

3. Avilov K. Mathematical modeling in epidemiology as a problem in the analysis of complex data. Available at: <http://download.yandex.ru/company/experience/seminars/KAvilovmatmodelirovanie.pdf> (in Russian).
4. Allen L.J.S. An Introduction to stochastic epidemic models. Available at: <http://eaton.math.rpi.edu/csums/papers/epidemic/allenstochasticepidemic.pdf>
5. Gray A., Greenhalgh D., Mao X., Pan J. The SIS epidemic model with markovian switching. Available at: <http://strathprints.strath.ac.uk/41322/>
6. Asatryan M.N., Salman E.R., Boev B.V., Kuzin S.N., Glinenko V.M., Efimov M.V. Modeling and forecasting of the epidemic process of hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 1 (62): 49 – 54 (in Russian).
7. Boev B.V. Modelling of the epidemic of influenza A(H1N1) in Russia in 2009 – 2010 season. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 1 (50): 52 – 58 (in Russian).
8. Boev B.V., Salman E.R., Asatryan M.N. The use of computer tools for the prediction of water outbreaks of hepatitis A with evaluation of the effectiveness of countermeasures. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 3 (52): 57 – 62 (in Russian).
9. Grishunina Yu.B., Kontarov N.A., Arkharova G.V., Yuminova N.V. Modeling of Epidemic Situation Taking into Account External Risks. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2014; 5 (78): 61 – 66 (in Russian).

Модельный анализ эффективности ранней иммунизации населения

И.Д. Колесин (kolesin_id@mail.ru),

А.А. Воробьева (ann_vorobyeva@mail.ru), А.Ю. Циберная (yfcnz68@yandex.ru)

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Резюме

Моделируется однократная и двукратная вакцинопрофилактика с учетом естественной иммунизации населения. Приводятся оценки показателей недостаточности и избыточности иммунизации.

Ключевые слова: иммунизация, вакцинация, коллективный иммунитет, математическая модель

Model Analysis of the Efficiency of Early Immunization of Population

I.D. Kolesin (kolesin_id@mail.ru), A.A. Vorobieva (ann_vorobyeva@mail.ru), A.Yu. Tsibernaya (yfcnz68@yandex.ru)

Federal State Educational Institution of Higher Professional Training «Saint Petersburg State University»

Abstract

Modeling single and double vaccination in consideration of the natural immunization. Gives estimates of indicators of incompetence and redundancy of the immunization.

Key words: immunization, vaccination, herd immunity, mathematical model

Введение

Для раннего периода развития сезонного подъема заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) характерен рост числа транзиторных и инаппарантных носителей инфекций [1]. Такое явление отражает стихийно протекающую естественную иммунизацию населения. В этот же период рекомендуется и проведение вакцинопрофилактики. Наложение двух процессов иммунизации (естественной и искусственной) создает сложную картину обновления коллективного иммунитета. Поддержание его на достаточно высоком уровне – одна из задач противоэпидемической защиты. Однако ее решение путем вакцинации имеет вместе с позитивным эффектом ряд негативных сторон.

Во-первых, естественная компонента иммунизации в сочетании с искусственной определяет гипериммунизацию той части населения, которая уже приобрела иммунитет естественным путем. Другой недостаток состоит в необходимости повторной вакцинации лиц, которые не приобрели нужного

уровня защиты при первой прививке. Учитывая, что недостаточный иммунитет создает условия для развития клинической формы инфекции при заражении, а избыточный – сопровождается неприятными клиническими проявлениями (иногда со спадом или полной потерей имеющегося уровня защиты [2]) – задача уменьшения числа гипериммунизированных и недостаточно иммунизированных становится одной из важнейших в управлении коллективным иммунитетом.

