

В. Н. Новосельцев,
А. И. Михальский, Ж. А. Новосельцева

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЙ В ГЕТЕРОГЕННЫХ УСЛОВИЯХ СРЕДЫ

Введение

Малярия и другие заболевания, распространяемые переносчиками, в последнее время привлекают к себе особое внимание исследователей. Если в прошлые века эпидемии распространялись в основном в экваториальных зонах и на прилегающих к ним территориях, то теперь из-за потепления климата наблюдается расширение «опасных зон» на север. Для Российской Федерации, как и для остальных экономически развитых и развивающихся стран северного полушария, в последние годы проблема только обостряется.

В Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях России постоянно регистрируются случаи малярии, Крымской геморрагической лихорадки и лихорадки Западного Нила. В развитых странах Запада (в частности, в США) возникают отдельные вспышки таких заболеваний. Типичным примером вспышки инфекционных заболеваний является появление лихорадки Денге в штате Техас (США) в 2005 г. [1].

Транспортные и миграционные потоки способствуют быстрому перемещению патогенов по различным регионам. Например, мигранты из южных республик завозят малярию в центральные области России и в Москву, а неблагоприятные условия жизни приводят к повышенной смертности, прежде всего детей.

Модели инфекций, распространяемых переносчиками, давно применяются для анализа эпидемических заболеваний [2]. Указанные выше обстоятельства требуют создания новых моделей, которые позволяли бы точнее описывать заболевания. Одним из таких путей является учет старения переносчиков [3–5]. Поскольку возникновение эпидемий происходит «внезапно», когда складываются благоприятные погодные условия, то нужны модели, учитывающие экологические факторы. В настоящей статье делается попытка моделирования развития таких эпидемий в условиях нестационарной окружающей среды.

Моделирование эпидемий в гетерогенных условиях среды

Уравнения распространения эпидемий при наличии старения записываются следующим образом. Первое уравнение относится к доле инфицирующих москитов $Y(T)$ в момент времени T в стареющей популяции и имеет вид [5]

$$Y(T) = \frac{1}{N(T)} c\alpha \int_{\sigma+n}^{\infty} \varepsilon(T-x) S(x) \int_{\sigma}^{x-n} X(T-x+t) e^{-c\alpha \int_{\sigma}^t X(T-x+\tau) d\tau} dt dx, \quad (1)$$

где $N(t)$ – численность популяции в момент времени t , c – вероятность передачи инфекции от комара к человеку, α – темп контактирования (число укусов в день), $\varepsilon(t)dt$ – количество москитов, появившихся на свет на интервале времени $(t, t+dt]$, $S(x)$ – дожитие до возраста x , n – количество дней, необходимое москиту для того, чтобы после попадания в его организм патогена стать заразным, σ – возраст, в котором москиты начинают контактировать с хозяином (кусать его). Второе уравнение описывает долю $X(T)$ инфицированных людей в человеческой популяции в момент времени T и имеет вид [6]

$$\frac{d}{dT} X(T) = mb\alpha Y(T)(1 - X(T)) - \rho X(T), \quad (2)$$

где m – количество москитов, приходящихся на одного человека, b – вероятность передачи инфекции от человека к москиту, ρ – длительность инфекции у человека. Уравнения (1) и (2) полностью определяют динамику эпидемического процесса, вызываемого переносчиком.

В уравнении (1) учитывается старение переносчиков, наличие конечного интервала времени до начала контактов с хозяином и возможная зависимость плотности популяции переносчиков от времени. Благодаря этим особенностям и удастся учесть эффект гетерогенности окружающей среды. Поскольку изменение условий среды приводит к резким изменениям плотности популяции москитов, оно моделируется путем изменения во времени величины темпа появления москитов $\varepsilon(t)$.

Обычно при моделировании инфекций, переносимых москитами, предполагают, что темп контактирования москитов с человеком (т.е. темп, с которым люди оказываются укушенными) и доля инфицированных москитов положительно коррелированы. Однако в гетерогенных условиях среды эти факторы могут коррелировать и отрицательно. Такие средовые факторы, как дожди или влажность, также заставляют флуктуировать величину популяции москитов [7].

Временная гетерогенность возникает в тех случаях, когда меняющаяся плотность популяции москитов изменяет величину EIR посредством изменения темпа контактирования москитов с человеком. В этом случае выражение (1) и решение уравнения (2) дают возможность вычислений, которые выявляют характер развития эпидемического заболевания.

