

Применение математического моделирования для анализа вспышек ветряной оспы в детских организованных коллективах

И.В. Михеева¹ (irina_mikheeva@mail.ru), А.Н. Герасимов²,
Т.С. Салтыкова^{1,2}, М.В. Ермоленко¹, Е.М. Воронин¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва (info@crie.ru)
²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

В статье приведены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа данных расследования 126 вспышек ветряной оспы с 10 и более случаями заболевания, имевших место в дошкольных образовательных учреждениях и школах Москвы в 2007 – 2009 годах. С помощью математического моделирования процесса распространения ветряной оспы доказано наличие скрытых, незарегистрированных источников возбудителя инфекции внутри детского коллектива. Показано, что развитие эпидемической вспышки в детском учреждении происходило главным образом за счет вторичных источников возбудителя инфекции, а не за счет новых заносов вируса в коллектив.

Ключевые слова: ветряная оспа, эпидемическая вспышка, скрытые источники возбудителя инфекции, математическое моделирование эпидемического процесса

The Use of Mathematical Modeling in the Analysis of Outbreaks of Chickenpox in Children's Organized Groups

I.V. Mikheeva¹ (irina_mikheeva@mail.ru), A.N. Gerasimov², T.S. Saltykova^{1,2}, M.V. Ermolenko¹, E.M. Voronin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being of the Russian Federation, Moscow (info@crie.ru)

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

The paper presents the results of a retrospective epidemiological analysis of the investigation data of 126 outbreaks with 10 or more cases of chickenpox that took place in pre-school educational institutions and schools in Moscow in 2007 – 2009. With the help of the mathematical modeling of the chickenpox spread process the presence of the hidden, unregistered sources of infection within a group of children was proved. It was shown that the development of the outbreak in a children's institution occurred, mainly, due to secondary sources of infection, and but not due new introduction of the virus into the collective.

Key words: chickenpox, epidemic outbreak, hidden sources of the pathogen, mathematical modeling of the epidemic process

Введение

Ветряная оспа – вирусное заболевание, поражающее большинство детского населения нашей страны. До 90% детей переносят эту инфекцию в период посещения дошкольных образовательных учреждений (ДОУ), где нередко формируются множественные эпидемические очаги ветряной оспы.

Для повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий в детских коллективах необходимо знать механизмы развития эпидемических вспышек, устанавливать вероятные источники возбудителя. В то же время для аэрогенных инфекций последнее часто не представляется возможным. Поэтому для их изучения помимо статистического анализа используют математические методы, позволяющие моделировать эпидемическую ситуацию и прогнозировать ее развитие.

Цель исследования – определение особенностей развития эпидемических вспышек ветряной оспы в детских коллективах с использованием методов математического моделирования.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных расследования вспышек ветряной оспы с числом случаев 10 и более, имевших место в 119 ДОУ и семи средних школах Москвы в 2007 – 2009 годах.

В изученных множественных очагах инфекции было зарегистрировано 2196 случаев ветряной оспы, при этом с больными контактировали 27 817 детей.

В целях выявления закономерностей формирования эпидемических вспышек ветряной оспы в детских организованных коллективах использовали метод математического моделирования с применением методики формальной аппроксимации.

Полученные в результате математического моделирования и реальные данные о распределении заболеваемости в групповых очагах ветряной оспы представляли в виде линейных графиков и проводили их сравнительный анализ.

Для обработки материалов использовали программы Microsoft Excell и SPSS.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный эпидемиологический анализ материалов, полученных при изучении вспышек ветряной оспы в детских коллективах Москвы, показал, что из 1143 групп ДОУ ветряной оспой были поражены 432 (37,79%) детских коллектива, из 161 класса школ – 41 (25,47%). Таким образом, при заносе возбудителя ветряной оспы в детское дошкольное учреждение, несмотря на соблюдение принципа групповой изоляции, инфекция распространялась интенсивнее, чем в школах ($t = 3,31$, $P < 0,05$). Этот факт может быть обусловлен наличием среди дошкольников большей прослойки восприимчивых к ветряной оспе детей, чем среди учащихся школ, что и формирует возрастную структуру заболеваемости этой инфекцией.

Вторичные случаи заболевания ветряной оспой регистрировались в 11,9% изученных вспышек в тех же коллективах (группах, классах), где возникли первые случаи заболевания, в 88,1% изученных вспышек – в других группах ДОУ и классах школ, что может служить свидетельством нарушений принципа групповой изоляции в ДОУ.