Так как позитивная сторона вакцинации неоспорима при всех ее недочетах, то повышение ее позитивного действия при снижении негативного – задача эффективного управления коллективным иммунитетом. Один из путей ее решения – определение оптимальных схем вакцинации [3]. Имеются в виду, в частности, сроки начала и конца прививочной кампании, интенсивность ее проведения, момент перехода от первичной к повторной, то есть те моменты, которые позволяют повысить позитивный эффект (измеряемый приростом числа нормально иммунизированных) и снизить негатив-

ные (измеряемые приростом числа гипериммунизированных и недостаточно иммунизированных). Однако для установления оптимальных схем необходимо знание качественных зависимостей, в частности характера влияния интенсивности вакцинации на рост позитивного и негативного эффектов. Учитывая, что все перечисленные процессы взаимосвязаны, проследить эти взаимосвязи можно лишь с помощью динамической модели.

Цель статьи – построить динамическую модель и на ее основе выполнить исследование, выясняя характер влияния схемы вакцинации на ее эффективность.

Материалы и методы

В основу построения модели взяты известные положения классической модели развития эпидемии (модель Кермака – Мак Кендрика), дополненные современными представлениями о формировании коллективного иммунитета и влиянии средств управления на этот процесс. В частности, таким дополнением является учет естественной иммунизации как добавочного источника прироста коллективного иммунитета. Эта компонента иммунизации, частично проявляющаяся в бессимптомной форме, обеспечивается постоянной циркуляцией возбудителя. Для принятия решения о целесообразности второй прививки более важным становится учет результата первичной вакцинации и ее симптоматических последствий. В связи с этим изначально строится модель естественной иммунизации совместно с первичной прививкой, а затем отдельно модель повторной вакцинации.

Пусть в массе населения N на момент времени t насчитывается S восприимчивых к инфекции, I_e инфицированных естественно (через заражение от инфицированных), I_v «инфицированных» искусственно (через вакцинацию), R нормально иммунизированных, R^- недостаточно и R^+ избыточно. Согласно [2], доля тех, у кого не достигнут нужный

уровень защиты после первичного вакцинирования, составляет 5 – 15%, доля с избыточным уровнем иммунитета – 10 – 15%, остальные имеют защитный (нормальный) иммунитет. Обозначим эти доли соответственно через k^- , k^+ , k ($k^- + k^+ + k = 1$), а для случая естественного заражения – через l^- , l^+ , l ($l^- + l^+ + l = 1$). Пусть u_1 – интенсивность первичной вакцинации (измеряется числом вакцинированных лиц за день), T_v – обычное время развития иммунного ответа в случае вакцинации ($1/T_v = \beta_v$) и T_e – в случае естественного заражения ($1/T_e = \beta_e$). Отмеченные процессы изображены на рисунке 1. Им соответствует система дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} dS/dt &= -u_1 - aSI_e, dl/dt = u_1 - \beta_v I_v, dl/dt = aSI_e - \beta_e I_e \\ dR/dt &= k\beta_v I_v + l\beta_e I_e, dR^-/dt = k\beta_v I_v + l\beta_e I_e \\ dR^+/dt &= k^+\beta_v I_v + l^+\beta_e I_e. \end{aligned} \quad (1)$$

В случае повторной вакцинации исключим естественную компоненту, полагая, что вторично вакцинироваться будут лишь получившие первую прививку. Учтем, что после первой прививки у k -й доли лиц развивается нормальный иммунитет, у k^- -й – недостаточный и у k^+ -й – избыточный. Им соответствуют приросты численностей: $k \cdot u_1 T_1$, $k^- \cdot u_1 T_1$, $k^+ \cdot u_1 T_1$. Полагая, что из этих лиц на повторную вакцинацию придет m -я доля от получивших нормальный иммунитет, m^- -я – от недополучивших его и m^+ -я – от получивших избыточный, скорректируем приросты первой вакцинации и учтем, что повторная вакцинация переводит вакцинируемых из группы R^- в группу R , а находившихся в группе R^- – в группу R^+ . В итоге получим:

$$\begin{aligned} \Delta R_v^+ &= m^+ k^+ u_1 T + smk u_1 T, \\ \Delta R_v^- &= m^- k^- u_1 T - smk u_1 T + qm^- k^- u_1 T, \\ \Delta R_v &= m^- k^- u_1 T - qm^- k^- u_1 T, \end{aligned} \quad (2)$$

где s – доля получивших после второй прививки избыточный иммунитет, а q – нормальный, T – длительность первичной вакцинации. С помощью моделей (1), (2) выполняется следующее исследование.

