



ITMO UNIVERSITY

Saint Petersburg, Russia

Количественная оценка взаимосвязи заболеваемости гриппом в последовательных эпидемических сезонах на основе модельного подхода

Леоненко Василий Николаевич, к.ф.-м.н.

Исследование поддержано проектом РНФ №20-71-00142

XIII конференция по математическим моделям
и численным методам в биоматематике. 2-3 ноября 2021 г.

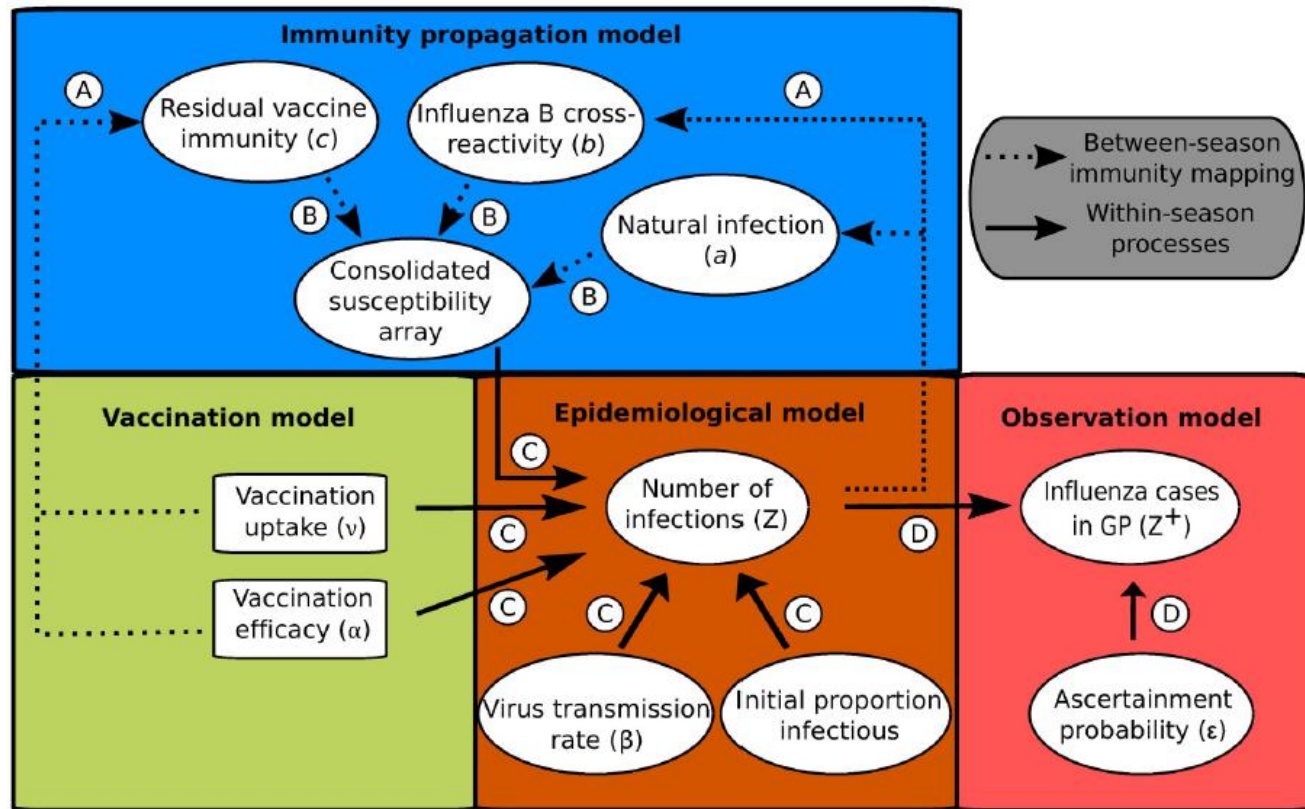
- **Цели исследования:**

- объяснить, каким образом происходит формирование популяционного иммунитета к гриппу в городах РФ во время фиксированного эпидемического сезона (разработать модели, согласующиеся с данными серологических исследований)
- построить статистические и механистические модели многолетней динамики гриппа с учётом уровней популяционного иммунитета (понять, как согласовать биологические исследования и модельные оценки)

Популяционный иммунитет к гриппу: модельные гипотезы

- ✓ Отсутствует или очень низкий к новым штаммам
- ✓ В долгосрочном периоде: растёт по мере циркуляции штамма в популяции
- ✓ В масштабах эпидсезона: растёт при эпидемической вспышке и постепенно снижается при её отсутствии