При моделировании процессов заболевания особый интерес представляет ход заболевания в гетерогенных условиях среды (например, при изменении влажности в течение года). На рис. 1 приведены графики течения эпидемического процесса в установившемся режиме в течение трех лет. Влажность среды менялась регулярным образом в зависимости от сезона, когда высокая влажность сменялась низкой. Размножение популяции переносчиков в соответствии с работой [7] моделировалось синусоидальным законом $\varepsilon(T) = K[1 + \sin(2\pi T/365)]$ при $K=1.5/32$.

Максимальные значения кривой рождаемости соответствуют самым благоприятным для этого условиям, а минимальные, наоборот, наиболее неблагоприятным. При принятом среднем уровне рождаемости величина базовой скорости репродукции инфекции R_0 намного больше 1 как для нестареющей, так и для стареющей популяций москитов, что и подтверждается фактом установления и поддержания ненулевой доли инфицированных людей, т.е. наличием эпидемии. В обоих случаях (стареющая и нестареющая популяции москитов) пик плотности инфицирующих москитов следует немедленно за пиком общей плотности москитов. Сдвиг во времени между двумя кривыми меньше в случае учета старения москитов. В свою очередь, доля инфицирующих москитов (т.е. отношение плотности инфицирующих москитов к общей их плотности) достигает своего максимума вблизи точек минимума общей плотности – в сухие сезоны.

Глубина и скорость падения доли инфицирующих москитов после достижения максимума оказываются больше при старении.