В случае однократной вакцинации исследуются зависимости ее полезного и негативного эффектов от интенсивности. Для этого вводятся два показателя: степень недостаточности массовой иммунизации (B^-) и степень избыточности (B^+), а также доля нормально иммунизированных в общем приросте коллективного иммунитета, которые определяются следующим образом:

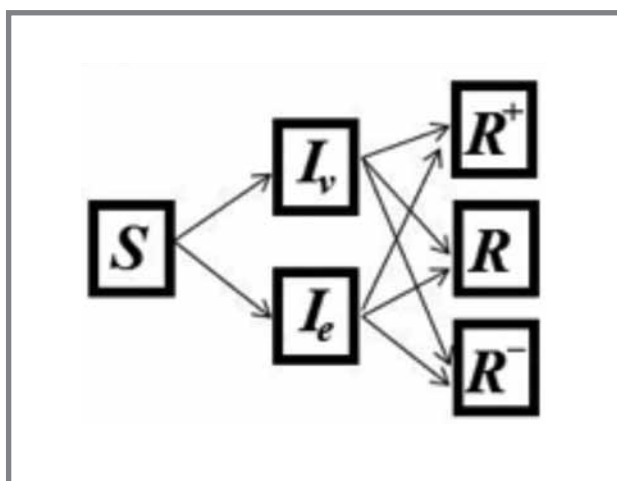
$$B_1^- = \Delta R^- / \Delta R, \dots B_1^+ = \Delta R^+ / \Delta R, \Delta R = \Delta R^- + \Delta R^+ + \Delta R,$$

где $\Delta R^- = R^-(T) - R^-(0)$, $\Delta R^+ = R^+(T) - R^+(0)$, $\Delta R = R(T) - R(0)$ – приращения компонент коллективного иммунитета за время T . Далее определяется вклад естественной компоненты в формирование коллективного иммунитета. Для этого задается $u_1 = 0$ и по результатам вычислений находятся величины $R_e^-(T)$, $R_e(T)$, $R_e^+(T)$.

В случае повторной вакцинации эти же показатели определяются как:

$$B_v^- = \Delta R_v^- / \Delta R_v, B_v^+ = \Delta R_v^+ / \Delta R_v, \eta_v = \Delta R_v / (\Delta R_v^- + \Delta R_v^+ + \Delta R_v).$$

Рисунок 1.
Схема естественной иммунизации с первичной вакцинацией



Для выполнения исследования выбрана следующая ситуация

Развитие сезонного подъема заболеваемости ОРВИ моделируется в условном городе с населением в 1000 тыс. человек (1 млн) при наличии на момент $t = 0$ около 1 тыс. бессимптомно инфицированных. Коллективный иммунитет предполагается отсутствующим. Вакцинопрофилактика начинается с момента $t = 0$ за 1,5 – 2 месяца до начала заметного подъема сезонной заболеваемости ОРВИ (рис. 2). Первичная вакцинация длится 15 дней, повторная начинается вслед за ней. Предполагается, что интенсивность первичной вакцинации u_1 (чел./день) постоянна на протяжении 15 дней, а характерные длительности инфекционного процесса при вакцинации и заражении одинаковы: $\beta_e = \beta_v = \beta$. Для задания коэффициентов модели использованы данные, приведенные в [3]. Дополнительные сведения о предсезонном периоде и частоте бессимптомных форм гриппа взяты из [5].