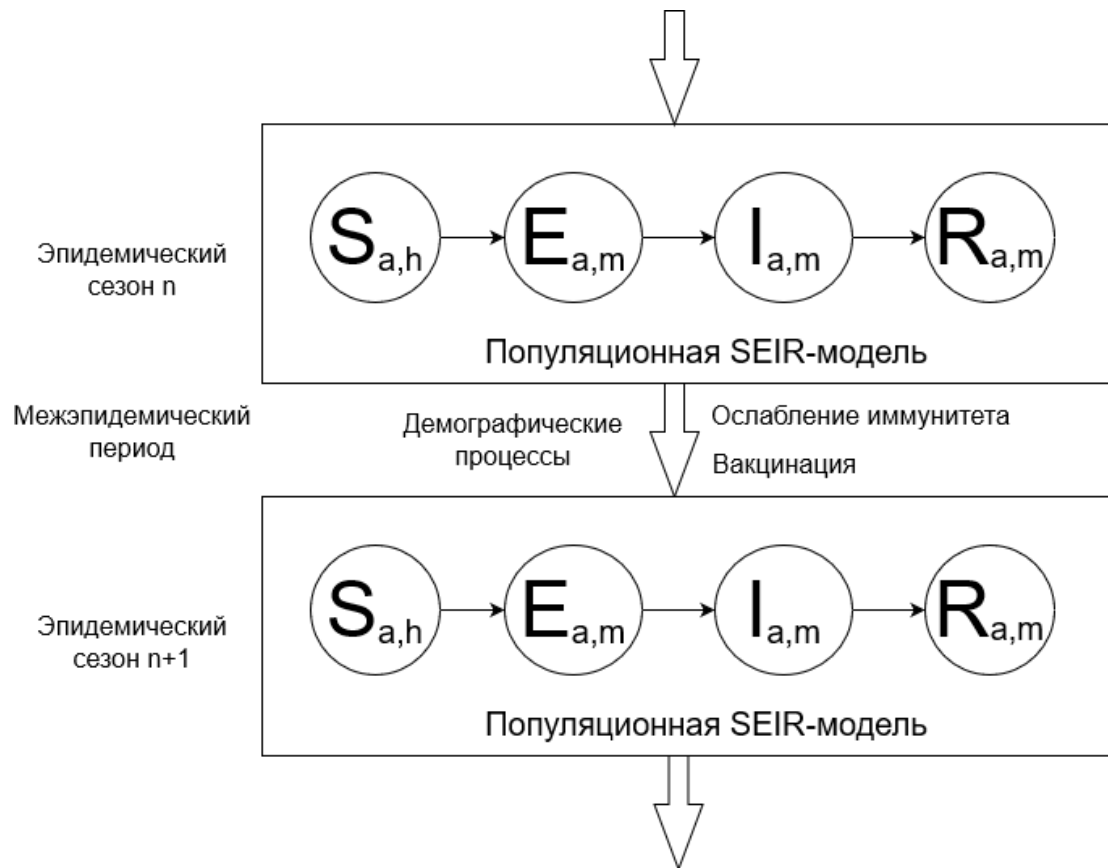
Модель многолетней динамики гриппа



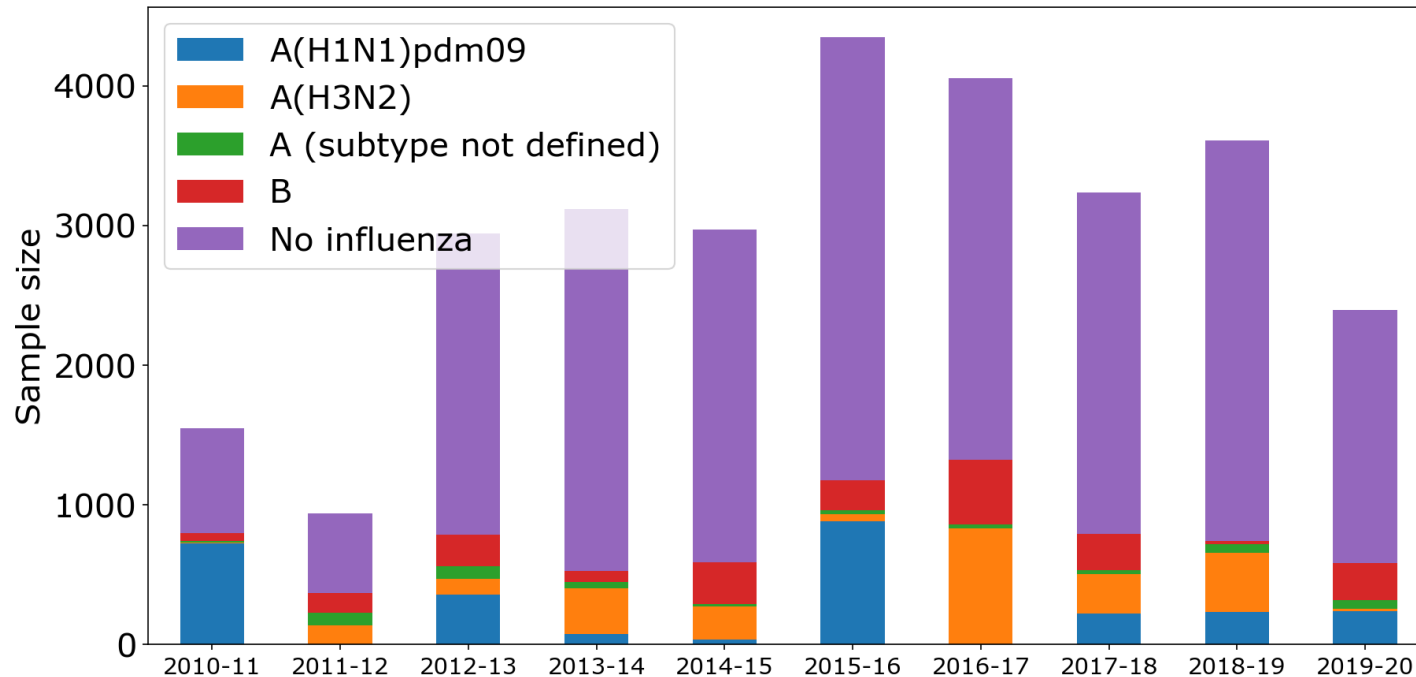
Источник: Hill et al., PLoS Comput Biol, 2019.

- ✓ Создать популяционную мультиштаммовую модель динамики гриппа
- ✓ Связать модельные оценки иммунитета с данными серологических исследований и уровнями вакцинации
- ✓ Смоделировать несколько последовательных эпидемий и оценить их влияние друг на друга (за счёт формирования иммунитета)

