ЭФФЕКТ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

IMPACT OF COVID-19 VACCINATION ON EPIDEMIC PROCESS CHARACTERISTICS: AN EPIDEMIC MODELING ANALYSIS.

УДК 616.9

Зульфибаева Жылдыз Азаматовна, студентка 5 курса, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», г. Улан-Удэ

Нагурная Василиса Валерьевна, студентка 5 курса, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», г. Улан-Удэ

Убеева Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», г. Улан-Удэ

Zulfibayeva Zhyldyz Azamatovna, graduate student at the Buryat State University named after Dorzhi Banzarov, Ulan-Ude. e-mail: zzulfibaeva@mail.ru

Nagurnaya Vasilisa Valeryevna, graduate student at the Buryat State University named after Dorzhi Banzarov, Ulan-Ude. e-mail: maksvv1903@gmail.com

Ubeeva Elena Aleksandrovna, Candidate of Medical Sciences, senior lecturer at the Buryat State University named after Dorzhi Banzarov, Ulan-Ude. e-mail: ubeeva.elena@gmail.com

Аннотация

Иммунный ответ к инфекционному заболеванию развивается либо в результате естественно перенесенной болезни, закончившейся выздоровлением, либо в результате искусственного формирования при иммунизации. В случае с COVID-19 выработка естественного иммунитета сопряжена со значительными

рисками ввиду тяжелого клинического течения болезни. Исход заболевания во многом непредсказуем: по неизвестным причинам течение может приобретать тяжелый характер даже у молодых лиц, не имеющих фоновых заболеваний. Наша математическая эпидемиологическая модель демонстрирует как вакцинация способствует снижению риска тяжелых, критически тяжелых и смертельных случаев заболевания.

Annotation

Populations acquire immunity to an infectious disease either by getting infected and recovering or by being vaccinated. In the case of COVID-19 there are significant risks in relying on the natural immune response. The outcome of the infection is highly unpredictable: although it is known that COVID-19 becomes immensely dangerous for people with certain underlying conditions, the immunocompromised and older adults, frequently it causes severe disease in otherwise healthy individuals for yet unknown reasons. Our epidemic model demonstrated how reducing transmission of the virus through vaccination can help to reduce the risks of complicated, critical, and mortal cases of COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, математическая модель, COVASIM, индекс репродуктивности, вакцины от COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus, mathematical model, COVASIM, fertility index, COVID-19 vaccines.

Актуальность

Пандемия COVID-19 привела к более 206 миллион подтвержденных случаев и более 4,3 миллионам смертей. Актуальной проблемой остаётся поиск эффективных методов лечения и сдерживания распространения инфекции. Вакцины для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 считаются наиболее многообещающим методом сдерживания пандемии и активно внедряются для скорейшей иммунизации человечества.

COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) — вызываемое вирусом SARS-CoV-2 заболевание, протекающее, как и в форме лёгкой острой респираторной

вирусной инфекции, так и в тяжёлых и критически тяжёлых формах, требующих респираторной поддержки и реанимационной помощи. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Восприимчивость к возбудителю высока у всех групп населения. К группе риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет; пациенты с хроническими болезнями (сахарным диабетом, болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями); однако возможно критически тяжёлое течение заболевания и у молодых лиц без сопутствующих патологий.

По данным сайта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека настоящее время в России общее количество подтвержденных случаев более 6,5 млн, активных случаев 536 тыс и летальность составляет 2, 57% (табл. 1, рис. 2.) [11].