Было установлено, что 21 (16,7%) эпидемическая вспышка началась с двух и более случаев заболевания, как результат одновременного заражения нескольких человек от невыявленного больного. При этом в 9-ти эпидемических очагах в первый день вспышки заболели по два ребенка, в семи – по три, в трех – по четыре ребенка, в одном – шесть детей. Одна вспышка в детском саду началась с одновременного заболевания 12 детей.

Продолжительность вспышек варьировалась от 7 до 102 дней. При этом минимальный интервал между возникшими последовательно случаями ветряной оспы составил один день, максимальный – 35 дней.

При изучении динамики формирования очагов инфекции в отдельных коллективах (группах, классах) было выявлено, что в развитии пяти из 126 ($4,0 \pm 1,75\%$) вспышек наблюдалось прерывание эпидемического распространения ин-

фекции на период более 21 дня, что превышает длительность максимального инкубационного периода ветряной оспы (рис. 1).

Представленная на рисунке вспышка произошла в одном из детских садов. Первый случай ветряной оспы был зарегистрирован 28 января в группе № 5 (табл. 1).

Через 28 дней второй и третий случаи ветряной оспы имели место в группах № 2 и № 1. Через 13 дней в той же группе № 2 зарегистрирован четвертый случай инфекции, и в следующие два дня возникли последовательно еще два случая в той же группе и один случай – в группе № 6. Практически через два месяца после первого заболевания в группе № 5, с которой началась вспышка, был зарегистрирован еще один случай заболевания.

Возникновение новых случаев ветряной оспы, по всей вероятности, могло свидетельствовать как о повторном заносе возбудителя в учреждение, так и о наличии бессимптомных форм, поддерживающих эпидемический процесс в период отсутствия манифестных форм заболевания.

Продолжительные интервалы между случаями, одновременное заболевание нескольких детей в разных группах, «возвращение» инфекции в тот же коллектив после длительного перерыва дали основание предположить, что в детских учреждениях существовали скрытые, незарегистрированные источники возбудителя инфекции. Данная гипотеза нуждалась в лабораторном подтверждении, что не входило в задачи настоящего исследования.

Во всех учреждениях, где имели место изученные вспышки ветряной оспы, проводились в полном объеме регламентированные противоэпидемические мероприятия по выявлению и изоляции заболевших. В группы, где были случаи заболевания, не принимали детей, не болевших ветряной оспой. Однако эти меры не предотвратили эпидемического распространения инфекции. После каждого перерыва эпидемического процесса вспышка считалась закончившейся, и новые заболевания связывали с заносом возбудителя в

Рисунок 1.
Хронология развития вспышки ветряной оспы в одном из ДОУ Москвы

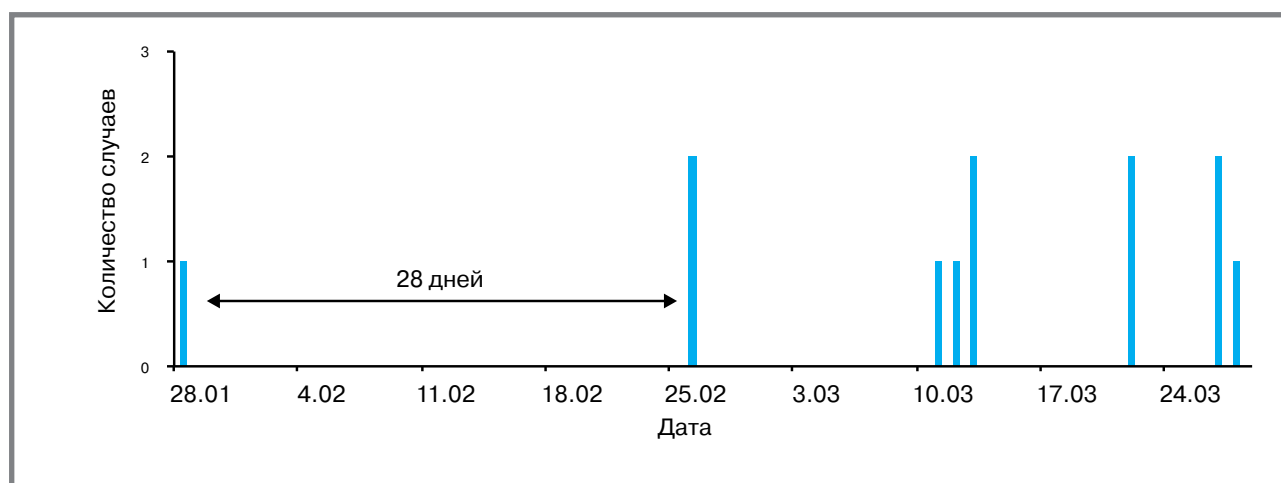


Таблица 1.
Динамика вспышки ветряной оспы в ДОУ

№ группы	Дата регистрации заболевания								всего случаев
	28.01	26.02	11.03	12.03	13.03	22.03	27.03	28.03	
5	*						*		2
6					*	*			2
2		*	*	*	*	*	*	*	7
1		*							1
Всего случаев	1	2	1	1	2	2	2	1	12

Примечание: *случай ветряной оспы.