Модель многолетней динамики гриппа

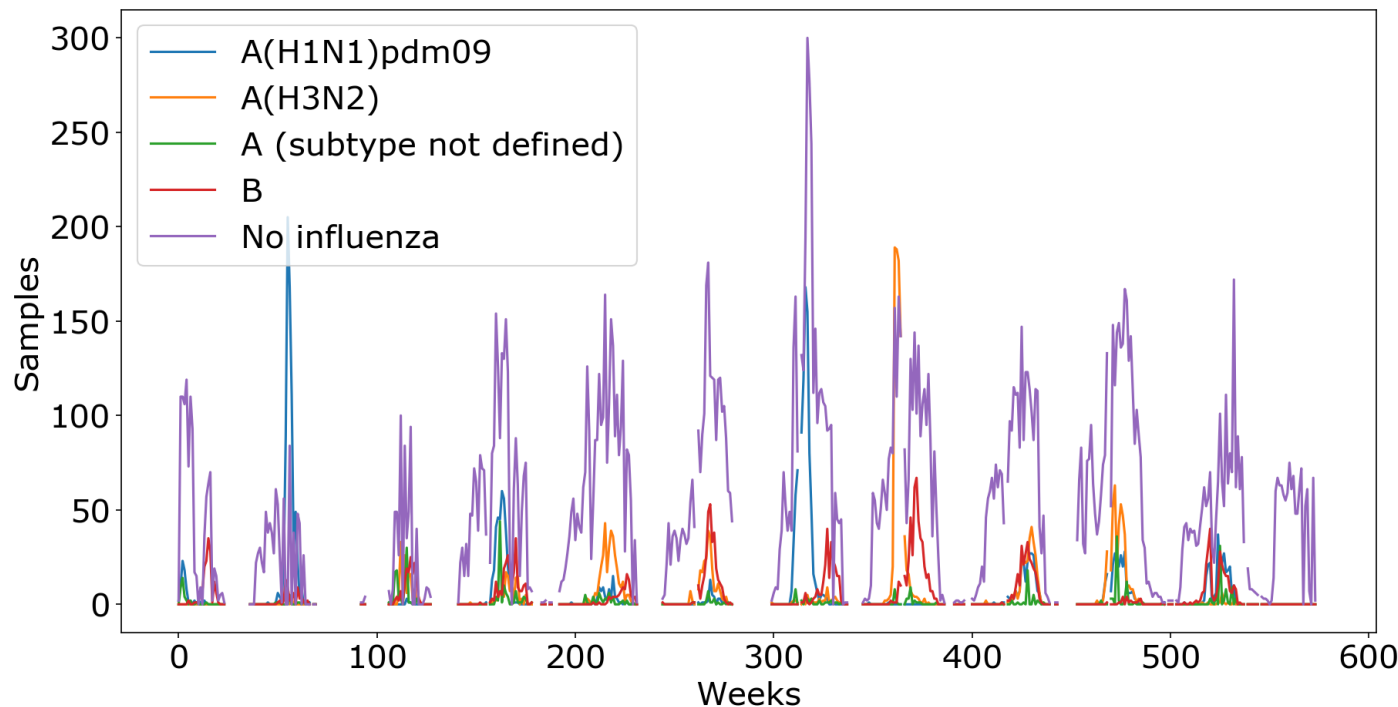


Исходные данные



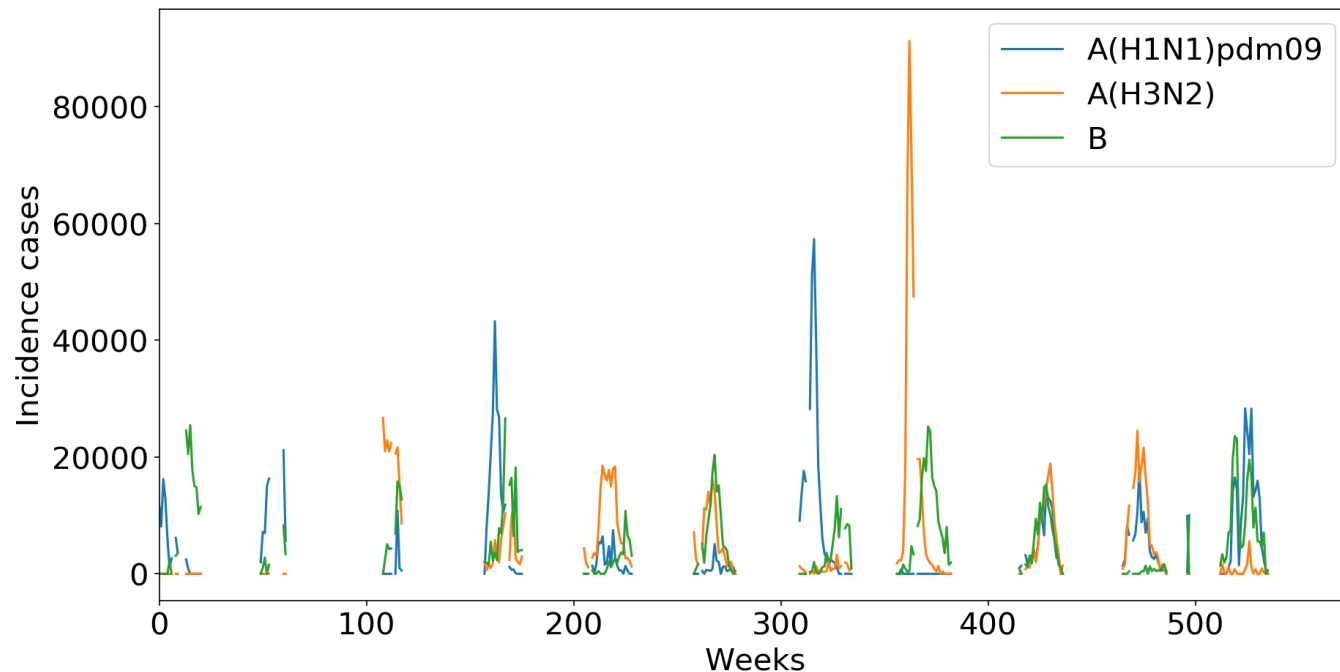
Распределение типов штаммов ОРВИ и гриппа по эпидемическим сезонам, пример для Москвы

Исходные данные



Еженедельное количество выявленных образцов различных штаммов гриппа и ОРВИ по данным серологических исследований, пример для Москвы. По оси Ох отмечены номера недель, начиная с первой недели эпидемического сезона 2010-2011 гг.

Сгенерированные данные



Результат работы алгоритма генерации данных многолетней заболеваемости, вызванной конкретными штаммами гриппа, для примера Москвы

Исходная модель

- ✓ Эпидсезоны отличаются долей восприимчивых α и интенсивностью эффективных контактов λ
- ✓ Значения параметров связаны соотношением $\alpha\lambda = k = \text{const}$ [1].