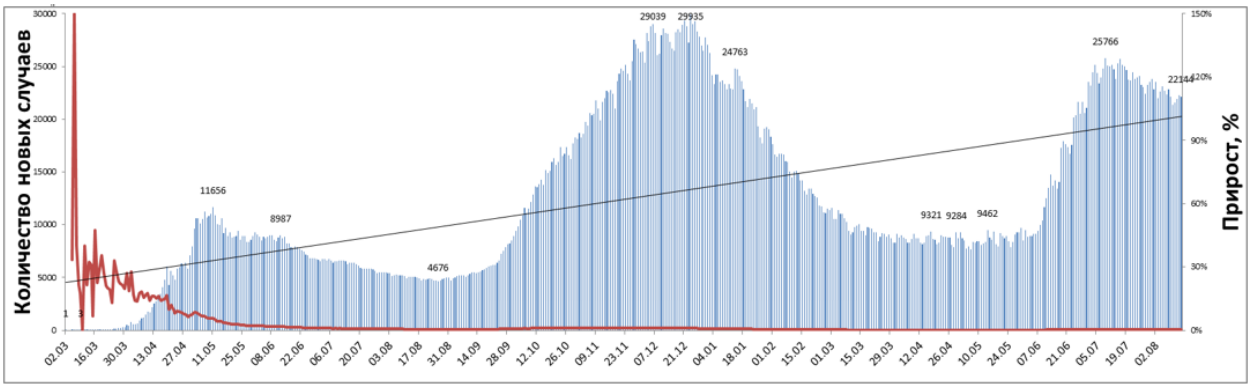


Рис 1. Ежедневный прирост случаев в Российской Федерации

Таблица 1

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации

Всего в РФ:	**с 02.03.2020 по 14.08.2021**		**За последние сутки (по данным на 14.08)**	
Случаев заболевания	6579212	В 85 субъектах	22144	В 85 субъектах

Для исследования интенсивности эпидемического процесса пользуются значением базового репродуктивного числа R_0. Данная величина выражает среднее количество новых случаев, связанных с каждым инфицированным. Если $R_0 > 1$, то на начальном этапе число заболевших будет расти экспоненциально. Показатель ниже единицы гарантирует снижение распространения пандемии. По данным исследований R_0 для SARS-CoV-2 оценивается в 1.4-3.9. Для предотвращения развития эпидемиологического процесса необходимо достижение индекса репродукции меньше 1,0. Многообещающим методом сдерживания пандемии является вакцинация. На данный момент в России зарегистрировано 4 вакцины: Спутник V, ЭпиВакКорона, КовиВак, Спутник Лайт. В России используется векторная вакцина Гам-Ковид-Вак (Спутник V), эффективность которой составляет 91,6% по данным оригинальных исследований [3,13].

Цель работы: проанализировать на программном обеспечении для эпидемиологического моделирования COVASIM развитие эпидемиологического процесса при вакцинации 16,5%, 24,7%, 70%, 98% населения.

Материалы:

Для моделирования эпидемиологического процесса была использована составленная авторами индивидуальная модель COVID-19 (COVASIM), использующая гибкие параметры, описывающие свойства патогена, демографической структуры города и вероятности различных исходов для населения в симуляции COVID-19. Использованные нами скрипты COVASIM включают демографическую информацию о возрастной структуре и численности населения; реалистичные сети передачи данных в различных социальных слоях, включая домохозяйства, школы, рабочие места и сообщества;

возрастные исходы болезней; и внутрихозяйственную вирусную динамику, включая передаваемость на основе вирусной нагрузки. COVASIM также поддерживает обширный набор вмешательств, включая нефармацевтические вмешательства, такие как физическое дистанцирование, меры гигиены и средства защиты; и вмешательства по тестированию, такие как симптоматическое и бессимптомное тестирование, изоляция, отслеживание контактов и карантин [1]. В основе моделирования эпидемий заложен принцип экспоненциального роста числа заболевших. Одной из наиболее распространенных моделей данного принципа является модель SEIR. Данная модель позволяет точно моделировать эпидемии инфекционных заболеваний в больших городах, вводить новые параметры и анализировать разные сценарии, в которой всё население делится на группы: S (Susceptible) – «уязвимый»; E (Exposed) – зараженный на стадии инкубационного периода; I (Infected) – зараженный; R (Recovered) – выздоровевший. Для разработки нашей программы в системе COVASIM нами была составлена дополненная блок-схема SEIR (рис.2).

Значения коэффициентов, необходимых для расчётов переменных в модели подбирались с учётом имеющихся на данный момент публикаций [3-10]. Параметры нефармакологических вмешательств (NPI) заданы одинаковым образом для всех симуляций. В связи с отсутствием на момент запуска моделирования опубликованных данных о количестве привитых вакцинами "КовиВак" и "ЭпиВакКорона", а также в связи с отсутствием опубликованных разработчиками данных об эффективности данных вакцин, для расчётов использовались данные об общем количестве привитых и данные об эффективности вакцины "Гам-Ковид-Вак".

