

ДЕЯКІ ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ПОВТОРНИХ ВИПАДКІВ ЗАХВОРЮВАННЯ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ СЕРЕД ДІТЕЙ УКРАЇНИ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика

Вступ. На початку XXI століття ротавірусна інфекція (РВІ) залишається однією із найактуальніших проблем охорони здоров'я населення як для країн, що розвиваються, так і для розвинутих країн. Клініко-лабораторні спостереження за РВІ, проведені в різних країнах показали важливість як першого, так і повторних випадків захворювання серед дітей, що спричинені різними генотипами ротавірусів. В Україні наразі відсутній системний епідеміологічний моніторинг за РВІ, а особливості інфекції вказує на актуальність дослідження повторних випадків захворювання на РВІ особливо з огляду на можливості профілактики інфекції.

Мета. Розробка та аналіз математичної моделі динаміки захворюваності для оцінки повторних випадків захворювання на РВІ.

Методи. Клініко-лабораторні, молекулярно-генетичні, методи математичного та комп'ютерного моделювання.

Результати. З використанням даних клініко-лабораторних спостережень особливостей епідемічного процесу ротавірусної інфекції (РВІ) було розроблено математичну модель на основі системи диференційних рівнянь, яка відображує динаміку захворюваності на РВІ з урахуванням попередніх випадків захворювання. Модель відтворює сезонні особливості захворюваності та розподіл за віком випадків захворювання на РВІ серед дітей до 5 років в Україні. В результаті моделювання встановлено, що в структурі захворюваності домінує кількість перших випадків захворювання у віковій групі "від 1 до 2 років". Результати дослідження показали, що такі підходи до моделювання можуть бути використані в перспективі для прогнозування ефективності специфічної профілактики щодо попередження реінфекцій РВІ серед дітей України.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, захворюваність, динаміка, математична модель, реінфікування.

ВСТУП

На початку XXI століття ротавірусна інфекція (РВІ) залишається однією із найактуальніших проблем охорони здоров'я населення як для країн, що розвиваються, так і для розвинутих країн [1]. Ротавіруси (РВ) поширені повсюдно і зі всього спектру збудників гострих кишкових інфекцій (ГКІ) найбільш часто зумовлюють розвиток тяжкої дегідратуючої діареї переважно у дітей перших років життя. Унікальна будова ротавірусного геному, а саме наявність фрагментованої РНК, визначає значне різноманіття генетичних варіантів вірусу, що циркулюють серед населення, особливо серед дітей перших років життя. Клініко-лабораторні спостереження за РВІ, проведені в різних країнах показали важливість як першого, так і наступних (повторних) випадків захворювання серед дітей, що спричинені різними генотипами ротавірусів (рис. 1) [2]. Крім того було показано, що ризик виникнення тяжкої форми захворювання залишається навіть після кількох епізодів реінфекції [3].