те же группы, где ранее, в начале вспышки, уже наблюдались манифестные случаи инфекции.

Все имевшиеся данные о случаях заболевания ветряной оспой в ДОУ были суммированы, и была построена диаграмма «объединенной» вспышки ветряной оспы в 87-ми детских коллективах (рис. 2).

Продолжительность «объединенной» вспышки ветряной оспы составила 88 дней, при этом в первый день было зарегистрировано 87 случаев заболевания. Как видно на диаграмме, течение вспышки имело волнообразный характер с периодами подъема и спада. Интервалы между пиками составили 13 – 16 дней. Максимальное количество заболеваний пришлось на 14 – 15-й день (68 – 71 случай). В дальнейшем наблюдалось постепенное угасание активности вспышки.

В период сезонного подъема заболеваемости ветряной оспой в детском учреждении более вероятно наличие множественных случаев заболевания, разделенных небольшими промежутками времени, чем возникновение случаев через большие временные интервалы. Эта особенность может создать эффект эпидемической вспышки, даже если источники возбудителя для всех заболевших находятся вне коллектива, то есть при множественных заносах возбудителя в коллектив.

Абсолютное число случаев заболевания детей зависит от типа и величины детского организованного коллектива, территориально-географического местоположения (город/село; территория с повышенным или пониженным уровнем заболеваемости ветряной оспой) [1, 2].

С помощью математической модели на основе формулы со сдвинутым суммированием был построен график динамики вспышки ветряной оспы при допущении, что внутри коллектива не формируются вторичные источники возбудителя, а заболеваемость поддерживается за счет заносов [3].

Пусть: $Z(n)$ – количество случаев заболевания за день года номер n ,

N – общее число заболеваний за учетный период в ДОУ,

$P(n) = Z(n)/N$ – вероятность заболевания в n -й день года,

$Z(n)$ и $Z(n + k)$ – количество заболеваний в дни с номерами n и $n + k$,

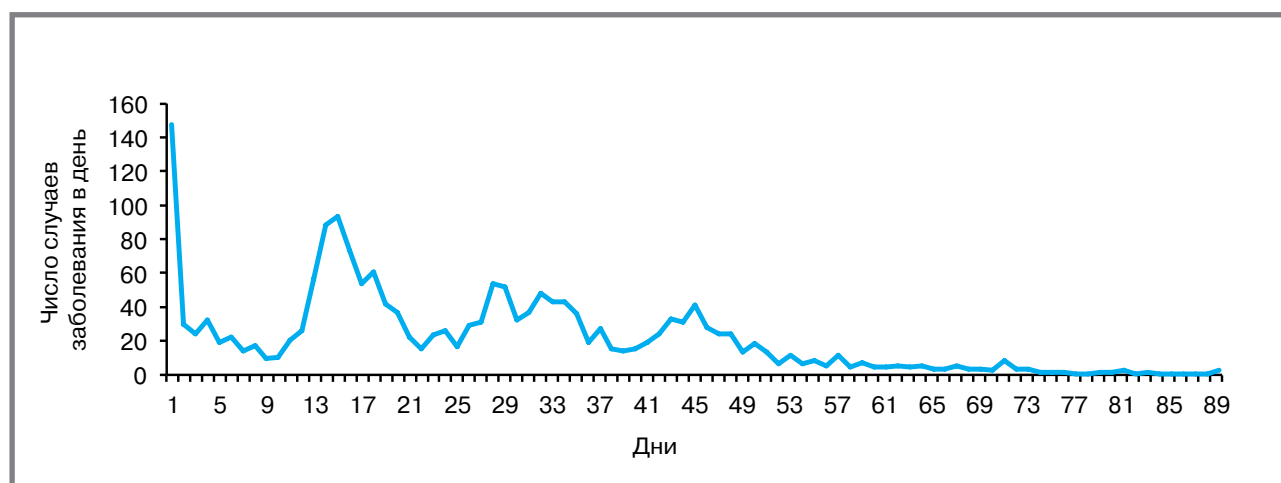
$P(n + k) = Z(n + k)/N$ – вероятность заболевания в $n + k$ -й день года.