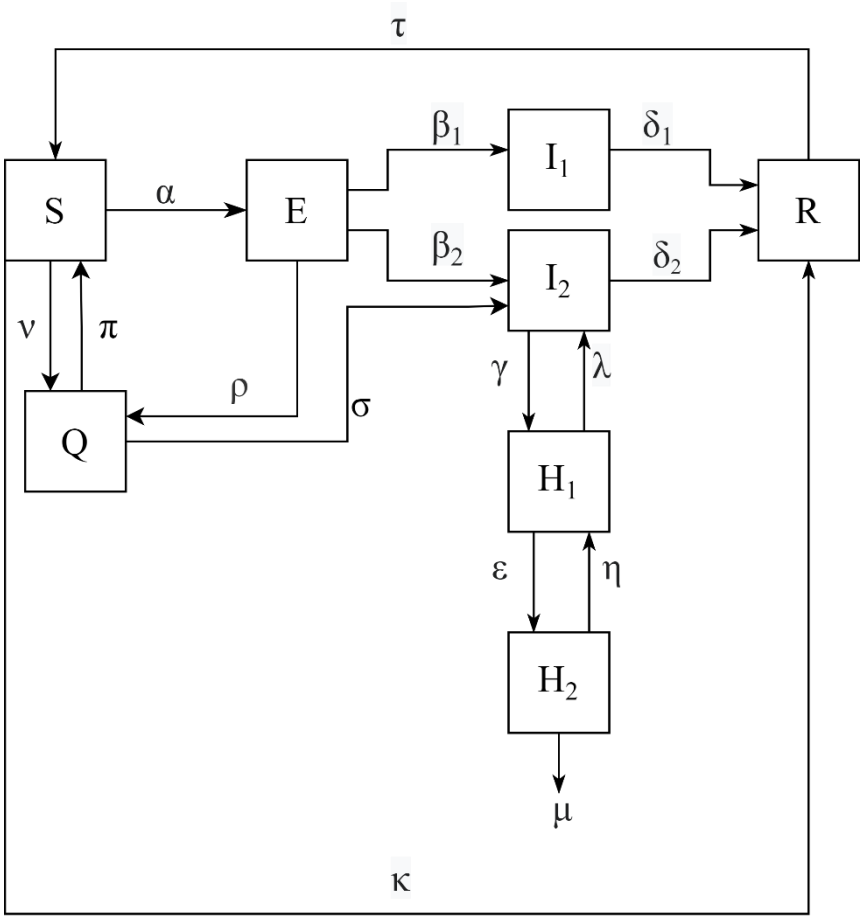


Рисунок 2. Модель SEIR COVID-19.

S – восприимчивые; E – контактировавшие; I - случаи инфекции (I1 - бессимптомные, I2 - манифестные); H - госпитализированные (H1 - госпитализированные, H2 - критические случаи (ОРИТ и/или ИВЛ); R - переболевшие или вакцинированные с иммунитетом; Q - карантин для контактных; ϰS – вакцинация; τR - снижение иммунитета

Модель COVID-19 в городе с населением 500,000 в нашей работе учитывает:

- Группировку людей по кругам контактных лиц дома и на работе/в школе, размеры семей и коллективов в соответствии со статистическими данными по России.
- Тестирование, в т.ч. по контакту для окружения подтвержденных случаев.

- Различия прогнозов в разных возрастных группах (рост частоты манифестных, тяжелых, критических и летальных случаев в соотв. с возрастными группами)
- Снижение иммунитета со временем с неодинаковой скоростью для разных людей в модели.

При запуске моделирования для каждого уровня привитости населения запускалось 5 стохастических симуляций, основная линия в центре - среднее арифметическое. Стохастические модели позволяют приблизить полученные результаты к реальным условиям.

На момент запуска моделирования (29.07.21) показатели привитости населения двумя и одним компонентами вакцины в России составляли соответственно 16,5% и 24,7%.

Результаты и обсуждение.