Метод исследования состоит в следующем: задаются начальные значения всем переменным модели (1) и при заданных значениях коэффициентов измеряются значения R^- , R , R^+ на момент завершения первой стадии вакцинопрофилактики ($t = 15$ дней). На второй стадии при тех же значениях коэффициентов k^- , k , k^+ , но при заданных m^- , m , m^+

вычисляются приращения величин R^- , R , R^+ , что выполняется с помощью модели (2). При этом не учитывается возможность заражения получивших недостаточный им-

мунитет в первой прививке. По измеренным значениям вычисляются показатели избыточности и недостаточности иммунизации.

Результаты и обсуждение

В случае однократной вакцинации исследовались два варианта задания начальной ситуации.

1. Предполагалось, что восприимчивые в подавляющем большинстве нормально реагируют на вакцину (доля таких – 0,7) и лишь небольшая часть имеют симптомы гипериммунизации (доля их – 0,2); слабый (недостаточный) иммунитет формируется еще у меньшей доли (0,1). Это распределение задает вектор коэффициентов $(k^-, k, k^+) = (0,2; 0,7; 0,1)$. Распределение естественно иммунизируемых по этим трем уровням предполагается достаточно равномерным: $(l^-, l, l^+) = (0,3; 0,4; 0,3)$. Начальные значения всех переменных и прочих коэффициентов модели (1) приведены в пояснении к рисунку 2. Результаты моделирования отражены в таблице 1.
2. Предполагалось, что в сравнении с первым вариантом существенно изменилось распределение естественно иммунизируемых. Для выяснения значимости естественной компоненты задавался вектор $(l^-, l, l^+) = (0,1; 0,8; 0,1)$, где доля с защитным (нормальным) уровнем иммунитета естественным образом вдвое выше, чем в первом варианте. Вектор коэффициентов (k^-, k, k^+) оставался прежним. Результаты моделирования этого варианта отражены в таблице 2.

Вклад естественной компоненты при первой прививке:

Рисунок 2.

Развитие сезонного подъема заболеваемости ОРВИ без вакцинации ($u' = 0$)

(начальные данные: $S(0) = 999$, $I_e(0) = 1$, $I_v(0) = 0$, $R(0) = R^-(0) = R^+(0) = 0$; $a = 0,00012$, $\beta = 1/15$)

