкость равняется

$$C = m\alpha^2 \int_{\sigma}^{\infty} e^{-g(x+n)} dx = \frac{m\alpha^2}{g} e^{-g(\sigma+n)}. \quad (21)$$

Вышеприведенные выражения для EIR и C впервые были даны в [10] для случая нестареющей популяции. В настоящей работе они были распространены на случай стареющей популяции.

Заключение

Математическое моделирование малярии как одного из важнейших заболеваний, распространяемых переносчиками, началось в начале XX в. работами Р. Росса [11] и было продолжено МакДональдом [12]. В настоящее время известны многие десятки моделей, в которых исследуются процессы циркуляции паразитов между человеком и

москитами *Anopheles*, анализируются количественные показатели эпидемических заболеваний и изучаются процессы распространения малярии [13]. Модели дают компактное и точное описание сложных нелинейных феноменов и открывают перспективы в изучении того, как процесс заражения и заболевания индивидуума сказывается на процессах распространения эпидемии малярии в популяции.

Предположение о том, что переносчики заболеваний – москиты не стареют, было высказано еще 1950-е годы в работе МакДональда [12], который считал, что хищничество и болезни не позволяют им дожить до старости. Только в 2007 г., когда появилась работа [7], стало ясно, что все предыдущие модели, вообще говоря, оказались устаревшими. В настоящей работе развиваются результаты статьи [7].

В целом в настоящей статье удалось показать, что возраст является важным фактором, влияющим на способность переносчика переносить патоген. В частности, в ней были получены числовые характеристики стареющей популяции переносчиков – выражения для базовой скорости репродукции инфекции, векториальной емкости и энтомологического темпа инокуляции – основных количественных параметров, описывающих распространение инфекции (см. табл. 3).

Таблица 3

Значения параметров, описывающих развитие эпидемий (стационарная популяция)

| | В отсутствие старения | При учете старения |
|---------------------------------------|---|--|
| Базовая скорость репродукции инфекции | $R_0 = bcC/\rho$ | $R_0 = bcC/\rho$ |
| Векториальная емкость | $C = m\alpha^2 \frac{1}{g} e^{-gn}$ | $C = \frac{m\alpha^2}{\int_0^\infty S(\tau) d\tau} \int_\sigma^\infty \left(\int_{x+n}^\infty S(\tau) d\tau \right) dx$ |
| Энтомологический темп инокуляции | $EIR = \frac{m\alpha^2 cbX}{g + cX\alpha} e^{-g(n+\sigma)}$ | $EIR = mcb\alpha^2 X \int_\sigma^\infty e^{-cX\alpha(x-\sigma)} \left(\frac{\int_{x+n}^\infty S(\tau) d\tau}{\int_0^\infty S(\tau) d\tau} \right) dx$ |

Эти результаты могут оказаться критически важными, особенно в тех случаях, когда обсуждаются вопросы изменения климата Земли. Тогда возникновение эпидемий начинает по-новому зависеть от сезонной динамики, специфики демографических факторов и особенностей поведения самок взрослых переносчиков, что особенно важно при анализе спорадических эпидемических вспышек.

Список литературы

1. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека, Динамика и контроль. М.: Мир; Научный Мир – 2004.
2. Habbema J.D.F., Alley E.S., Plaisier A.P., Van Oortmarssen G., Remme J.H.F. 1992. Epidemiological modelling for onchocerciasis control. *Parasitol. Today* 8:99–103.
3. Poolman E.M., Galvani A.P. 2006. Modeling targeted ivermectin treatment for controlling river blindness. *Am. Journ. Tropical Med. Hyg.* 75:921–927.
4. Michael E., Malecia-Lazaro M.N., Maegga B.T.A., Fischer P., Kazura J.W. 2006. Mathematical models and lymphatic filariasis control: monitoring and evaluating interventions. *Trends in Parasitol.* 22:529-535.
5. Michael E., Malecia-Lazaro M.N., Simonsen P.E., Pedersen E.M., Barker G., Kumar A., Kazura J.W. 2004. Mathematical modeling and the control of lymphatic filariasis. *Lancet Infect. Dis.* 4:223-234.
6. Smith D.L., McKenzie F.E., Snow R.W., Hay S.I. 2007. Revisiting the basic reproductive number for malaria and its implications for malaria control. *PLoS Biol* 5:e42.
7. Styer L.M., Carey J.R., Wang J.-L., Scott T.W. Mosquitoes do senesce: departure from the paradigm of constant mortality // *Am. Journ. Trop. Med. Hyg.* 2007. Vol. 76. P. 111-117.
8. Keyfitz N., Caswell H. 2005. Applied mathematical demography. N.Y.,etc.: Springer.
9. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. 1979. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* 16: 439–454.
10. Smith D.L., McKenzie F.E. 2004. Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes. *Malaria Journ* 3:13.
11. Ross R. 1928. *Studies on malaria*. London: John Murray.
12. Macdonald G. 1957. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford: Oxford University Press.
13. McKenzie F.E. 2004. Why model malaria? *Parasitol. Today* 16:511–516.