

## **ДИНАМИКА ЭПИДЕМИЙ, РАСПРОСТРАНЯЕМЫХ ПЕРЕНОСЧИКАМИ, ПРИ УЧЕТЕ ИХ СТАРЕНИЯ**

### **Введение**

В прошлые века эпидемии, распространяемые переносчиками (такие как Крымская геморрагическая лихорадка, малярия, лихорадка Денге), происходили в основном в экваториальных зонах и на прилегающих к ним территориях. Однако в последние десятилетия в связи с потеплением климата наблюдается расширение эпидемических ареалов на север. Это относится ко многим заболеваниям, распространяемым переносчиками (свободно живущими насекомыми и паразитами). Для Российской Федерации эта проблема стоит так же остро, как и для остальных экономически развитых и развивающихся стран северного полушария. Острота проблемы связана с тем, что на юге РФ граничит со странами, в которых противоэпидемическая служба и санитарно-эпидемический контроль либо были разрушены при распаде СССР, либо вообще отсутствовали и отсутствуют в настоящее время. Возникновение эпидемий начинает по-новому зависеть от сезонной динамики, специфики демографических факторов и особенностей поведения самих переносчиков, что особенно важно при анализе спорадических эпидемических вспышек [1].

Математические модели применяются для анализа распространения эпидемических заболеваний давно [2], но лишь в последнее время стало ясно, что эти модели неполны. Учет старения в популяциях переносчиков позволил наметить пути уточнения выражений для базовой скорости репродукции инфекции, векториальной емкости и энтомологического темпа инокуляции – основных количественных параметров, описывающих распространение инфекции [3]. В статье [4] положения этой работы были развиты. В частности, было показано, что возраст является важным фактором, влияющим на способность переносчика переносить патоген. Были получены числовые характеристики старею-

шей популяции переносчиков (выражения базовой скорости репродукции инфекции, векториальной емкости и энтомологического темпа инокуляции), что позволило перейти к анализу распространения инфекции и возникновению эпидемий. Эти вопросы и составляют содержание настоящей работы.

## **Динамика эпидемического процесса при учете старения**

Динамика эпидемического процесса, вызываемого переносчиком, зависит от множества величин, прежде всего от числа инфицированных людей в популяции, интенсивности контактов переносчиков с хозяевами, доли инфицирующих (переживших инкубационный период) переносчиков и количества инфицирующих переносчиков, приходящихся на одного человека. Динамика такого процесса определяется изменением во времени долей инфицированных людей и инфицирующих переносчиков.

Чтобы вывести уравнения распространения инфекции, рассмотрим функцию вероятности распределения  $f(t)$  того, что комар, появившийся на свет в момент  $y$ , будет инфицирован при первом контакте (укусе) в момент времени  $t$ :

$$f_y(t) dt = c \alpha(t) X(y+t) e^{-c \int_y^t \alpha(\tau) X(y+\tau) d\tau} S(t) dt, \quad (1)$$

где  $X(y)$  – доля инфицированных людей в популяции в момент времени  $y$ ,  $\alpha(t)$  – темп контактирования комаров с хозяевами,  $c$  – инфективность (вероятность передачи инфекции от человека комару при их контакте),  $S(x)$  – функция дожития,  $\sigma$  – минимальный возраст начала контактирования. Допустим, что смертность и темп контактирования постоянны во времени, но зависят от возраста. Тогда вероятность  $p(x)$  того, что комар в возрасте  $x$ , появившийся на свет в момент времени  $y$ , является инфицирующим, т.е. инфицированным и пережившим инкубационный период длительностью  $n$  дней, равна

$$\begin{aligned}
 p_y(x) &= \int_{\sigma}^{x-n} f_y(t) S(t+n|t) S(x|t+n) dt = \\
 &= cS(x) \int_{\sigma}^{x-n} \alpha(t) X(y+t) e^{-c \int_{\sigma}^t \alpha(\tau) X(y+\tau) d\tau} dt.
 \end{aligned} \tag{2}$$