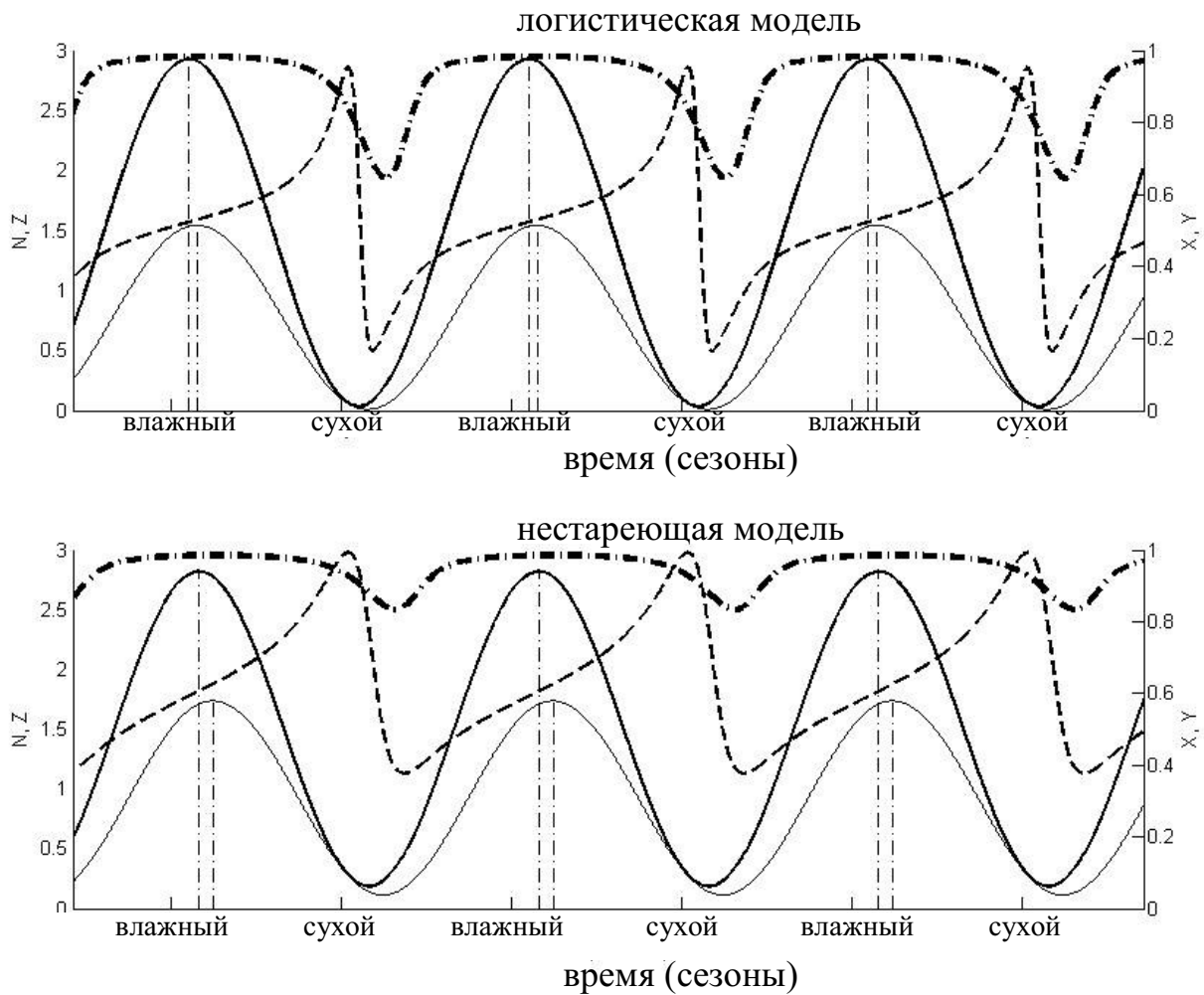


Рис. 1. Динамика эпидемии в условиях временной гетерогенности для стареющей популяции москитов (верхняя панель, логистическая модель смертности) и в отсутствие старения (нижняя панель)

N – общая плотность москитов (сплошная жирная линия),
 Z – плотность инфицирующих москитов (сплошная тонкая линия),
 X – доля инфицированных людей (жирная линия «точка-тире»),
 Y – доля инфицирующих москитов (тонкий пунктир). Учет старения приводит к увеличению глубины провала величины X .

Доля заболевших в популяции, $X(T)$

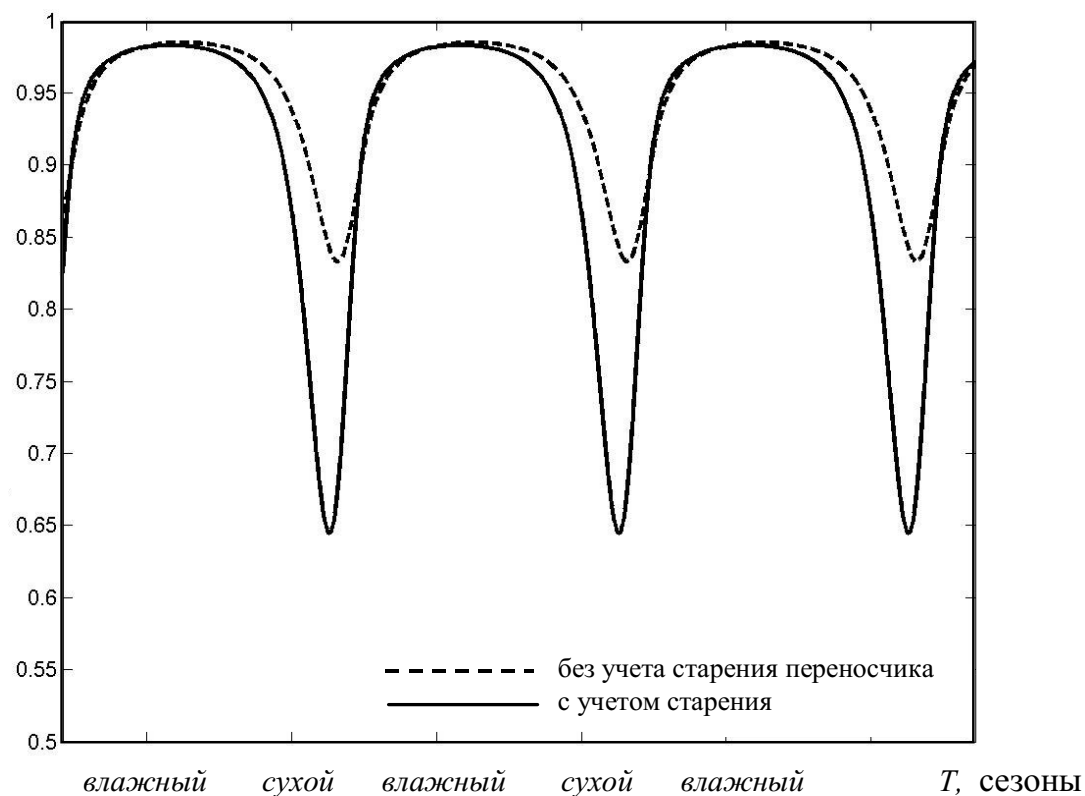


Рис. 2. Заболевание малярией в условиях гетерогенной окружающей среды. Показан установившийся режим для доли инфицированных людей с учетом и без учета старения москитов