Число заболевших за день

Доля заразных из болеющих τ дней

$$y(0, t+1) = \frac{\lambda}{\rho} x(t) \sum_{\tau=0}^T y(\tau, t) g(\tau),$$
$$x(t+1) = x(t) - y(0, t+1),$$
$$y(\tau, t+1) = y(\tau-1, t),$$
$$x(0) = \alpha \rho,$$

Численность населения города

Макс. продолжительность болезни

$$y(\tau, 0) = 0, \tau = 1, 2, \dots, T$$

Применённая модель

- ✓ h – история заболевания гриппом в предыдущем сезоне (для восприимчивых)
- ✓ m – штамм, который вызвал заболевание (для инфицированных)
- ✓ $f(h, m)$ – доля восприимчивых к штамму m при истории заболевания h

$$x_{t+1}^{(h)} = \max \left\{ 0, \left(1 - \sum_{m=1}^{n_s} \frac{\beta^{(m)}}{\rho} \bar{y}_t^{(m)} f(h, m) \right) x_t^{(h)} \right\}, h \in \overline{1, n_s + 1},$$

$$y_{t+1}^{(m)} = \frac{\beta^{(m)}}{\rho} \bar{y}_t^{(m)} \sum_{h=1}^{n_s+1} f(h, m) x_t^{(h)}, m \in \overline{1, n_s},$$

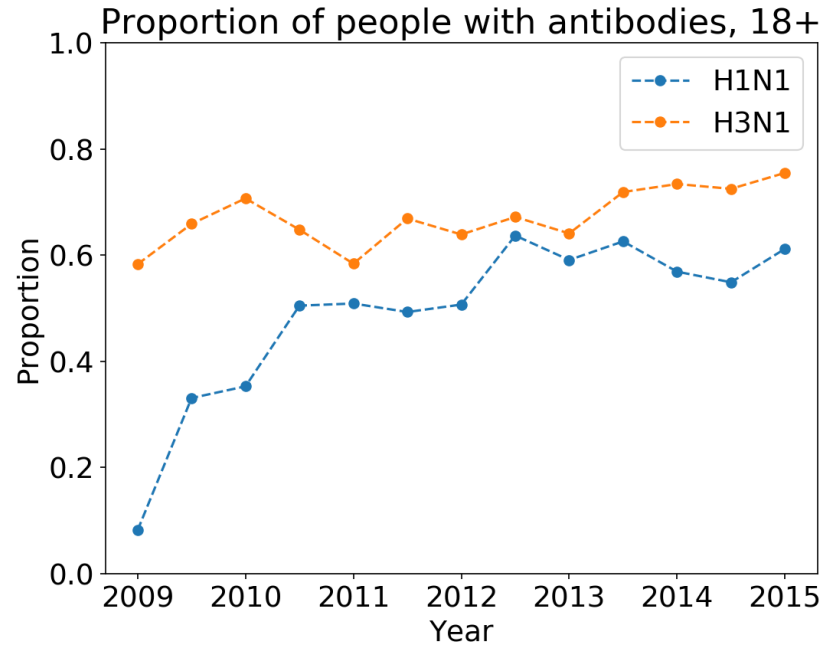
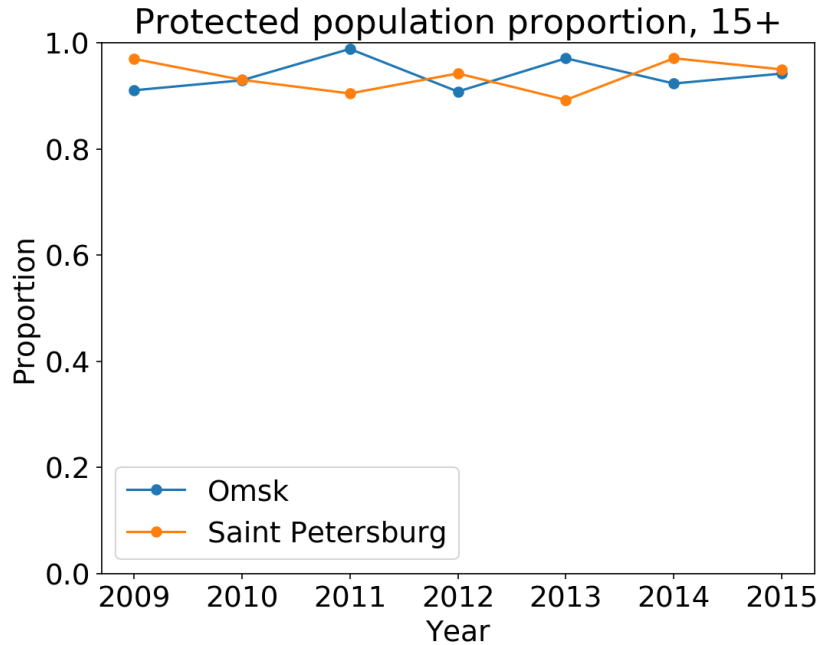
$$\bar{y}_t^{(m)} = \sum_{\tau=0}^T y_{t-\tau}^{(m)} g_{\tau}^{(m)}, m \in \overline{1, n_s},$$