Обозначим через  $Y(T)$  долю инфицирующих переносчиков, а через  $N(T)$  – полное число переносчиков в момент времени  $T$ . Для вычисления  $Y(T)$  следует принять во внимание все когорты переносчиков, которые живы в этот момент времени. Пусть далее  $\varepsilon(t)dt$  означает количество переносчиков, появившихся на свет в интервале времени  $(t, t + dt]$ . Тогда

$$\begin{aligned}
 Y(T) &= \frac{1}{N(T)} \int_{\sigma+n}^{\infty} \varepsilon(T-x) p_{T-x}(x) dx = \\
 &= \frac{1}{N(T)} c \int_{\sigma+n}^{\infty} \varepsilon(T-x) S(x) \int_{\sigma}^{x-n} \alpha(t) X(T-x+t) e^{-c \int_{\sigma}^t \alpha(\tau) X(T-x+\tau) d\tau} dt dx.
 \end{aligned} \tag{3}$$

Если  $\alpha(t) = \text{const}$ , то последнее соотношение эквивалентно следующему:

$$Y(T) = \frac{1}{N(T)} c\alpha \int_{\sigma+n}^{\infty} \varepsilon(T-x) S(x) \int_{\sigma}^{x-n} X(T-x+t) e^{-c\alpha \int_{\sigma}^t X(T-x+\tau) d\tau} dt dx. \tag{4}$$

Оба уравнения существенным образом отличаются от классического дифференциального уравнения, которое использовалось в теории математического анализа эпидемий вплоть до настоящего времени [5]:

$$\frac{d}{dT} Y(T) = acX(T) \left( e^{-gT} - Y(T) \right) - gY(T), \tag{5}$$

где  $g$  – не зависящая от возраста смертность переносчика.

В последнем уравнении отсутствуют переменные, описывающие как само старение, так и возраст начала контактирования москита с хозяином. Кроме того, в нем невозможно учесть гетерогенность внешней среды. В отличие от этого уравнения, в уравнении (4) учитывается как старение переносчиков и конечность интервала времени до начала контактов, так и возможная зависимость от времени плотности популяции переносчиков. Благодаря этому в принципе открывается возможность учета эффектов гетерогенности окружающей среды.

Дифференциальное уравнение для доли инфицированных людей  $X(T)$  в популяции в момент времени  $T$  имеет вид [5]

$$\frac{d}{dT}X(T) = m\alpha Y(T)(1 - X(T)) - \rho X(T), \quad (6)$$

где  $\rho$  – темп выздоровления зараженного человека,  $m$  – количество переносчиков, приходящихся на одного человека,  $b$  – инфективность (вероятность передачи инфекции от комара к человеку при их контакте). Уравнения (4) и (6) полностью определяют динамику эпидемического процесса, вызываемого переносчиком.

В опубликованных работах [6– 8] анализ процессов распространения эпидемий, сходных с малярией, ограничивался асимптотическим поведением функции (4) и решением уравнений (5) во времени. При отсутствии старения и при постоянном темпе контактирования условие того, что эпидемия «персистирует» (продолжается), формулируется в виде неравенства для базовой скорости репродукции инфекции  $R_0$ :

$$R_0 = \frac{m\alpha^2 bc}{\rho} \times \frac{\exp(-gn)}{g} > 1 \quad (7)$$

Ниже будет продемонстрировано, что при наличии старения это условие меняется существенным образом, так что игнорирование старения дает слишком пессимистический прогноз развития эпидемий. При этом мы ограничимся постоянным темпом контактирования  $\alpha(t) = \alpha$ , что соответствует классическому подходу.

## Стационарная и стабильная популяции

Рассмотрим сначала стационарную популяцию, в которой москиты появляются на свет с постоянной скоростью  $\mathcal{E}$ , а размер стационарной популяции равен  $N = \varepsilon \int_0^{\infty} S(\tau) d\tau$ . Подставляя это соотношение в (4), получаем выражение для доли инфицирующих москитов в момент времени  $T$  в форме

$$Y(T) = \frac{\alpha c \int_{\sigma+n}^{\infty} S(x) \int_{\sigma}^{x-n} X(T-x+t) e^{-\alpha c \int_{\sigma}^t X(T-x+\tau) d\tau} dt dx}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau}. \quad (8)$$