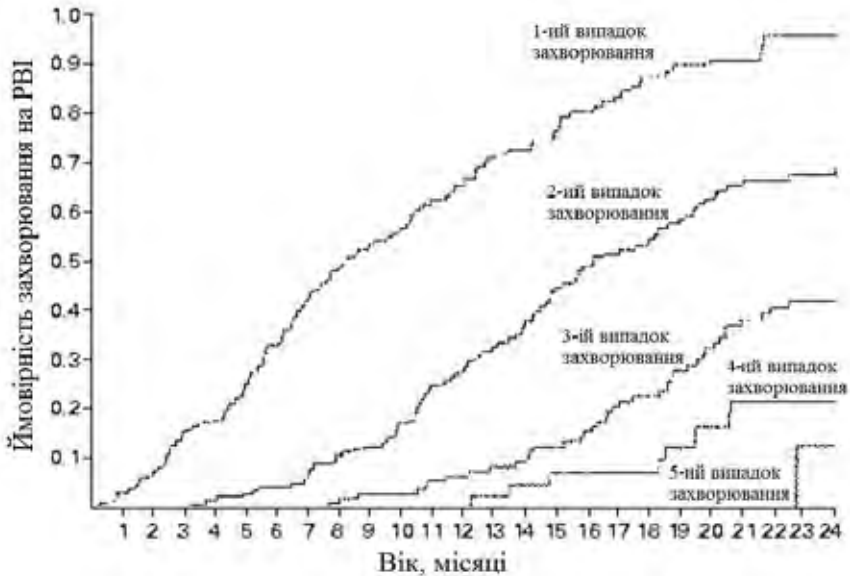


Рис. 1. Кумулятивна ймовірність першого і наступних випадків захворювання на РВІ серед дітей протягом перших двох років життя

Важливою клініко-епідеміологічною проблемою є повторні захворювання на РВІ, тісно пов'язані з виникненням постінфекційного синдрому, ферментопатії, дисбіотичних порушень, інтестинальної алергії, тощо. В Україні наразі відсутній системний епідеміологічний моніторинг за РВІ, у зв'язку з цим такі випадки не реєструються, хоча можливе інфікування різними варіантами вірусу. Така особливість інфекції вказує на актуальність дослідження повторних випадків захворювання на РВІ, особливо з огляду на можливості специфічної профілактики захворювання.

Сучасним науково-методичним підґрунтям для оцінки повторних випадків захворювання на РВІ може стати розробка та аналіз математичної моделі динаміки захворюваності [4], що і стало метою нашої роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Інформаційним підґрунтям створення математичної моделі динаміки захворюваності на РВІ стали дані клініко-лабораторних спостережень за період 2006 – 2009 рр. 566 дітей віком від народження до 5 років з діагнозом ГКІ, які були госпіталізовані в інфекційні відділення лікарень в різних регіонах України. Відбір клінічного матеріалу від дітей, його дослідження на наявність ротавірусів методами імуноферментного аналізу та молекулярно-генетичними методами дослідження, а також генотипування виділених ротавірусів здійснювалось на кафедрі вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика. Розробку математичної моделі здійснювали на основі системи диференціальних рівнянь.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на особливості морфології віріону та генетичного апарату ротавірусу, його здатності до формування нових реасортантних штамів, а також епідемічного процесу РВІ, нами була розроблена детермінована епідеміологічна модель динаміки захворюваності на РВІ, включаючи персистенцію і ґрунтуючись на ступені сприйнятливості до повторних інфікувань організму дитини (рис. 2) [5-9].

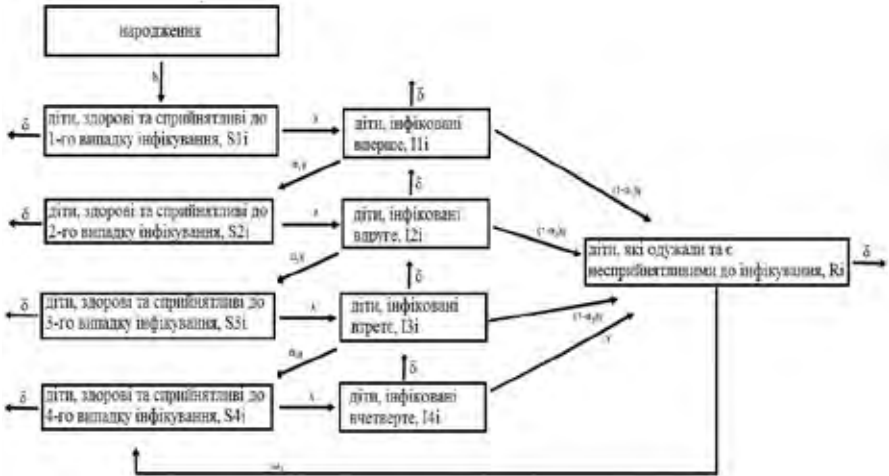


Рис. 2. Блок-схема епідеміологічної моделі динаміки захворюваності на РВІ

Для дослідження повторних випадків захворювання на РВІ серед дітей до 5 років була створена математична модель динаміки захворюваності на РВІ, що описується системою диференціальних рівнянь першого порядку (1):