$$x_0^{(h)} = \alpha^{(h)} ((1 - \mu)\rho - \sum_{m=1}^{n_s} y_0^{(m)}) \geq 0, h \in \overline{1, n_s + 1}$$

$$y_0^{(m)} = \varphi_0^{(m)} \geq 0, m \in \overline{1, n_s}.$$

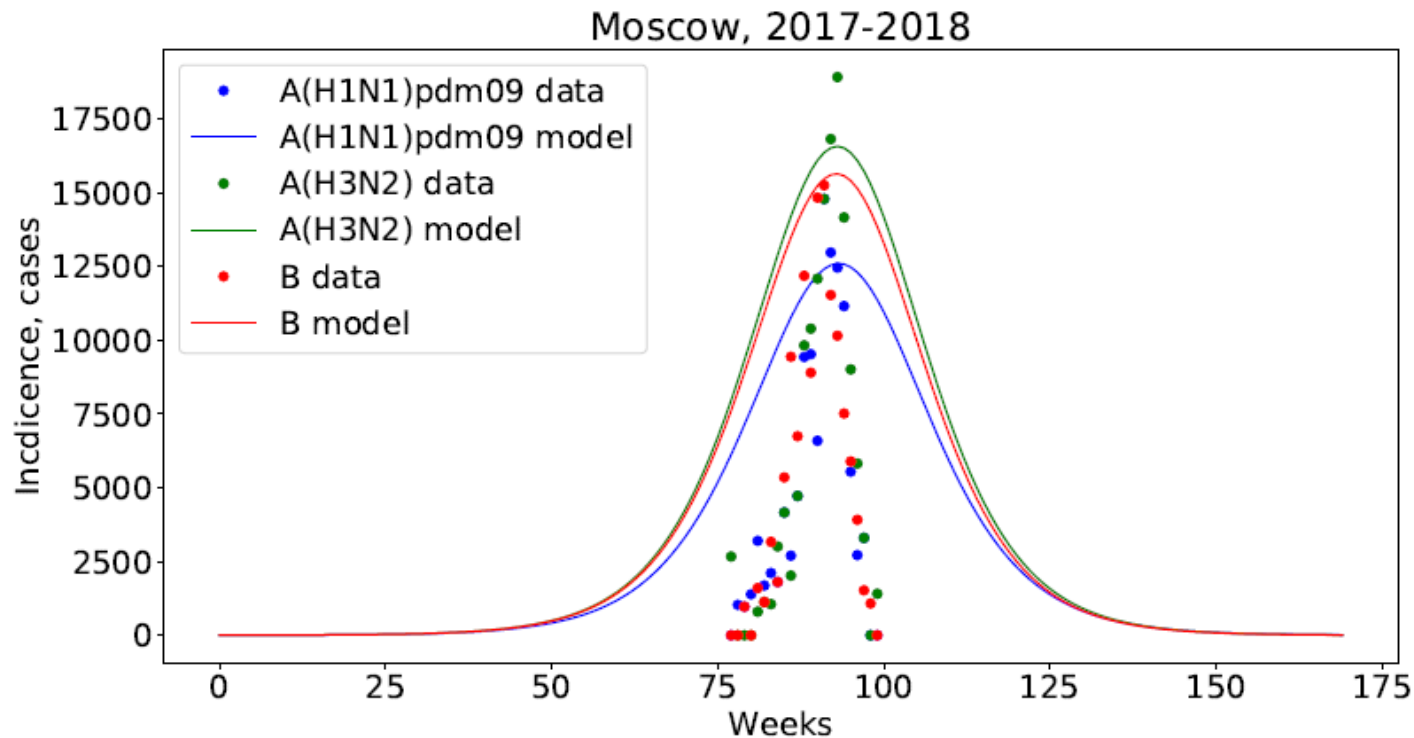
$$f(h, m) = \begin{cases} a, & m = h, \\ 1, & m \neq h. \end{cases}$$