В ходе работы были рассмотрены эпидемиологические ситуации при вакцинации 16,5% (Рис. 3), 24,7% (Рис. 4), что соответствует проценту населения, получившего две дозы вакцины и хотя бы одну дозу вакцины на момент запуска симуляции (29.07.2021), а также 70% (рис.5) и 98% (рис.6) иммунизации населения. Расчёты, привязанные к количеству привитых хотя бы одной дозой вакцины представляет интерес поскольку получение одного компонента вакцины в большинстве случаев подразумевает согласие на получение полной вакцинации против COVID-19, в то время как вакцинация по схеме «Спутник-Лайт» проводится преимущественно переболевшим COVID-19 [14].

На всех полученных графиках начальный период симуляций, соответствующий периоду до иммунизации населения моделируется с помощью идентичных демографических параметров и параметров нефармакологических вмешательств (изоляция заболевших и контактных, тестирование и т.д.). Снижение показателя R_e в этом периоде моделирования связано исключительно с нефармакологическими вмешательствами.

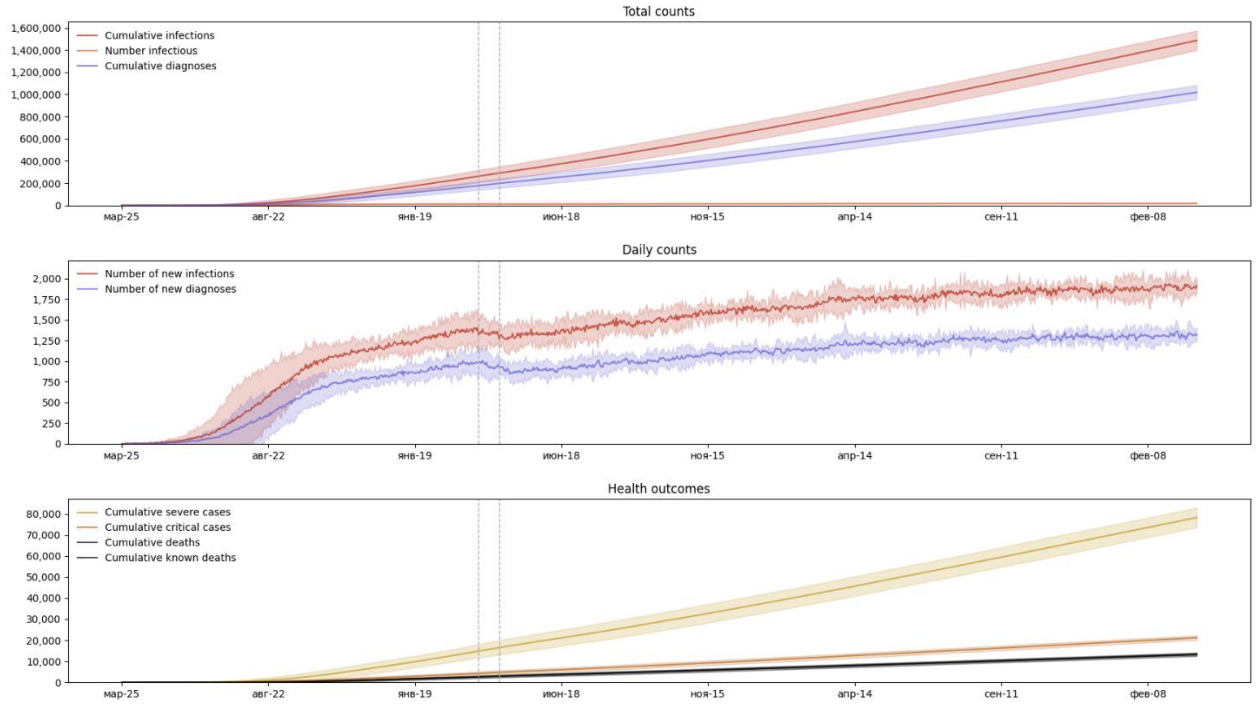
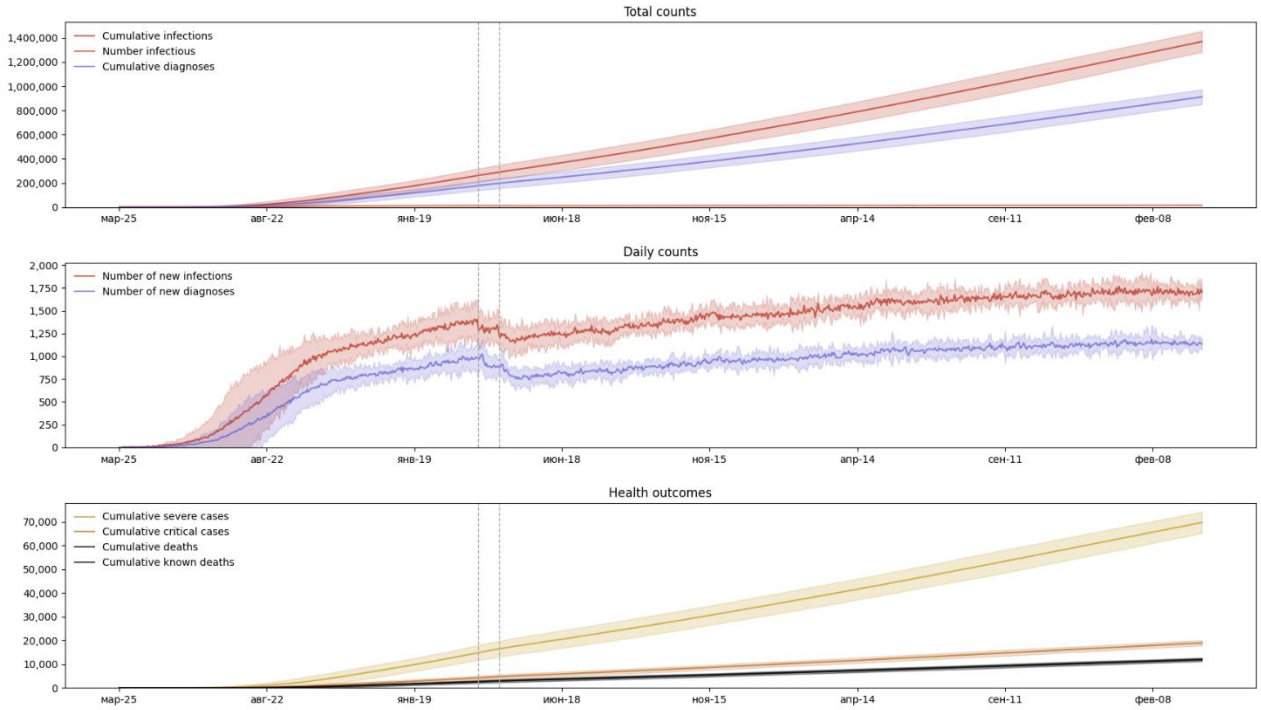