Доля инфицированных людей в популяции показана на рис. 2, из которого видно, что если максимальные значения доли инфицированных людей в обоих случаях практически совпадают, то минимальные значения при учете старения переносчиков оказываются существенно ниже, составляя только 76% от минимальных значений, полученных без учета старения. Таким образом, результаты моделирования показывают, что учет старения переносчиков заметно изменяет динамику развития эпидемии.

Вспышки эпидемий и расширение эпидемического ареала

Эпидемические процессы, представленные на рис.1 и 2, соответствуют высокому уровню ежедневной рождаемости москитов. В этом случае процессы выходят на установившиеся режимы в течение

первого года (на рисунках не показаны). Однако можно ожидать, что при низком уровне рождаемости различие в характере динамики при учете старения и без такого учета окажется достаточно существенным. Действительно, если повторить моделирование при $K=10^{-4}/32$, что отражает низкий средний уровень рождаемости, то, как видно из рис. 3, в случае учета старения все эпидемические процессы постепенно затухают. Если же старение не учитывается, то процессы выходят на установившиеся режимы. Характер изменения доли инфицированных людей отдельно показан на рис. 4. Обе кривые, рассчитанные с учетом и без учета старения, начинаются в одной точке (0.01), а затем резко расходятся. В первом случае имеет место колебательный процесс, стремящийся к нулю, а во втором случае – установление колебательного процесса со средним значением порядка 0.08. Таким образом, учет старения переносчиков в критических ситуациях дает возможность оценить перспективы развития или затухания эпидемии гораздо точнее.