де i – вікова група (<1 року, від 1 до 2 років, від 2 до 3 років, від 3 до 4 років, від 4 до 5 років);

$S_{ni}(t)$ – група сприйнятливих дітей до n -ого випадку захворювання на РВІ у віковій групі i ;

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_{1i}}{dt} &= b - \lambda_1 S_{1i} - \delta S_{1i}, \quad i = 1 \\
 \frac{dS_{1i}}{dt} &= \delta S_{1(i-1)} - \lambda_i S_{1i} - \delta S_{1i}, \quad i = 2 \div 6 \\
 \frac{dI_{ni}}{dt} &= \lambda_i S_{ni} - \gamma I_{ni} - \delta I_{ni} + \delta I_{n(i-1)}, \quad n = 1-4, \quad i = 1 \div 6 \\
 \frac{dS_{ni}}{dt} &= \alpha_{(n-1)} \gamma I_{(n-1)i} - \lambda_i S_{ni} - \delta S_{ni} + \delta S_{n(i-1)}, \quad n = 2-3, \quad i = 1 \div 6 \\
 \frac{dS_{4i}}{dt} &= \omega_1 R_i + \alpha_3 \gamma I_{3i} - \lambda_i S_{4i} - \delta S_{4i} + \delta S_{4(i-1)}, \quad i = 1 \div 6 \\
 \frac{dR_i}{dt} &= \sum_n ((1-\alpha_n) \gamma I_{ni}) + \gamma I_{4i} - \omega_1 R_i - \delta R_i + \delta R_{(i-1)}, \quad n = 1-3, \quad i = 1 \div 6
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

$I_{ni}(t)$ – група дітей з n -им випадком захворювання на РВІ у віковій групі i ;
 $R_i(t)$ – група дітей, які одужали та є імунними після перенесеного захворювання у віковій групі i ;
 $\lambda_i(t)$ – імовірність інфікування у віковій групі i .

В створенні моделі використані ключові особливості динаміки захворюваності на РВІ серед дітей до п'яти років. Всі діти мали певний рівень пасивного імунітету при народженні, який зменшувався з певною швидкістю, після чого вони переходили до групи сприйнятливих до 1-го випадку інфікування РВІ з постійною швидкістю, яка дорівнювала народжуваності в Україні b - 1370 дітей в день [10]. Діти всіх вікових груп, сприйнятливих до інфікування, могли бути інфіковані з ймовірністю $\lambda_i(t)$, яка мала сезонний характер, та одужували зі швидкістю γ . Літературні джерела вказують на те, що необхідно розглядати принаймні три випадки повторного інфікування (чотири класи сприйнятливості) [10]. Ймовірність сприйнятливості дитини складала (α_{1-3}) після кожного з трьох випадків інфікування РВІ, а частка дітей, які набували імунного захисту після кожного інфікування ($1 - \alpha_{1-3}$), змінювалась залежно від кількості попередньо перенесених випадків інфекцій. На основі даних, одержаних Velasquez та співавт. і підтверджених іншими авторами [2, 12, 13], вважалось, що ймовірність сприйнятливості складала 62% після першого випадку інфікування РВІ, 65% (=0,40/0,62) після другого випадку та 85% (=0,34/0,40) після третього випадку інфікування. Після кожного з чотирьох випадків інфікування всі діти ставали імунними та переходили до групи сприйнятливості до 4-того випадку інфекції, якій вони могли бути інфіковані з ймовірністю $\lambda_i(t)$. Тому припускається, що діти, у яких розвивався протиротавірусний імунітет внаслідок всіх випадків захворювання, мали менші ймовірності в майбутньому захворіти на РВІ. Швидкість зниження протиротавірусного імунного захисту ω_1 є невизначеним параметром, тому його значення було визначено шляхом наближення моделі до експериментальних даних клініко-лабораторних спостережень за РВІ в Україні (табл. 1).