Функция  $Y(T)$  и решение уравнения (5)  $X(T)$  в зависимости от времени стремятся или к нулю (это означает, что эпидемия не возникает), или к некоторым отличным от нуля стационарным значениям  $\tilde{Y}$  и  $\tilde{X}$ . Во втором случае эпидемия персистирует. Чтобы найти условия, при которых эпидемия устойчива, выразим  $\tilde{Y}$  следующим образом:

$$\tilde{Y} = \frac{\alpha c \int_{\sigma+n}^{\infty} S(x) \int_{\sigma}^{x-n} \tilde{X} e^{-\alpha c \tilde{X}(t-\sigma)} dt dx}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} = \frac{\alpha c \tilde{X} \int_{\sigma+n}^{\infty} S(x) \int_0^{x-n-\sigma} e^{-\alpha c \tilde{X} t} dt dx}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau}. \quad (9)$$

Из условия  $\frac{d}{dT} \tilde{X}(T) = 0$  следует, что

$$m b \alpha \tilde{Y} (1 - \tilde{X}) - \rho \tilde{X} = 0 \quad (10)$$

$$\text{и } \tilde{Y} = \frac{\rho \tilde{X}}{m \alpha b (1 - \tilde{X})}. \quad (11)$$

Окончательно выражение для стационарного значения  $\tilde{X}$  получается в форме

$$\frac{\rho\tilde{X}}{m\alpha b(1-\tilde{X})} = \frac{\alpha c\tilde{X} \int_{\sigma+n}^{\infty} S(x) \int_0^{x-n-\sigma} e^{-\alpha c\tilde{X}t} dt dx}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} =$$

$$= \frac{\alpha c\tilde{X} \int_0^{\infty} S(x+n+\sigma) \int_0^x e^{-\alpha c\tilde{X}t} dt dx}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau}.$$
(12)

Введем функцию

$$f(t) = \int_t^{\infty} S(x+n+\sigma) dx$$
(13)

и величину

$$R_0^s = \frac{m\alpha^2 bc}{\rho} \times \frac{\int_0^{\infty} f(t) dt}{\int_0^{\infty} S(x) dx},$$
(14)

а затем перепишем это уравнение как

$$\frac{\rho\tilde{X}}{m\alpha b(1-\tilde{X})} = \frac{\alpha c\tilde{X} \int_0^{\infty} e^{-\alpha c\tilde{X}t} \int_t^{\infty} S(x+n+\sigma) dx dt}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau} = \frac{\alpha c\tilde{X} \int_0^{\infty} e^{-\alpha c\tilde{X}t} f(t) dt}{\int_0^{\infty} S(\tau) d\tau}.$$
(15)

Отсюда получаем

$$\frac{\tilde{X}}{R_0^s} = \tilde{X}(1-\tilde{X}) \frac{\int_0^{\infty} e^{-\alpha c\tilde{X}t} f(t) dt}{\int_0^{\infty} f(\tau) d\tau}.$$
(16)

Уравнение (16) имеет корень  $\tilde{X} = 0$  и, возможно, второй корень, который удовлетворяет соотношению  $0 < \tilde{X} < 1$ . Чтобы найти условия существования ненулевого корня, отметим, что для любого  $0 < \tilde{X} < 1$  имеет место неравенство

$$0 < (1 - \tilde{X})^0 \frac{\int_0^{\infty} e^{-\alpha c \tilde{X} t} f(t) dt}{\int_0^{\infty} f(\tau) d\tau} < 1. \quad (17)$$

Тогда уравнение

$$\frac{1}{R_0^s} = (1 - \tilde{X})^0 \frac{\int_0^{\infty} e^{-\alpha c \tilde{X} t} f(t) dt}{\int_0^{\infty} f(\tau) d\tau} \quad (18)$$

имеет решение в том и только в том случае, когда

$$R_0^s = \frac{m\alpha^2 bc}{\rho} \times \frac{\int_0^{\infty} f(t) dt}{\int_0^{\infty} S(x) dx} > 1. \quad (19)$$

Величину  $R_0^s$  можно выразить в виде  $R_0^s = \frac{bc}{\rho} C$ , где  $C$  – векториальная емкость в стационарной популяции [4]:

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

и по аналогии со случаем нестареющей популяции трактовать ее как базовую скорость репродукции инфекции. Условие (19), таким образом, при учете старения и ненулевого возраста начала контактирования заменяет классическое условие для нестареющей популяции

$$R_0 = \frac{m\alpha^2 bc}{\rho g} e^{-gn} > 1.$$

Стационарное значение доли инфицированных людей  $\tilde{X}$  можно либо вычислить как ненулевое решение уравнения (12), либо аппроксимировать аналитически в результате разложения по  $\tilde{X}$  в окрестности точки 0 правой части соотношения

$$1 - \tilde{X} = \frac{1}{R_0^s} \frac{\int_0^{\infty} f(t) dt}{\int_0^{\infty} e^{-\alpha c \tilde{X} t} f(t) dt} \quad (21)$$

Аппроксимирующая формула имеет вид

$$\tilde{X} \approx (R_0^s - 1) / \left( R_0^s + \frac{\alpha c \int_0^{\infty} t f(t) dt}{\int_0^{\infty} f(t) dt} \right), \quad (22)$$

что в случае  $R_0^s = R_0$  совпадает с классическим выражением для не-стареющей популяции [9]:

$$\tilde{X} = \frac{R_0 - 1}{R_0 + \frac{\alpha c}{g}}. \quad (23)$$

Графики точной и аппроксимирующей зависимостей  $\tilde{X}$  от  $R_0^s$  представлены на рис. 1.

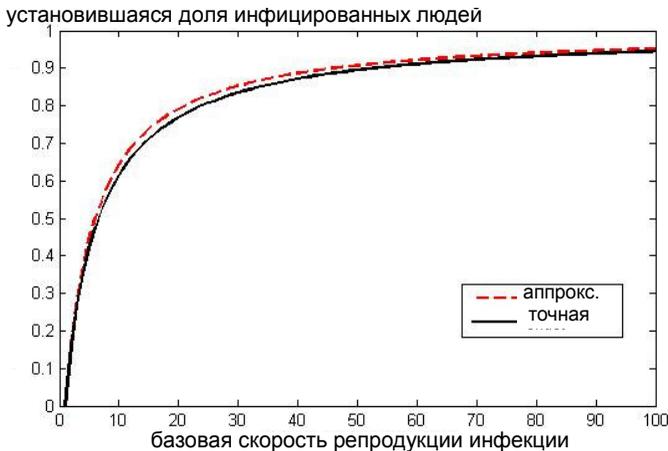


Рис. 1. Точная и аппроксимирующая зависимости стационарного значения доли инфицированных людей  $\tilde{X}$  от базовой скорости репродукции инфекции  $R_0^s$

Видно, что при практических вычислениях вместо точной зависимости  $\tilde{X} (R_0^s)$  можно использовать аппроксимацию.

В стабильной популяции москитов условие развития эпидемии можно получить, используя соответствующую формулу для векториальной емкости [4] ( $r$  – показатель роста популяции):

$$R_0^s = \frac{bc}{\rho} C = \frac{ma^2bc}{\rho \int_0^{\infty} S(t) e^{-rt} dt} \int_0^{\infty} e^{-rx} \int_{x+n}^{\infty} S(t) dt dx = \frac{ma^2bc}{\rho} \times \frac{\int_0^{\infty} e^{-rt} f(t) dt}{\int_0^{\infty} e^{-rt} S(t) dt}. \quad (24)$$

Тогда соотношение (19) принимает следующую форму:

$$R_0^s = \frac{m\alpha^2bc}{\rho} \times \frac{\int_0^{\infty} e^{-rt} f(t) dt}{\int_0^{\infty} e^{-rt} S(x) dx} > 1. \quad (25)$$

Второй сомножитель этого произведения отражает роль старения в анализе динамики эпидемий. Когда присутствует старение, величина  $R_0$  может оказаться меньше, чем при отсутствии старения. Таким образом, в критических случаях эпидемия, предсказанная моделью при отсутствии старения, на практике может не возникнуть

## **Роль старения в развитии эпидемии**

Новое выражение для базовой скорости репродукции инфекции, приведенное в предыдущем разделе, в случае наличия старения позволяет сделать более точное предсказание возникновения инфекции и выяснить, когда предсказания с помощью модели без учета старения ошибочны. Результаты вычислений процесса развития эпидемии с параметрами, данными в работе [3]  $\alpha=0.75$ ,  $b=c=0.5$ ,  $g=1/32$ ,  $\rho=0.01$ ,  $n=10$ ,  $\sigma=3$ , приведены на рис. 2.