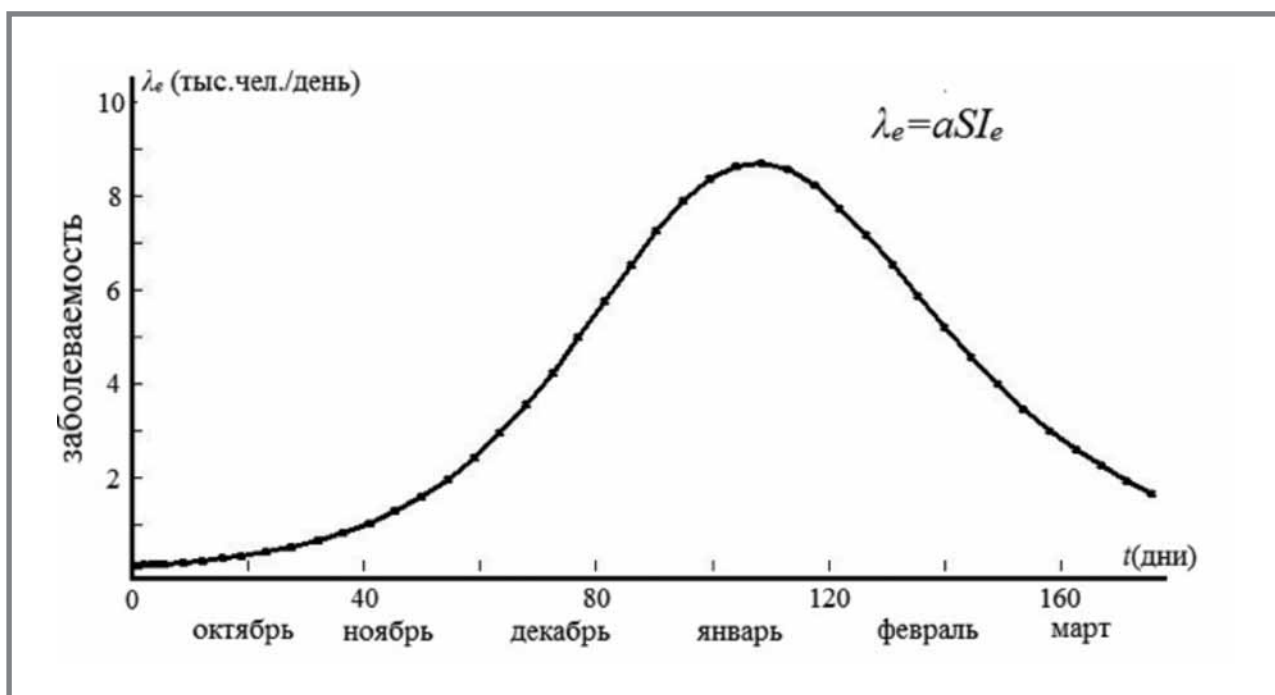


Таблица 1.

Приращения и относительные приращения компонент коллективного иммунитета за время первой прививки при разных ее интенсивностях в случае $k^- = 0,1 \dots k = 0,7$ $k^+ = 0,2$, $l^- = 0,3 \dots l = 0,4$ $l^+ = 0,3$

u_1 (тыс. чел./день)	ΔR^- (тыс. чел.)	ΔR (тыс. чел.)	ΔR^+ (тыс. чел.)	B_1^-	B_1^+	η_1
0	0,46	0,61	0,46	0,75	0,75	0,4
0,5	0,73	2,54	1,01	0,29	0,4	0,59
1	1,01	4,471	1,56	0,23	0,35	0,64
1,5	1,28	6,4	2,11	0,2	0,33	0,65
2	1,558	8,331	2,66	0,187	0,319	0,664

Таблица 2.

Приращения и относительные приращения компонент коллективного иммунитета за время первой прививки при разных ее интенсивностях в случае $k^- = 0,1 \dots k = 0,7$, $k^+ = 0,2$, $l^- = 0,1 \dots l = 0,8 \dots l^+ = 0,1$

u_1 (тыс. чел./день)	ΔR (тыс. чел.)	ΔR (тыс. чел.)	ΔR^+ (тыс. чел.)	B_1^-	B_1^+	η_1
0	0,1529	1,2233	0,1529	0,125	0,125	0,8
0,5	0,428	3,151	0,704	0,136	0,224	0,736
1	0,7039	5,0795	1,2557	0,1386	0,2472	0,7216
1,5	0,979	7,008	1,807	0,139	0,258	0,716
2	1,2549	8,9357	2,386	0,1404	0,2639	0,7121

Примечание: Вклад естественной компоненты при первой прививке: $\Delta R_e^- = 0,1529 \dots \Delta R_e = 1,2233 \dots \Delta R_e^+ = 0,1529$.

$\Delta R_e^- = 0,46 \dots \Delta R_e = 0,61 \dots \Delta R_e^+ = 0,46$.

Из сравнения двух вариантов по компоненте η_1 (см. табл. 1, 2) уже видно их качественное различие: если в первом варианте доля нормально иммунизированных (η_1) растет с ростом u_1 , то во втором падает. Следовательно, высокая доля иммунизируемых до нормального уровня естественным путем (l) позволяет существенно снизить интенсивность первичной вакцинации, добиваясь того же эффекта (того же значения η_1) при меньших интенсивностях. Этот ожидаемый эффект сопровождается более интересным, обнаруженным в сравнении вариантов по другим показателям.