Ймовірність інфікування $\lambda_i(t)$ було отримано методом апроксимації отриманих експериментальних даних клініко-лабораторних спостережень функцією вигляду:

$$Y(t) = A(1 - \cos(2\pi t / 365 - \varphi))^n / 2^n \quad (2)$$

де: A – амплітуда сезонної флуктуації; φ – кут зсуву фаз; n – ступінь піднесення.

Параметри моделі

Параметр	Значення	Джерело
Народжуваність, b	1370 дітей /день	[9]
Тривалість симптомів, $1/\gamma$	5 днів	[10]
Ймовірність сприйнятливості після n -го випадку інфікування РВІ, α_n	$n = 1: 0,62$ $n = 2: 0,65$ $n = 3: 0,85$	[2]
Ймовірність виникнення симптомів при n -му випадку інфікування РВІ, ξ_n	$n = 1: 0,47$ $n = 2: 0,25$ $n = 3: 0,32$ $n = 4: 0,20$	[9]
Швидкість переходу з вікової групи i в вікову групу $i+1$, δ	1/365	-
Швидкість зниження імунітету після перенесеної РВІ, ω	$6,37 \cdot 10^{-9}$ (1/43 рік ⁻¹ в перерахунку на 1 день), отримано шляхом наближення моделі до даних клініко-лабораторних спостережень	-
Ймовірність інфікування, $\lambda_i(t)$	Отримано методом апроксимації даних клініко-лабораторних спостережень	-

Для апроксимації було використано програмне забезпечення Mathcad 15. Отримана апроксимована функція мала вигляд:

$$(3) \quad Y(t) = 0,854(1 - \cos(2\pi t / 365 - 91,052))^{15,403} / 2^{15,403}$$

Коефіцієнт детермінації R^2 становив 0,985, а найменше та найбільше відхилення становили $-0,042$ та $0,038$, відповідно.

Динаміка моделі була побудована на основі сезонних коливань імовірності інфікування РВІ $\lambda_i(t)$. Було запропоновано в моделі використовувати функцію $\lambda_i(t)$ вигляду:

$$\lambda_i(t) = \lambda_{\max_i} (1 - \cos(2\pi t / 365 - 91,052))^{15,403} / 2^{15,403} \quad (4)$$

де λ_{\max_i} — амплітуда сезонного коливання імовірності інфікування РВІ.

Амплітуда сезонного коливання λ_{\max_i} залежить від частоти виявлення РВІ $p(i)$ в різних вікових групах i на піку кількості захворювань та визначалась за формулою [6]:

$$(5) \quad \lambda_{\max_i} = \frac{-\ln(1 - p_{\max_i}(\cdot))}{365}$$

де $p(i)$ – частота виявлення РВ в певній віковій групі i .

Відповідно до цього $\lambda_{\max,i}$ були розраховані для кожної вікової групи на одиницю часу, що дорівнює одному дню (табл. 2).

Таблиця 2

Імовірність інфікування $\lambda_{\max,i}$ для окремих вікових груп

Вікова група, i	Частота виявлення РВ, $p(i)$	Амплітуда сезонної імовірності інфікування $\lambda_{\max,i}$ для кожної вікової групи a в перерахунку на 1 день як одиницю часу
<1 року	0,01041	0,000029
Від 1 до 2 років	0,40625	0,001381
Від 2 до 3 років	0,66667	0,000826
Від 3 до 4 років	0,80208	0,000399
Від 4 до 5 років	0,88542	0,000238
>5 років	0,90625	0,000058

Для створення моделі було прийнято, що кількість новонароджених дітей (діти, які входили до наймолодшої вікової групи) та кількість дітей, що залишали найстаршу вікову групу), була рівною, таким чином загальний розмір популяції залишався сталим.