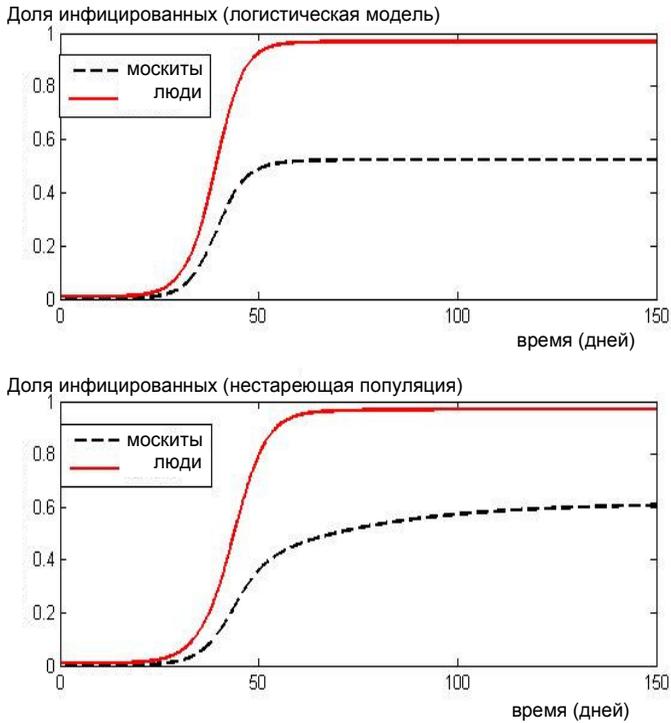


Рис. 2. Динамика развития эпидемии при наличии (верхняя панель) и отсутствии старения (нижняя панель) в популяции москитов.

Плотность москитов  $m=1.5$ . Стационарные значения долей инфицированных людей при больших значениях базовой скорости репродукции инфекции в обоих случаях близки.

На верхней панели показано изменение во времени долей инфицированных людей и москитов при старении, когда смертность описывается логистической моделью. На нижней панели приведены те же кривые при отсутствии старения. В обоих случаях плотность москитов  $m=1.5$ . Базовая скорость репродукции инфекции при наличии старения  $R_0^S = 167,3$ , а при его отсутствии  $R_0 = 449,6$ . Для столь высоких значений  $R_0$  эпидемия начинается в обоих случаях, а стационарные значения долей инфицированных людей близки друг другу.

Однако для низких значений  $R_0$  ситуация оказывается другой (рис. 3). Для тех же параметров, что и на рис. 2, но при низкой плотности

москитов  $m=0.007$  величина базовой скорости репродукции инфекции в стареющей популяции равна  $R_0^S = 0,8$ , а в нестареющей популяции –  $R_0 = 2,1$ . Это означает, что в присутствие старения эпидемия не начнется, хотя в отсутствие старения модель и предсказывает ее развитие.

На верхней панели рис. 3 показано затухание эпидемии в стареющей популяции москитов, а на нижней – развитие эпидемии при отсутствии старения. Рис. 3 показывает, что игнорирование старения может привести к ошибочным выводам относительно возникновения и развития эпидемии, что особенно важно в неясных ситуациях. Последнее обстоятельство имеет место, когда показатель базовой скорости репродукции инфекции близок к 1.