В первом варианте (см. табл. 1): с ростом интенсивности первой вакцинации (u_1) доля с уровнем иммунитета ниже защитного (B_1^-) падает, а тогда полезно проводить первую вакцинацию с возможно большей интенсивностью; этот же вывод относится и к тем, у кого сформировался избыточный иммунитет после первой прививки (B_1^+): доля их падает с ростом интенсивности u_1 , а значит, и в отношении их полезно увеличивать u_1 .

Обратный эффект, рост B_1^- и B_1^+ с ростом u_1 , наблюдаемый во втором варианте (см. табл. 2), приводит к противоположному выводу: для уменьшения доли гипериммунизированных и недостаточно иммунизированных при первичной вакцинации полезно уменьшать ее интенсивность (u_1). Следовательно, выбор схемы вакцинации должен определяться состоянием взаимодействия попу-

ляции естественно циркулирующего возбудителя и человека. Результат этого взаимодействия задается вектором (l^-, l, l^+) . Из-за отсутствия надежных методов определения индивидуального уровня защиты [4], а значит, и отсутствия достоверного распределения иммунизируемых по трем подгруппам с разным уровнем защиты, трудно заранее задать конкретный вектор (l^-, l, l^+) . Однако, задавая компоненту l с завышением и занижением, можно увидеть разницу в характерах поведения B_1^- и B_1^+ для этих двух крайних случаев (рис. 3). Противоположный характер изменений позитивного и негативного эффектов от изменений u_1 приводит к задаче отыскания оптимальной величины u_1 , что составляет смысл иммунологической коррекции, предложенный в [2].

В случае двукратной вакцинации исследовалась ситуация, задаваемая тем же вектором $(k^-, k, k^+) = (0,2; 0,7; 0,1)$, что и в случае однократной вакцинации. Так как результаты повторной вакцинации в существенной мере зависят от индивидуальных решений привитых первично (вакцинироваться повторно или нет), то величины k^- , k , k^+ корректируются долями m^+ , m , m^- , отражающими эти решения. Вектор величин l^-, l, l^+ исключается, так как естественная компонента иммунизации представляет в этом случае меньший интерес. Для выполнения численного эксперимента взят вектор $(m^+, m, m^-) = (0; 0,5; 0,5)$ и заданы $s = 0,2$, $q = 0,7$. Анализ результатов показывает, что величины ΔR_2^+ , ΔR_2 , ΔR_2^- увеличиваются с ростом

Рисунок 3.

Зависимость показателей избыточности и недостаточности иммунизации от интенсивности первичной вакцинации: T1 – в случае равномерной естественной иммунизации, T2 – существенно неравномерно