Рисунок 3. Набор симуляций №1: 16,5% иммунизированных

Рисунок 4. Набор симуляций №2: 24,7% иммунизированных



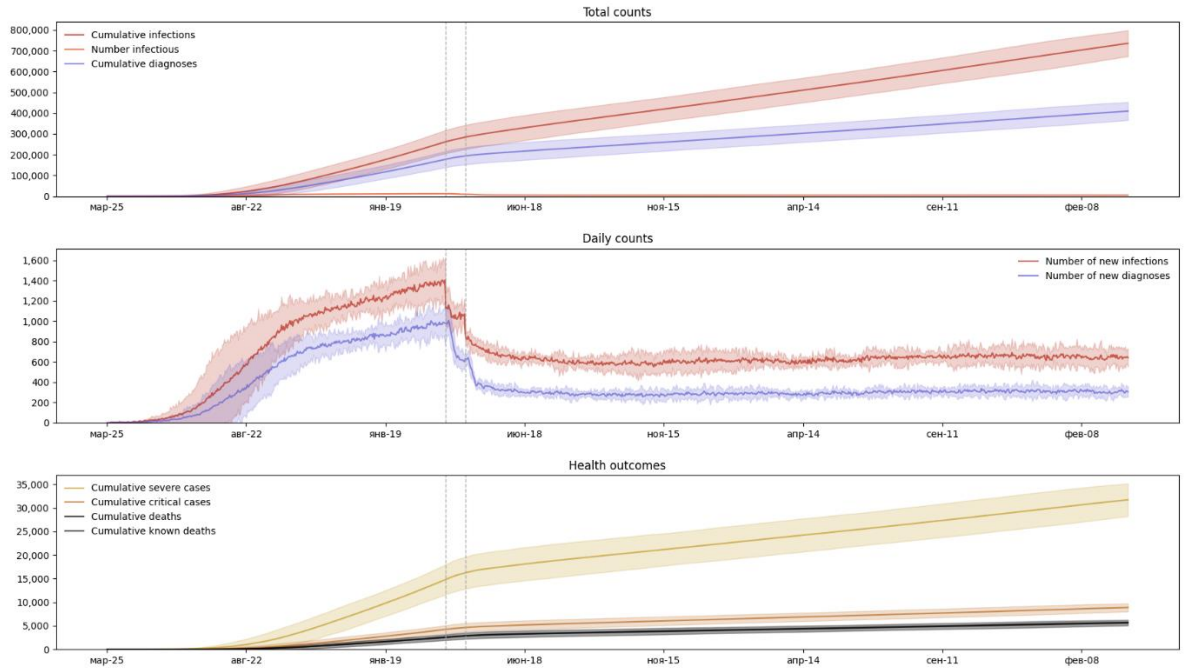


Рисунок 5. Набор симуляций №3: 70% иммунизированных

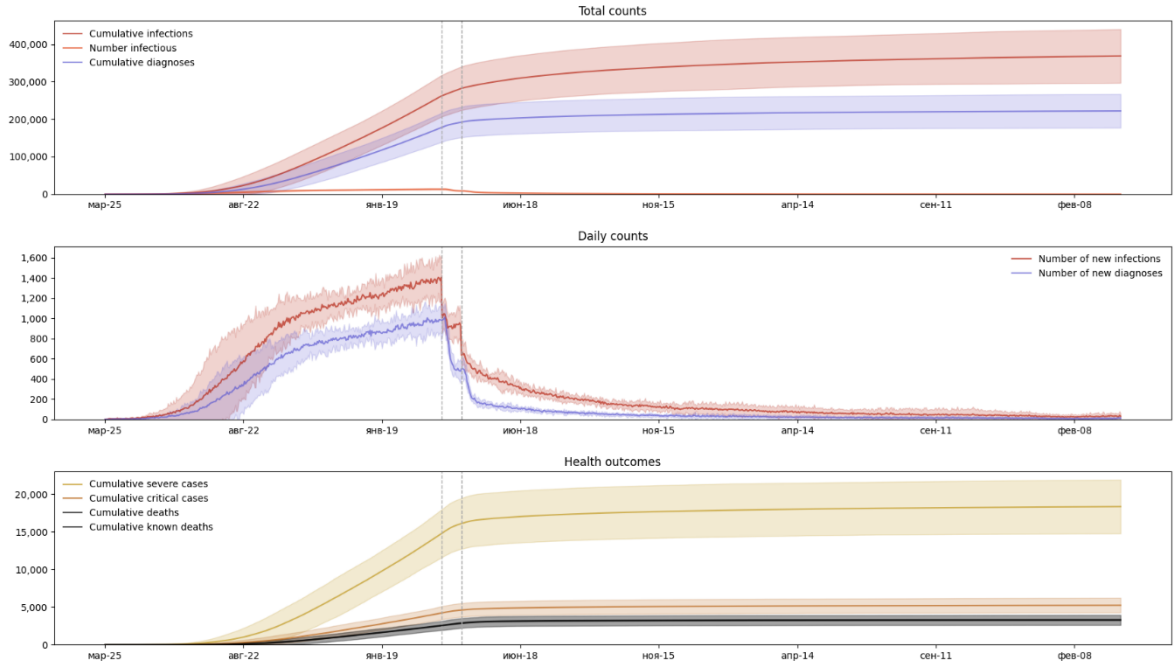


Рисунок 6. Набор симуляций №4: 98% иммунизированных

Период вакцинации – введение первой и второй доз вакцин обозначен пунктирными линиями. Условным «началом» вакцинации был задан 367 день симуляции. На 366 день кумулятивное количество случаев составило 261543,4 (здесь и далее - медиана для пяти симуляций), в то время как кумулятивное количество случаев смерти от COVID-19 достигло 2567,4. Соответствующие значения на момент окончания трёхлетней симуляции на виртуальных популяциях с заданными уровнями вакцинации приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов серий математического моделирования