Оценка уровней иммунитета



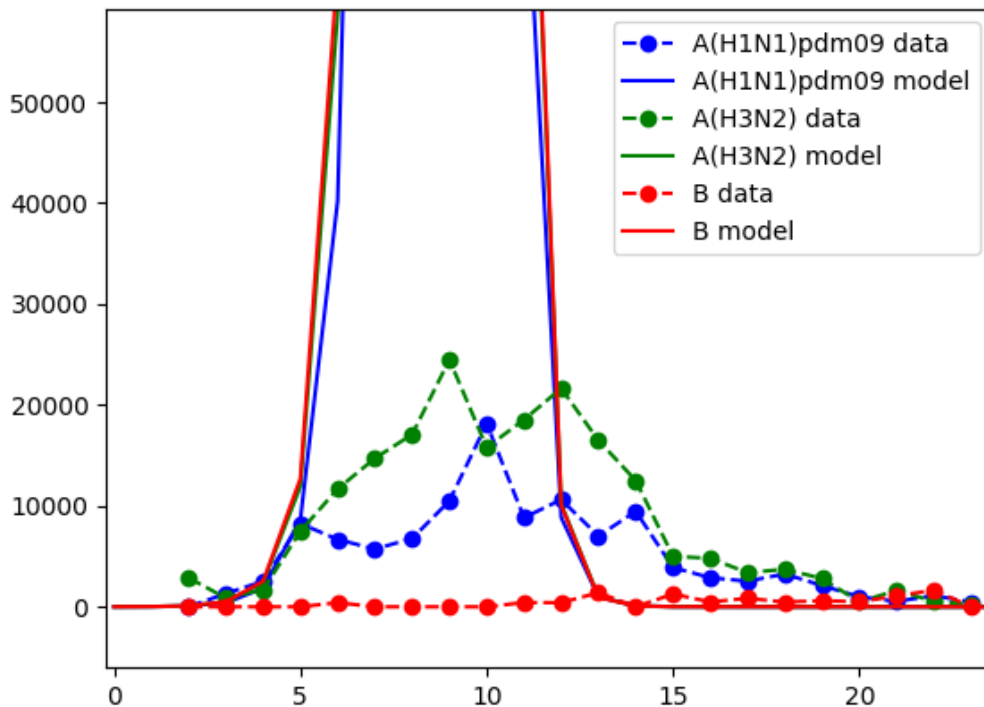
- ✓ Модельная оценка иммунитета (Leonenko, Bobashev, 2019) значительно отличается от результатов серологических исследований
- ✓ Доля защищённых индивидов довольно высока в обоих случаях (противоречит предположению Hill et al., 2019)

Калибровка модели



Моделирование динамики заболеваемости в Москве при отсутствии полностью защищённых индивидов

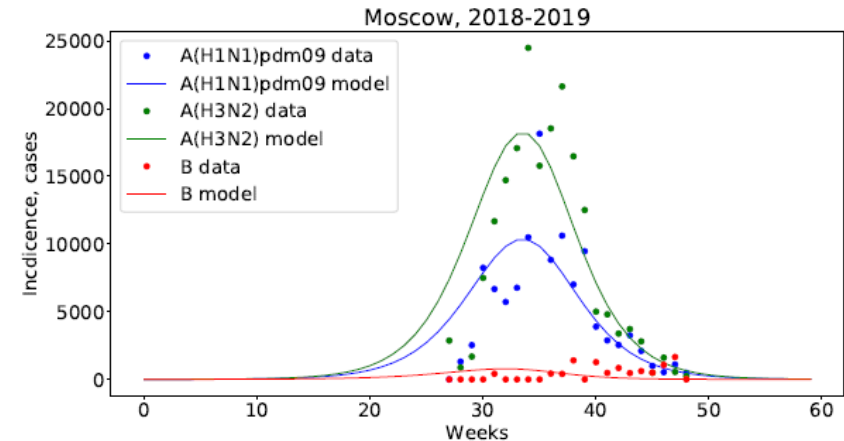
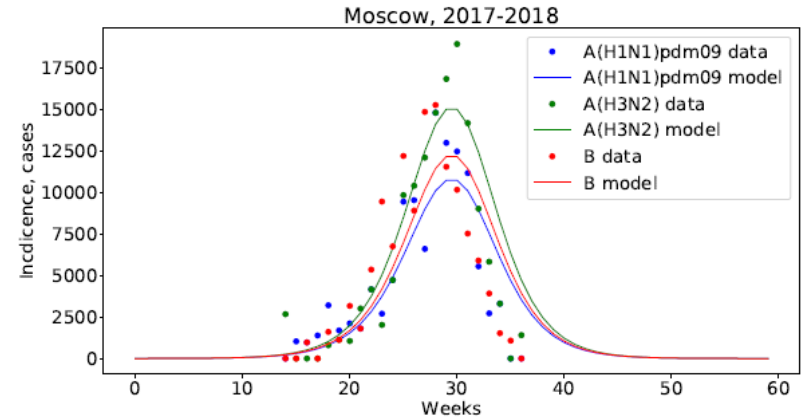
Калибровка модели



Пример взрывного роста заболеваемости, наблюдаемый при коротких эпидемиях, на данных Москвы