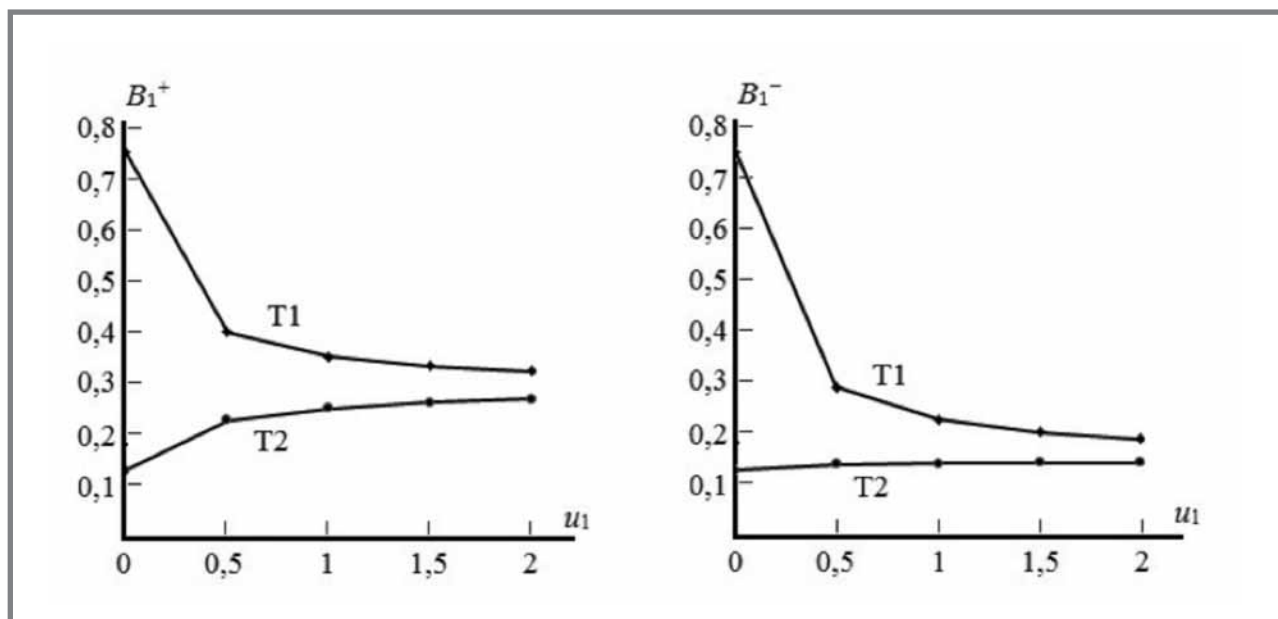


Таблица 3.

Приращения и относительные приращения компонент коллективного иммунитета за время второй прививки при одинаковой интенсивности первой и второй прививок ($u_1 = u_2$)

$u_1 = u_2$ (тыс. чел./ день)	ΔR^- (тыс. чел.)	ΔR (тыс. чел.)	ΔR^+ (тыс. чел.)	B_2^-	B_2^+	η_1
0	0	0	0			
0,5	0,116	2,363	0,525	0,049	0,222	0,788
1	0,225	4,725	1,05	0,033	0,333	1,182
1,5	0,338	7,088	1,575	0,049	0,444	1,773
2	0,450	9,450	2,10	0,073	0,666	2,660

интенсивности первичной вакцинации (u_1); с ними растут и показатели эффективности повторной вакцинации: B_2^-, B_2^+ (см. табл. 3).

Выводы

1. Коррекция результатов первичной вакцинации с помощью повторной прививки осуществима путем подбора оптимальной интенсивности первой прививки
2. В случае достаточно эффективной первичной вакцинации (около 70% получающих нормальный иммунитет) и достаточно равномерной естественной иммунизации ($I \approx I \approx I^*$) желательна вакцинация с большей интенсивностью, а при существенно неравномерной ($I \gg I \approx I^*$) – с меньшей.

3. При начально равных показателях недостаточности и избыточности иммунизации (B_1^-, B_1^+) показатель избыточности более чувствителен к росту интенсивности первичной вакцинации, чем показатель недостаточности; также и при повторной вакцинации показатель избыточности (B_2^+) растет значительно быстрее показателя недостаточности (B_2^-).
4. Повторная вакцинация ведет к перераспределению численностей трех подгрупп: с нормальным иммунитетом, недостаточным и избыточным, при этом с нормальным – в наибольшей степени.
5. Коэффициент полезности вторичной вакцинации (η_2) растет с ростом интенсивности первичной значительно быстрее, чем коэффициент полезности первичной (η_1).

Литература

1. Грипп. Г.И. Карпунин, ред. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2001: 358.
2. Медуницын Н.В., Яковлева Т.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 3: 70 – 78.

3. Колесин И.Д., Житкова Е.М. Оптимизация противоэпидемической профилактики школьников. Автоматика и телемех. 2008; 7: 129 – 135.
4. Пинегин Б.В., Черединов А.Н., Хаитов Р.М. Оценки иммунной системы человека: сложности и достижения. Вестник РАМН. 1999; 5: 11 – 15.
5. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. Ленинград: Медицина; 1984: 384.