	16,5% иммунизации	24,7% иммунизации	70% иммунизации	98% иммунизации
R_e ср	1,036 95% ДИ (1,03-1,04)	1,030 95% ДИ (1,02-1,03)	1,0184 95% ДИ (1,01-1,02)	0,9901 95% ДИ (0,99-1,01)
Кумулятивное кол-во случаев	1486184,2	1369251	735413,2	368509,4
Кумулятивное кол-во тяжёлых случаев	78250	69715,8	31734,6	18367,6
Кумулятивное кол-во критических случаев	21143	18930,4	8872,8	5241,8
Кумулятивное кол-во смертельных случаев	13368	12011,6	5711,6	3316,8

Несмотря на небольшие различия в средних значениях R_e между наборами симуляций, динамика распространения вируса в больших популяциях, безусловно, описывается также и ростом кумулятивных значений: даже небольшой прирост новых случаев относительно известных случаев заболевания при большом количестве таких активных случаев будет означать большое число новых заболевших в абсолютном выражении.

На графиках, отражающих процент иммунизированного населения 16,5% и 24,7% (Рис. 3, 4) отмечается период кратковременного снижения темпов прироста количества новых случаев, по завершению которого восстанавливается прежний тренд роста заболеваемости и смертности, в то время как графики кумулятивной заболеваемости и смертности практически не меняют тренда несмотря на одномоментное удаление 16,5 и 24,7% населения из компартмента восприимчивых лиц.

При серии симуляций 70% привитости наблюдается значительное изменения тренда графиков новых случаев, кумулятивного количества случаев, количества тяжелых, критических и смертельных случаев. Однако ввиду отсутствия на данный момент способа настройки ревакцинации населения данные графики не позволяют судить об отдаленном прогнозе – количество новых случаев в поздние периоды симуляции стабилизируется на уровне 600-670 новых случаев в день, что могло бы быть значительно модифицировано при наличии ревакцинации.

Достижение уровня привитости 98%, который является целевым уровнем вакцинации для многих высококонтагиозных инфекций в нашей серии симуляций привело к практически полному прекращению цикруляции вируса. Однако, так же, как и в случае с предыдущей серией симуляций, возможность задать ревакцинацию в условии для моделирования позволило бы получить более точные результаты для поздних сроков моделирования.

Несмотря на существующие ограничения среды COVASIM (отсутствие возможности моделирования длительности периода вакцинации – “vaccine rollout” и ревакцинации), что, безусловно, сказывается на точности

прогнозирования числа новых случаев, существующие версии данного пакета программ позволяют сделать выводы о чрезвычайной важности вакцинации именно с целью снижения числа тяжелых случаев заболевания и госпитализаций, а также числа критических и смертельных случаев (Таб. 1). Так, вакцинация 98% населения в условиях математической модели приводит к существенному сокращению числа таких случаев: на более чем двухлетний (735 дней) период моделирования после вакцинации приходится всего лишь 19,67% тяжёлых случаев и 19,7% критических случаев, тогда как подавляющее большинство таких случаев пришлось на период моделирования эпидемического процесса до вакцинации продолжительностью в один год. В случае 16,5% привитости населения 81% тяжёлых и 80% критических случаев пришлись на период после вакцинации.

Выводы

- Использование компьютерной модели COVASIM позволяет оценить эффективность профилактических, противоэпидемических мер и планировать их проведение.
- Использование компьютерной модели COVASIM позволяет наглядно продемонстрировать эффект вакцинации на эпидемический процесс.
- Поскольку COVASIM позволяет менять параметры, есть возможность добавлять новые данные по мере публикации новых исследований.
- Для прекращения процесса распространения заболевания желательно достижение высокого уровня иммунизации в населении.
- Широкое применение вакцины позволяет значительно снизить количество тяжёлых, критических и смертельных случаев заболевания.