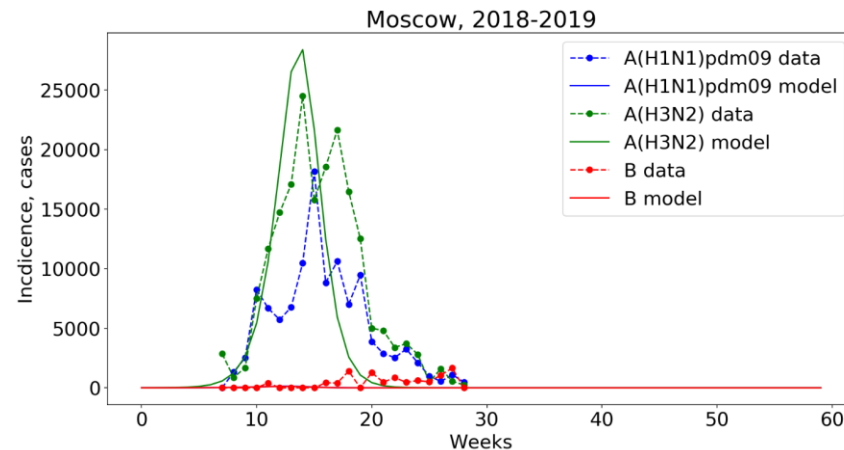
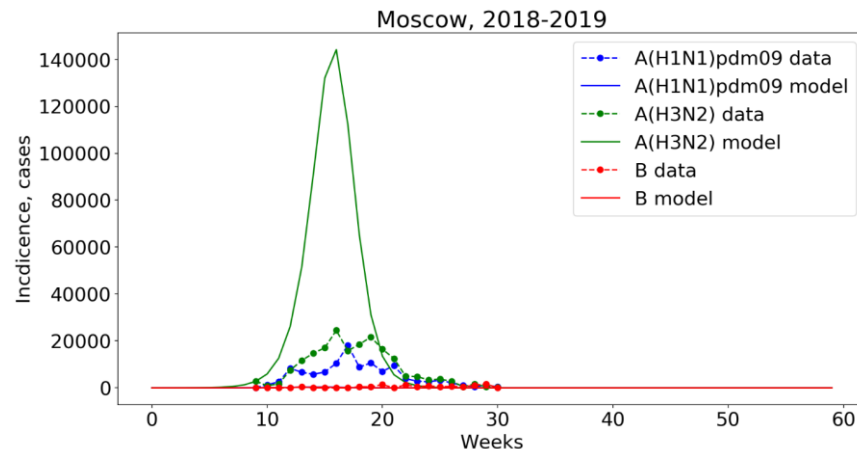
Предположение о полностью иммунных индивидах

- ✓ “..We argue that neither behavioral changes, age and activity stratification nor NPI’s alone are sufficient to explain the observed pandemic progression. We find that the most plausible hypothesis is that a large portion of the population, between 40 to 60 percent, have some protection against infection with the original variant of SARS-CoV-2.” (Carllson et al. Mathematical modeling suggests pre-existing immunity to SARS-CoV-2. medrxiv, 2021.)
- ✓ Следуя ранее полученным оценкам из Bobashev, Leonenko, 2019, вводим долю полностью защищённых индивидов в популяции μ со значением 0.9.
- ✓ Модификация модели позволила получить реалистичные траектории.



Моделирование последовательных эпидемических сезонов

- ✓ При $\mu=0.9$ заболеваемость сильно завышена
- ✓ Высота эпидкривой, связанной с доминирующим штаммом, реалистична при $\mu=0.98$
- ✓ Плохо описана эпидемия штамма В и полностью пропущен штамм А(Н1N1)



- ✓ При отсутствии полностью иммунных индивидов в популяции реальные данные заболеваемости неудовлетворительно воспроизводятся моделью
- ✓ Предположение об одновременном начале циркуляции всех штаммов гриппа нереалистично и ухудшает качество калибровки модели
- ✓ Требуется интерпретация предполагаемой значительной доли популяции, выключенной из эпидемического процесса. Варианты:
 - Часть населения недоступна для инфекций из-за топологии сетей контактов, что не может быть воспроизведено моделью на основе закона действующих масс.
 - Расхождение появляется из-за того, что модель калибруется на данные по выявленным случаям заболеваемости, а не по всем фактически заболевшим (однако μ нельзя интерпретировать как долю выключенных из наблюдений).
 - Существует пока не выявленная проблема с модельной постановкой.

Спасибо за внимание!

E-mail: vnleonenko@yandex.ru

ITMO *re than a*
UNIVERSITY