References

1. Influenza. Ed.: G.I. Karpuhin. Sanct Petersburg: Hippocrates; 2001: 358 (in Russian).
2. Medunitsyn N.V., Yakovleva T.V. Perfection approaches to vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 3: 70 – 78 (in Russian).
3. Kolesin I.D., Zhitkova E.M. Optimization of anti-epidemic prevention of schoolchildren. Automation and Remote control. 2008; 7: 129 – 135 (in Russian).
4. Pinegin B.V., Cheredeev A.N., Khaitov R.M. Estimates of the human immune system: the complexity and achievement. Herald of RAMS. 1999; 5: 11 – 15 (in Russian).
5. Smorodintsev A.A. Influenza and its prevention. Leningrad: Medicine; 1984: 384 (in Russian).

Оценка расходов, связанных с амбулаторным и стационарным лечением ОРВИ и гриппа и их осложнений

З.Ш. Нурматов (z.nurmatov@mail.ru)

НПО «Профилактическая медицина» Минздрава Кыргызской Республики, г. Бишкек

Резюме

До настоящего времени в Кыргызской Республике не проводилось оценки экономического ущерба от заболеваемости населения Республики ОРВИ и гриппом.

Цель настоящего исследования заключалась в определении экономического ущерба, наносимого гриппом и ОРВИ, в Республике. Исследование проводилось в 2013 – 2014 годах на базе двух стационаров и поликлиники г. Бишкека с включением в него госпитализированных больных детей и взрослых, а также больных, получивших амбулаторное лечение. При этом было установлено, что затраты на один случай среди исследуемых больных составили 4771,41 сома (97,79 долл. США). Затрат на медицинские расходы было меньше, чем на немедицинские (41,3 в сравнении с 58,7%).

Результаты данного исследования позволили впервые в Кыргызстане рассчитать общую сумму затрат на лечение ОРВИ и гриппа. В 2013 году они составили 636 516 889,2 киргизских сома, или 13 835 558,85 долл. США. Анализ результатов исследования позволил определить факторы, влияющие на объем расходов медицинских учреждений и больных, а также дать обоснование необходимости проведения профилактических прививок против гриппа среди населения в качестве высокоэффективной меры как с медицинской, так и с экономической позиций.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, экономический ущерб, вакцинация

Assessment of the Costs Associated with Outpatient and Inpatient Treatment of ARVI and Influenza and its Complications

Z.Sh. Nurmatov (z.nurmatov@mail.ru)

Scientific Production Association «Preventive Medicine»

Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

Abstract

In this paper the authors are presenting the analysis of an economic burden caused by influenza and acute respiratory viral infections (ARVI). This is the first study of its kind in the Kyrgyz Republic.

The goal of the study was to calculate the economic burden caused by the flu and ARVI morbidity in the Republic. The study was done during 2013 – 2014 on the basis of two hospitals among inpatients and in the basis of a policlinic in the city of Bishkek among outpatients. We found that the cost of one case of flu or ARVI was 4771.41 kyrgyz som (USD 97.79). In the overall structure, the cost of medical expenses was lower than the cost of non-medical expenses (41.3 compared to 58.7%).

Results of this study allowed for the first time in Kyrgyzstan to calculate the total cost for treatment of ARVI and influenza in the country. For the year 2013 they amounted to 636 516 889.2 kyrgyz som or USD 13,835,558.85. Results of the study allowed determining the factors that influence the costs that medical institutions and patients face, as well as come up with recommendations on the need for preventive vaccination against influenza.

Key words: influenza, acute respiratory viral infections, economic damage, vaccination

Введение

Доля ОРВИ и гриппа в структуре инфекционной заболеваемости в Кыргызской Республике занимает от 60 до 78%. В эпидемический сезон

среди пациентов инфекционных больниц она доходит до 80% [1, 2]. Несмотря на высокую заболеваемость ОРВИ и гриппом и связанные с ней затраты, в Центральной Азии, в состав которой