Проведений аналіз динаміки захворюваності на РВі показав, що протягом року в Україні найбільша кількість позитивних знахідок ротавірусів у клінічному матеріалі від хворих на ГКІ виявлялась в основному в період з грудня по лютий, а найменша – з липня по вересень, що підтверджує зимово-весняну сезонність цієї інфекції, яка характерна для країн з помірним кліматом (рис. 3).

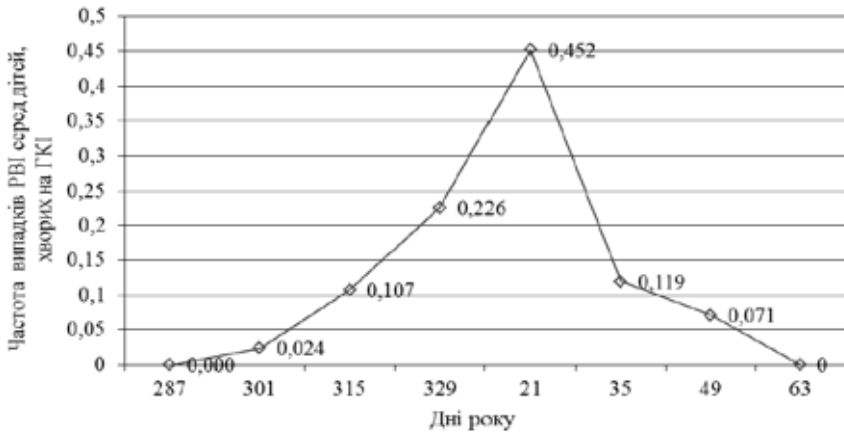


Рис. 3. Сезонні коливання захворюваності на РВі в загальній структурі ГКІ вірусної етіології

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ

В результаті дослідження створеної нами моделі в пакеті прикладних програм Matlab 2009a було отримано відображення епідеміологічної моделі динаміки захворюваності на РВІ серед дітей до п'яти років в Україні. При дослідженні моделі за кількістю перенесених випадків РВІ було виявлено, що в структурі захворюваності домінує група дітей з 1-им випадком захворювання (рис. 4).

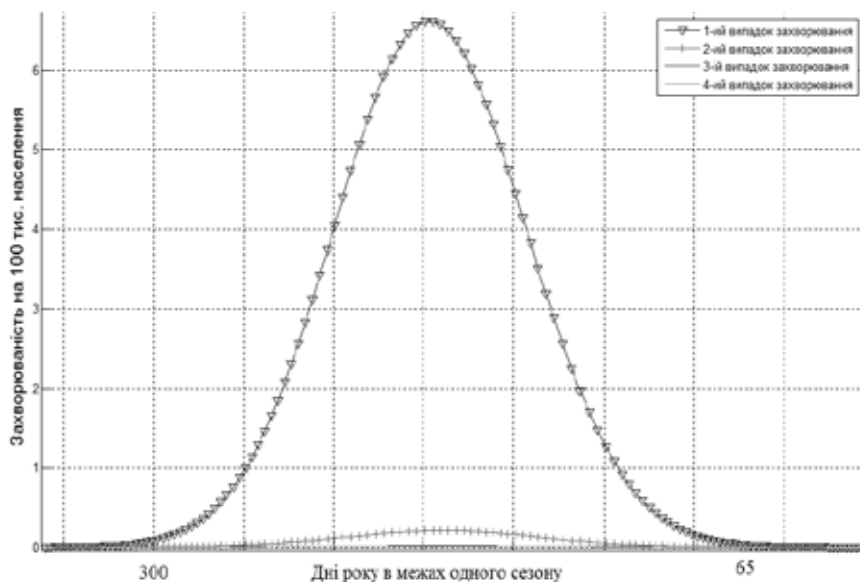


Рис. 4. Модель динаміки захворюваності на РВІ за кількістю попередньо перенесених випадків захворювання

Проведений аналіз моделі динаміки захворюваності на РВІ за окремими віковими групами виявив наступну закономірність домінування окремих вікових груп в епідемічному процесі РВІ: чутливість до інфекції зростає серед дітей від 1 до 5 років та значно менша для дітей до 1 року життя (рис. 5).