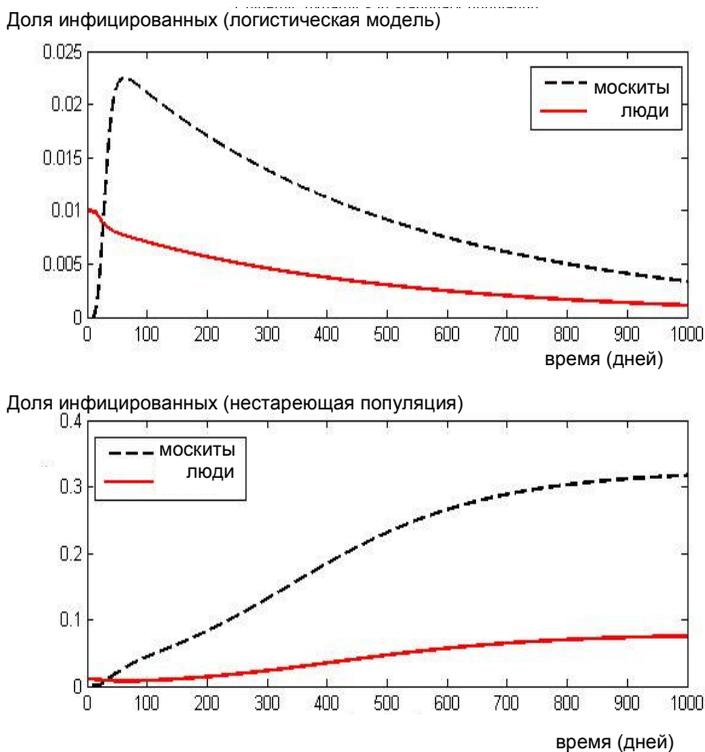


Рис. 3. Динамика развития эпидемии при наличии (верхняя панель) и отсутствии старения (нижняя панель) в случае малой плотности москитов  $m=0,007$

## Заключение

Возраст влияет на способность переносчика переносить патоген, так что старение является существенным фактором, который позволяет улучшить прогноз развития эпидемий, вызываемых переносчиками. В настоящей работе было показано, что включение процессов старения переносчиков в анализ распространения эпидемий позволяет в замкнутом виде получить уравнения их развития (см. табл. 1). Количественные расчеты, выполненные по полученным формулам, позволили выяснить, когда игнорирование старения приводит в отношении распространения эпидемий к излишне пессимистическим результатам. На вопрос о возникновении эпидемии при малых значениях показателя базовой скорости репродукции инфекции учет старения дает негативный прогноз, тогда как при отсутствии старения эпидемия должна возникнуть.

Таблица 1

### Уравнения, описывающие динамику развития эпидемий

	Без учета старения	При учете старения
Уравнение для доли инфицирующих переносчиков	$\frac{d}{dT} Y(T) = acX(T)(e^{-gn} - Y(T)) - gY(T)$	$Y(T) = \frac{1}{N(T)} c\alpha \int_{\sigma+n}^{\infty} \epsilon(T-x)S(x) \int_{\sigma}^{x-n} X(T-x+t) e^{-c\alpha \int_{\sigma}^t X(T-x+\tau) d\tau} dt dx$
Условие возникновения эпидемии	$R_0 = \frac{m\alpha^2 bc}{\rho g} e^{-gn} > 1$	$R_0^s = \frac{ma^2 bc}{\rho \int_0^{\infty} S(t) e^{-\rho t} dt} \int_{\sigma}^{\infty} \int_{\sigma+x-n}^{\infty} S(t) dt dx > 1$

Этот результат, подобно результатам статьи [4], может оказаться критически важным, когда обсуждаются вопросы изменения климата Земли. В таком случае возникновение эпидемий начинает по-новому зависеть от сезонной динамики, специфики демографических факторов и особенностей поведения самок взрослых переносчиков. Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что в критических случаях классические модели развития эпидемий могут дать ошибочные предсказания.

### **Список литературы**

1. Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьев Н.В. Лихарадка Западного Нила: по материалам вспышек в Вологодской области в 1999–2002 гг. – Волгоград. 2004. – 104 с.
2. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека, Динамика и контроль. М.: Мир; Научный Мир – 2004.
3. 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.
4. Новосельцев В.Н., Михальский А.И., Новосельцева Ж.А., Кэрри Джим, Скотт Томас. Старение переносчиков эпидемических заболеваний – см. настоящий сборник
5. Smith D.L., McKenzie F.E. 2004. Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes. *Malaria Journ.* 3:13.
6. Dengue hemorrhagic fever – U.S.-Mexico border, 2005 // *MMWR Weekly* 2007, 56:785-789.
7. Gilles M.T. 1988. *Anopheles* mosquitoes: vector behaviour and bionomics. In: Principles and practice of malariology. Wernsdorfer W.H. and McGregor I.A. eds, NY: Churchill 453-485.
8. Cook P.E. et al. 2006. The use of transcriptional profiles to predict adult mosquito age under field conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103:18060-18065.
9. Smith DL, McKenzie FE, Snow RW, Hay SI. 2007. Revisiting the basic reproductive number for malaria and its implications for malaria control. *PLoS Biol.* 5:e42.