Благодарности

Коллектив авторов выражает глубокую признательность за помощь в построении моделей Чегорко-Голицыну Григорию Григорьевичу.

Литература

1. Covasim website.- URL: https://docs.idmod.org/projects/covasim/en/latest/overview.html (дата обращения 29.07.2021)
2. Edwards K M , OrensteinW A. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection// Kathryn M Edwards, Walter A Orenstein.- 14.05.2021.- URL: https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/resources/covid-19 (дата обращения 29.07.2021)
3. Endo A et al. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China [version 3; peer review: 2 approved]. Wellcome Open Res 2020, 5:67
4. He D et al. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts, International Journal of Infectious Diseases, Vol. 94, 2020, P. 145-147
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504
6. Lescure FX et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. The Lancet Infectious Diseases, Volume 20, Issue 6, 697 – 706.
7. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-m, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9(2):538. https://doi.org/10.3390/jcm9020538
8. Verity R et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis The Lancet Infectious Diseases, Volume 20, Issue 6, 669 – 677.
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–1069

10. Wölfel R., Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581, 465–469 (2020).
11. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире/ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека[Электронный ресурс].- Москва.- Обновляется в течение суток.- URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (дата обращения 15.08.2021)
12. Клиническое исследование эффективности, безопасности и иммуногенности Gam-COVID-Vac вакцина против COVID19 [Электронный ресурс].- URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?term=Gam-COVID-Vac&draw=2 (дата обращения 30.07.2021)
13. Соловьева, К. В. Четыре российские вакцины- ключ к победе над новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / К. В. Соловьева // Студент года 2021 : Сборник статей Международного учебно-исследовательского конкурса в 6-ти частях, Петрозаводск, 19 мая 2021 года. – Петрозаводск, 2021. – С. 217-223.
14. Буцко, Д. А. Сравнительный анализ вакцин «Спутник V» и «Спутник Лайт» от НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи / Д. А. Буцко // Инновации и технологии в биомедицине : Научное электронное издание, Владивосток, 19–20 мая 2021 года. – Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2021. – С. 378-381.

Literature

1. Covasim website.- URL: https://docs.idmod.org/projects/covasim/en/latest/overview.html (date accessed 07/29/2021)
2. Edwards KM, OrensteinW A. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection // Kathryn M Edwards, Walter A Orenstein. - 05/14/2021. - URL: https://www.wolterskluwer.com/en / solutions / uptodate / resources / covid-19 (date accessed 07/29/2021)

3. Endo A et al. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China [version 3; peer review: 2 approved]. Wellcome Open Res 2020, 5:67
4. He D et al. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts, International Journal of Infectious Diseases, Vol. 94, 2020, P. 145-147
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020; 172 (9): 577-582. doi: 10.7326 / M20-0504
6. Lescure FX et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. The Lancet Infectious Diseases, Volume 20, Issue 6, 697 - 706.
7. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung Sm, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (2): 538. https://doi.org/10.3390/jcm9020538
8. Verity R et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis The Lancet Infectious Diseases, Volume 20, Issue 6, 669 - 677.
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581, 465-469 (2020).
11. The current epidemic situation in Russia and the world / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare [Electronic resource] .- Moscow .- Updated within 24 hours .- URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region /korono_virus/epid.php (date of access 15.08.2021)

12. Clinical study of the efficacy, safety and immunogenicity of Gam-COVID-Vac vaccine against COVID19 [Electronic resource]. - URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?term=Gam-COVID-Vac&draw=2 (date circulation 07/30/2021)
13. Solovieva, K. V. Four Russian vaccines are the key to victory over the new coronavirus infection COVID-19 / K. V. Solovyova // Student of the year 2021: Collection of articles of the International educational research competition in 6 parts, Petrozavodsk, 19 May 2021. - Petrozavodsk, 2021 .-- S. 217-223.
14. Butsko, D. A. Comparative analysis of "Sputnik V" and "Sputnik Light" vaccines from N.F. Gamalei / D. A. Butsko // Innovations and technologies in biomedicine: Scientific electronic publication, Vladivostok, May 19–20, 2021. - Vladivostok: Far Eastern Federal University, 2021 .-- P. 378-381.