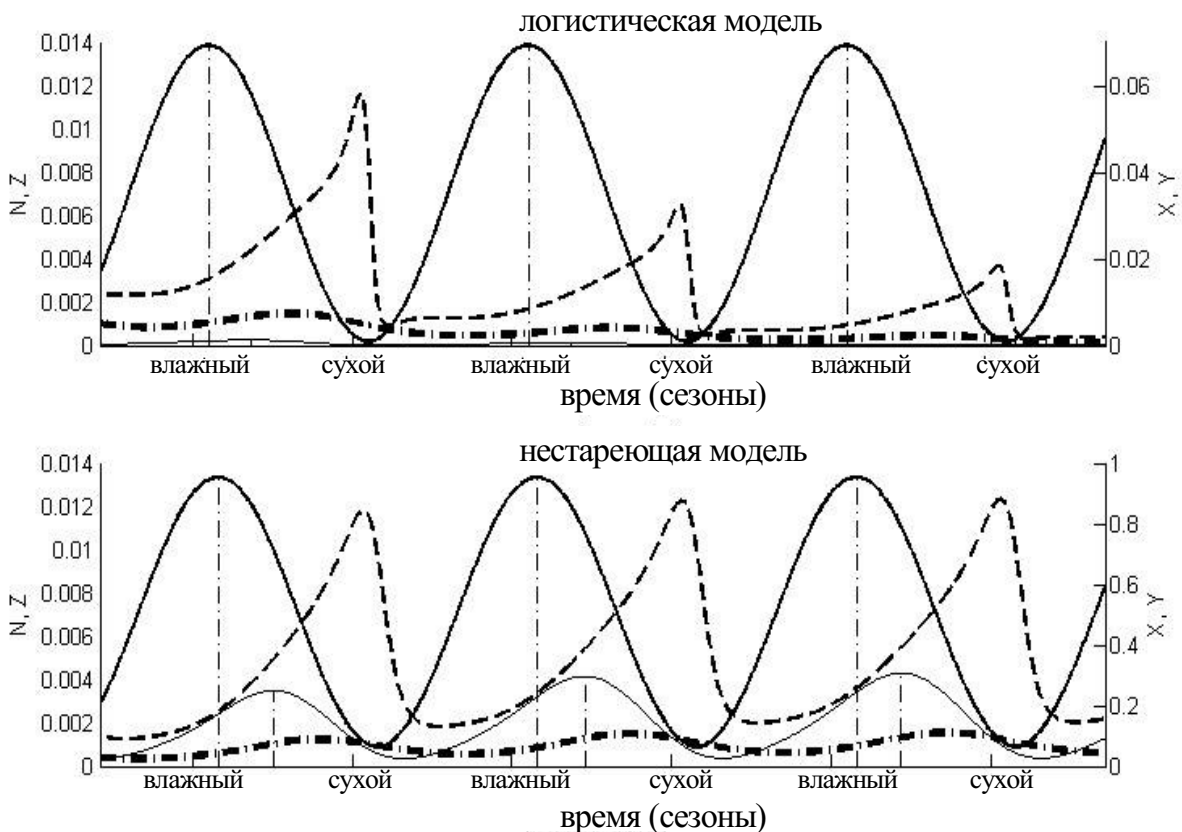


Рис. 3. Динамика эпидемии при низком уровне рождаемости москитов в условиях временной гетерогенности для стареющей популяции москитов (верхняя панель, логистическая модель смертности) и в отсутствие старения (нижняя панель)

N – общая плотность mosкитов (сплошная жирная линия),
 Z – плотность инфицирующих mosкитов (сплошная тонкая линия),
 X – доля инфицированных людей (жирная линия «точка-тире»),
 Y – доля инфицирующих mosкитов (тонкий пунктир). Учет старения приводит к затуханию эпидемии, в то время как для нестареющей популяции наблюдается установление эпидемического режима.

Вспышки эпидемических заболеваний в развитых странах

В условиях потепления климата имеет место продвижение границ эпидемических ареалов на север. Это относится практически ко всем заболеваниям – малярии, лихорадке Западного Нила, лихорадке Денге, Крымской геморрагической лихорадке и пр. В частности, в 2005 г. в Волгоградской области России среди местного населения было зарегистрировано 16 лабораторно подтвержденных случаев Крымской геморрагической лихорадки, 15 случаев лихорадки Западного Нила и 2 случая малярии [8]. Вспышки лихорадки Западного Нила в Волгоградской области наблюдались и в конце XX века [9].

Особое значение в эпидемиологии придается случаям возникновения различных эпидемических заболеваний в развитых странах Запада (США, Канаде). В подобных случаях обычно приходится рассматривать «граничные» эпидемические заболевания, когда величина R_0 оказывается настолько малой, что эпидемия может как возникнуть, так и не возникнуть. Типичным примером эпизодической вспышки инфекционных заболеваний является появление лихорадки Денге в штате Техас (США) в 2005 г. [1]. Во время эпидемии в Мексике (в г. Матаморос было зафиксировано 1596 случаев заболеваний) в американском графстве Камерон (Техас) при тщательном изучении эпидемиологической ситуации было обнаружено 25 случаев заболевания. Схема вспышки приведена на рис. 3.

Учет старения в популяции переносчика позволяет более точно прогнозировать возникновение эпидемии. Кривые развития эпидемии, построенные в предположении о наличии или отсутствии старения в популяциях переносчиков, представлены на рис. 4.

Доля заболевших в популяции людей, $X(T)$



Рис. 4. Доля инфицированных людей при отсутствии старения и при его учете в условиях низкой ежедневной рождаемости переносчиков $\epsilon(T)$. При учете старения модель показывает, что эпидемия затухает, а в нестареющей популяции эпидемия развивается, выходя на установившийся колебательный режим

Обсуждение

В наших работах показано, что возраст является критическим детерминантом способности москитов переносить патоген. В частности, хорошо известно, что эпидемия возникает только при условии $R_0 > 1$. В африканских популяциях при развитии малярии эта величина меняется от значений, немного больших 1, до величин порядка 3000 [2]. Оценки, полученные в настоящей статье, позволяют вычислять эти значения значительно более точно, что дает возможность корректного определения границ возможного появления малярии или лихорадки Денге.