Полагаем, что у нас есть два события:

в день года n есть заболевший – событие $A(n)$,
в день года $n + k$ есть заболевший – $A(n + k)$.

Тогда вероятность того, что через k дней после зарегистрированного в ДОУ заболевания бу-

Рисунок 2.
Динамика «объединенной» вспышки ветряной оспы в детском коллективе



дет зафиксирован еще один случай заболевания ($P(A)$), прямо пропорциональна

$$\sum_{n=1}^{365} Z(n)Z(n+k)$$

Последовательно вычисляем для каждого из дней года:

$$P(A) = P(A(1)A(1+k)) + P(A(2)A(2+k)) + \dots$$

$$+ P(A(365)A(365+k)) = \sum_{n=1}^{365} P(A(n)A(n+k)) =$$

$$\sum_{n=1}^{365} \frac{Z(n)Z(n+k)}{N * N} = \frac{1}{N * N} \sum_{n=1}^{365} Z(n)Z(n+k)$$

Полученная с учетом представленных выше расчетов кривая динамики заболеваемости в очаге имела следующий вид (рис. 3).

В рамках принятой модели первые 14 – 15 дней с момента регистрации первого случая заболевания исключили из рассмотрения – как период времени, соответствующий средней продолжительности инкубационного периода ветряной оспы.

При сравнении графиков динамики «объединенной» вспышки в ДОУ (см. рис. 2) и рассчитанной на основе математической модели (см. рис. 3) выявлено их качественное различие. Рассчитанная математическая модель вспышки дала убывающую динамику заболеваемости, практически совпавшую с экспоненциальной зависимостью (которая была бы справедлива, если бы случаи заболевания были независимы и равновероятны в разное время года). Достоверность убывания числа случаев заболевания по экспоненциальной зависимости подтверждается высоким значением достоверности кривой аппроксимации R^2 , которое составляет 0,9706. Смоделированная вспышка (см. рис. 3) имела локальные подъемы и фазы изменения скорости снижения ежедневного числа случаев заболевания, но в целом качественно

совершенно не соответствовала полученному графику «объединенной» вспышки в ДОУ (см. рис. 2).

На этом основании был сделан вывод, что развитие эпидемической вспышки в детском учреждении происходило главным образом за счет вторичных источников возбудителя инфекции, а не за счет новых заносов вируса в коллектив.

Выводы

1. Результаты изучения особенностей развития множественных (10 и более случаев) очагов ветряной оспы в детских организованных коллективах позволяют сделать вывод, что проводимые противоэпидемические мероприятия в группах и классах, где были зарегистрированы первые заболевшие, оказались недостаточно эффективными и не предотвратили распространения ветряной оспы.

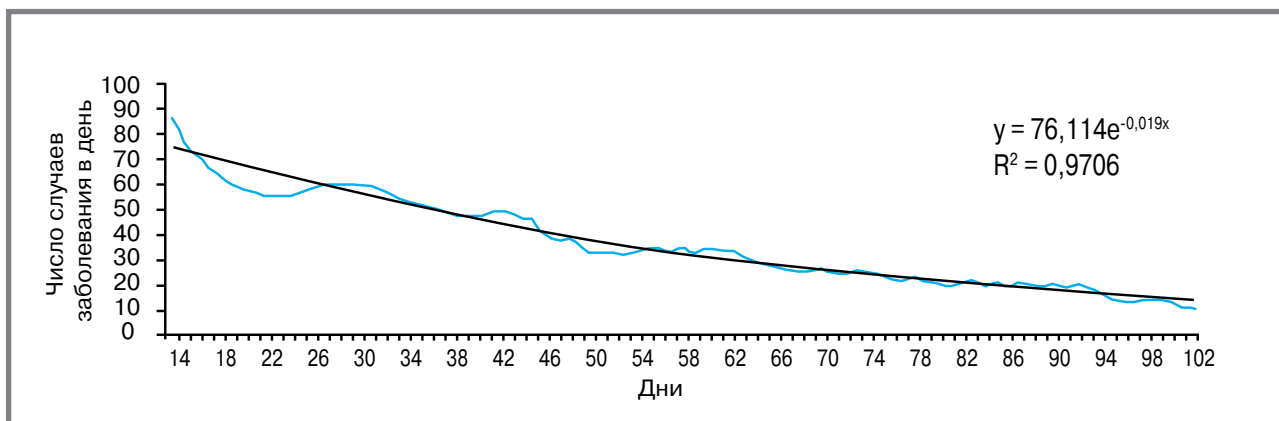
2. Было установлено, что:

- 21 (16,7% из числа изученных) вспышка ветряной оспы начиналась с двух и более случаев заболевания, что явилось результатом одновременного заражения нескольких человек от невыявленного больного;
- при развитии пяти из 126-ти ($4,0 \pm 1,75\%$) детально изученных эпидемических вспышек отмечалось прерывание эпидемического распространения инфекции, превышающее максимальный инкубационный период (21 день);
- наблюдалось «возвращение» возбудителя инфекции в тот же коллектив (группу, класс) после длительного перерыва.

Все приведенные факты, а также результаты математического моделирования распространения ветряной оспы внутри детских коллективов позволяют предположить, что в них существовали скрытые, незарегистрированные источники возбудителя инфекции.

Наличие скрытых источников возбудителя и возможность инapparантного течения ветряной оспы у детей требуют изменения тактики проведения противоэпидемических мероприятий в

Рисунок 3.
Динамика вспышки ветряной оспы при отсутствии источников возбудителя внутри коллектива



очагах инфекции в организованных коллективах. Поскольку на практике выявить все инapparантные формы заболевания у лиц, контактировавших с источником возбудителя, не представляется возможным, основной мерой профилактики вторич-

ных случаев заболевания в очаге должна стать иммунизация контактных лиц, не болевших ветряной оспой, не получивших вакцинации против этой инфекции или имеющих неизвестный анамнез в отношении нее.

Литература

1. Герасимов А.Н., Архипенко А.Ю. Влияние изменений в демографической структуре населения на заболеваемость антропонозными инфекциями // Вестник РАМН. 2001. № 1. С. 44 – 46.
2. Герасимов А.Н., Разжевайкин В.Н. Учет неоднородности популяций при исследовании распространенности инфекции // Труды Института системного анализа РАН. 2007. № 31 (1). С. 116 – 121.
3. Clancy D., Green N. Optimal intervention for an epidemic model under parameter uncertainty. Math. Biosci. 2007. V. 205 (2). P. 297 – 314.

Возможности использования поликлональных крысиных антисывороток в антигенном анализе вирусов гриппа человека

Д.М. Даниленко (daria.baibus@gmail.com), Н.И. Коновалова, А.В. Прокопец, Е.Р. Бильданова, М.Ю. Еропкин, А.А. Соминина

ФГБУ «НИИ гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме

В статье представлены результаты сравнительного анализа реакции торможения гемагглютинации (РТГА), выполненной с использованием хорьковых и крысиных антисывороток. Показано, что крысиные антисыворотки могут успешно применяться в антигенном анализе, поскольку данные, полученные при их использовании, соответствуют данным, полученным на хорьковых антисыворотках. Высокие коэффициенты корреляции, рассчитанные для сравнения этих типов сывороток, подтверждают достоверность представленных результатов. Впервые проведено построение двумерных антигенных карт на основе данных РТГА с использованием крысиных антисывороток, позволяющих оценить направление эволюционной изменчивости вирусов гриппа.

Ключевые слова: хорьковые антисыворотки, крысиные антисыворотки, антигенная картография

Potential Use of Rat Polyclonal Antisera for Antigenic Analysis of Human Influenza Viruses

D.M. Danilenko (daria.baibus@gmail.com), N.I. Konovalova, A.V. Prokopetz, E.R. Bil'danova, M.Yu. Erokin, A.A. Sominina
Research Institute of Influenza, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Abstract

The article presents the comparative data on hemagglutination inhibition test (HI) performed with ferret and rat antisera. The HI showed that rat antisera can be successfully used in antigenic analysis considering the fact that the gained data is fully comparable with that obtained for the ferret antisera. High indexes of correlation calculated to compare the results clearly demonstrate the validity of the data. For the first time we present two-dimensional antigenic maps based on HI tests with rat antisera which permit to evaluate the evolutionary trends of contemporary human influenza viruses.

Key words: ferret antisera, rat antisera, antigenic cartography

Введение

Постоянные изменения поверхностных антигенов вирусов гриппа лежат в основе ежегодных эпидемий. Основным инструментом надзора за антигенными характеристиками вирусов гриппа явля-

ется реакция торможения гемагглютинации (РТГА) [5]. При этом международным принятым стандартом служат хорьковые постинфекционные антисыворотки, поскольку модель гриппозной инфекции у хорьков при интраназальном капельном заражении