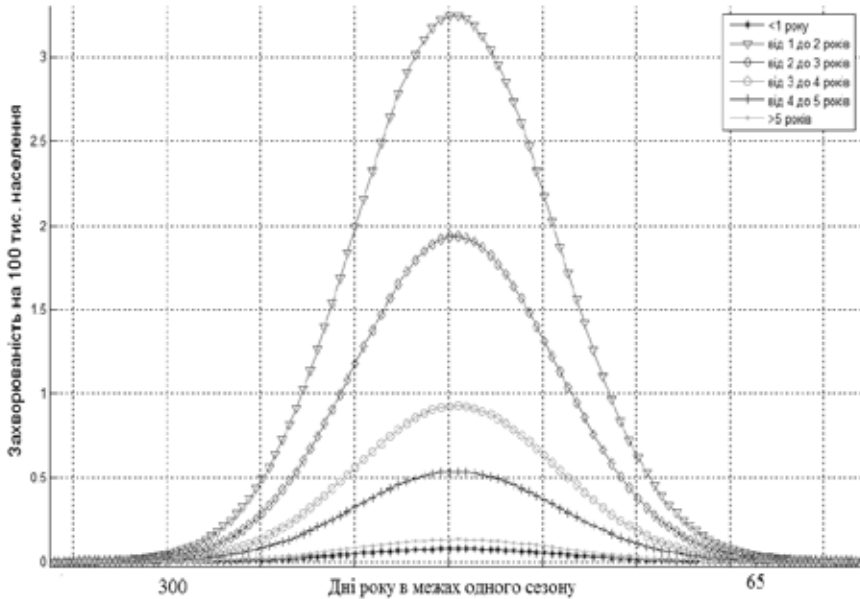


Рис. 5. Модель динаміки захворюваності на РВІ за окремими віковими групами дітей
ВИСНОВКИ

Результати дослідження показали, що динаміка захворюваності на РВІ може бути достатньо точно описана за допомогою математичної моделі, яка бере до уваги попередні випадки захворювання. Модель відтворює сезонні особливості захворюваності та розподіл за віковими групами випадків захворювання на РВІ, що спостерігаються серед дітей до 5 років в Україні. Запропонований метод моделювання дозволив вивчити структуру захворюваності за окремими віковими групами та залежно від кількості попередньо перенесених випадків захворювання на РВІ. Було встановлено, що в структурі захворюваності домінує кількість перших випадків захворювання у віковій групі "від 1 до 2 років". Такі підходи до моделювання можуть бути використані в перспективі для прогнозування ефективності специфічної профілактики щодо попередження реінфекцій РВІ серед дітей України.

Література

1. Kapikian A.Z., Hoshino Y., Chanock R.M. et al. Rotaviruses. *Fields virology*. 2001, 2: 1787-1833.
2. Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J. et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *NEnglJMed*.1996, 335: 1022-1028.
3. Gladstone B.P. et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *NEngl. J. Med*. 2011, 365: 337-346.

4. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль: Пер. с англ. М.: Мир: Научный Мир. 2004.
5. Parashar U.D., Burton A., Lanata C. et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J. Infect. Dis.* 2009, 200 (1): 9–15.
6. Soriano – Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *J. Pediatr. Infect. Disease.* 2006, 25 (1): 7 –11.
7. Миндлина А.Я. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозами с фекально – оральным механизмом передачи. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012, 4: 16 –20.
8. Дзюблик І.В., Обертинська О.В., Костенко І.Г. та ін. Ротавірусна інфекція у дітей України. Профілактична медицина. 2009, 2: 34 –37.
9. Rose J., Hawthorn R.L., Watts B., Singer M.E. Public health impact and cost effectiveness of mass vaccination with live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in India: model based analysis. *B.M.J.* 2009, 339.
10. Державний Комітет Статистики України www.ukrstat.gov.ua
11. Bhan M.K., Lew J.F., Sazawal S., Das B.K., Gentsch J.R. and Glass R.I. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J. Infect. Dis.* 1993, 168 (2): 282–287.
12. Ruiz-Palacios G., Schael I.P. and Velazquez F. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 11–22.
13. Heymann D.L. Gastroenteritis. *Control of Communicable Diseases Manual*, (18th ed.), American Public Health Association. 2004: 224–227.

С.А. Соловьев, И.В. Дзюблик

Некоторые подходы к моделированию повторных случаев заболевания ротавирусной инфекцией среди детей Украины

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Вступление. В начале XXI века ротавирусная инфекция (РВИ) остается одной из актуальных проблем здравоохранения населения как для развивающихся, так для развитых стран. Клинико-лабораторные наблюдения за РВИ, проведенные в разных странах показали важность как первых, так и последующих случаев заболевания среди детей, вызванных различными генотипами ротавирусов. В Украине сегодня отсутствует системный эпидемиологический мониторинг РВИ, а особенности инфекции указывают на актуальность исследования повторных случаев заболевания РВИ особенно учитывая возможности профилактики инфекции.

Цель. Разработка и анализ математической модели динамики заболеваемости для оценки повторных случаев заболевания РВИ.

Методы. Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические, методы математического и компьютерного моделирования.

Результаты. С использованием данных клинико-лабораторных наблюдений особенностей эпидемического процесса ротавирусной инфекции (РВИ) была разработана математическая модель на основе системы дифференциальных уравнений, которая отображает динамику заболеваемости РВИ с учетом предыдущих случаев заболевания. Модель воспроизводит

сезонные особенности заболевания и распределение по возрасту случаев заболевания РВИ среди детей до 5 лет в Украине. В результате моделирования установлено, что в структуре заболеваемости доминирует количество первых случаев заболевания в возрастной группе "от 1 до 2 лет". Результаты исследования показали, что такие подходы к моделированию могут быть использованы в перспективе для прогнозирования эффективности специфической профилактики по предупреждению реинфекций РВИ среди детей Украины.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, заболеваемость, динамика, математическая модель, реинфицирование.

S. Solovyov, I. Dzyublyk

Some approaches to modeling of subsequent cases of rotavirus infection among children of Ukraine

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. At the beginning of the XXI century rotavirus infection (RVI) is one of the most pressing public health problems for the developing as well as developed countries. Clinical and laboratory monitoring of RVI, provided in different countries, have shown the relevance of both the first and subsequent cases among children due to various genotypes of rotaviruses. In Ukraine today there is no systematic epidemiological monitoring of RVI and features of infection indicates the importance of infection studies of subsequent cases of RVI especially due to possibility of specific prevention of infection.

Purpose. Development and analysis of mathematical models of the dynamics of disease for study of subsequent cases of RVI.

Methods. Clinical laboratory, molecular genetic, methods of mathematical and computer modeling.

Results. Using data of clinical and laboratory observations of the features of epidemic process of rotavirus infection (RVI) among children under 5 years in Ukraine it has been developed the model, based on the system of differential equations, describing the dynamics of morbidity and takes into account the previous cases. The model reproduces the seasonal characteristics of the disease and the age distribution of cases of RVI among children under 5 years in Ukraine. The modeling found that in the structure of morbidity is dominated by the number of first cases of disease in the age group "1 to 2 years." The results showed that such approaches to modeling can be used in the future for projecting the effectiveness of specific prevention of reinfections of RVI among children in Ukraine.

Key words: rotavirus infection, disease, dynamics, mathematical model, re-infection.