FIGURE 1. Jurisdictions affected by dengue fever outbreak — Texas–Mexico border, 2005

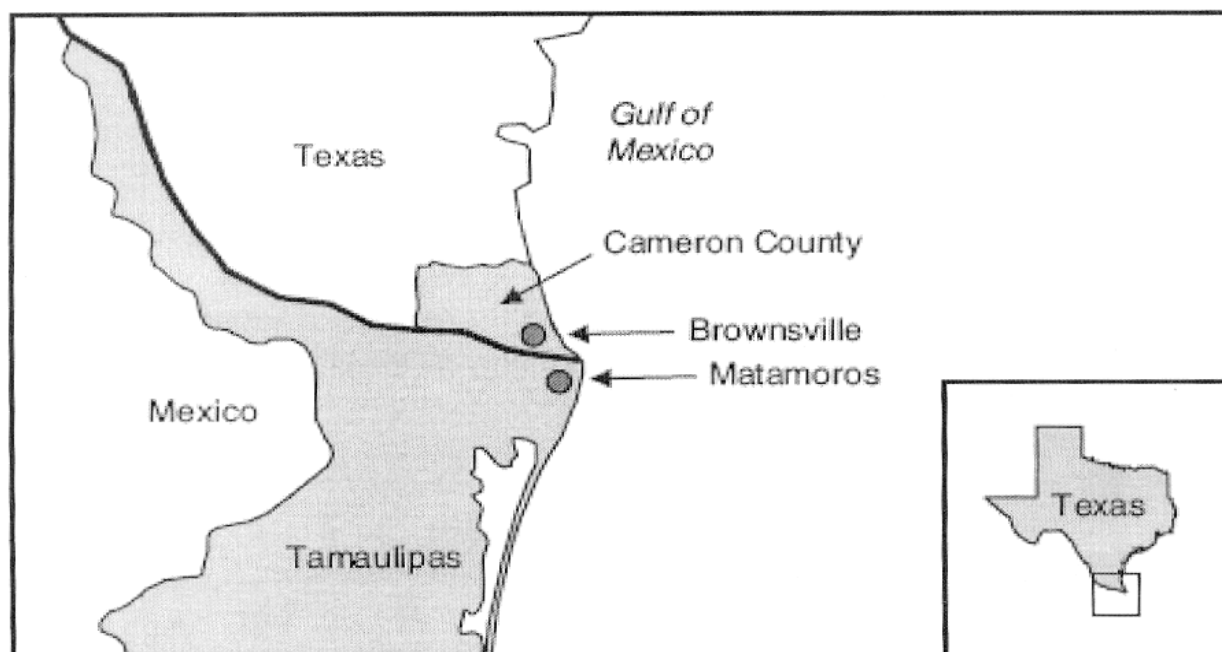


Рис. 5. Вспышка геморрагической лихорадки Денге в США в 2005 г.

Так, в этой статье была проанализирована динамика развития эпидемического процесса в двух случаях – в отсутствие и при наличии старения переносчиков. Было показано, что при низких уровнях ежедневной рождаемости учет старения переносчиков давал прогноз, при котором доля инфицированных людей со временем стремилась к нулю, тогда как в отсутствие старения эта доля выходила на ненулевой установившийся режим. Этот результат может оказаться существенным при обсуждении вопросов расширения ареала эпидемических заболеваний (типа малярии или лихорадки Денге) в связи с общим климатическим потеплением на Земле. В этом случае динамика распространения инфекций, переносимых переносчиками, в особенности сезонная динамика и демографическая специфичность, оказываются чрезвычайно важными. Наши исследования показывают, что в критических ситуациях классическая модель, предсказывая спорадические и локальные вспышки эпидемии, может давать неверные прогнозы.

Литература

1. Dengue hemorrhagic fever – U.S.-Mexico border, 2005 // MMWR Weekly 2007, 56:785-789.
2. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. М.: Мир; Научный Мир – 2004.
3. Styer LM, Carey JR, Wang J-L, Scott TW. 2007. Mosquitoes do senesce: departure from the paradigm of constant mortality. *Am J Trop Med Hyg.* 76:111-117.
4. Новосельцев В.Н., Михальский А.И., Новосельцева Ж.А., Кэрри Джим, Скотт Томас. Старение переносчиков эпидемических заболеваний – см. настоящий сборник.
5. Новосельцев В.Н., Михальский А.И., Новосельцева Ж.А. Динамика эпидемий, распространяемых переносчиками – см. настоящий сборник.
6. Smith D.L., McKenzie F.E. 2004. Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes. *Malaria Journ.* 3:13.
7. Smith D.L., Dushoff J., McKenzie F.E. 2004. The risk of a mosquito-borne infection in a heterogeneous environment. *PloS Biol.* 2:e368.
8. <http://www.donses.ru/prsses/press65.shtml>
9. Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьев Н.В. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Вологодской области в 1999–2002 гг. – Волгоград. 2004. – 104 с.