

УДК 616.98:578.2

НАПРАВЛЕННАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПОПУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ SARS КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ПРЕОБЛАДАНИЯ БЕССИМПТОМНЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИИ В COVID-19

© 2023 г. И.Д. Колесин^{*,#}, Е.М. Житкова^{*}

^{*}Факультет прикладной математики – процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета, Университетский просп., 35, Петергоф, Санкт-Петербург, 198504, Россия

[#]E-mail: kolesin_id@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2022 г.

После доработки 22.04.2022 г.

Принята к публикации 01.03.2023 г.

Для объяснения факта преобладания бессимптомных форм инфекции SARS-CoV-2 вводится гипотеза о направленной перестройке популяции возбудителя, сводящейся к изменению двух важнейших его параметров – контагиозности и патогенности. Согласно гипотезе, восприимчивые и бессимптомные формы инфекции оказывают влияние на скорости изменения контагиозности и патогенности, а последние – на скорости инфицирования и заболевания, что в итоге меняет соотношение бессимптомных и манифестных форм. С помощью математической модели, построенной в этой гипотезе и идентифицированной по данным для первой волны COVID-19 в Санкт-Петербурге, проверяется наличие соответствия между направленным изменением микробиологических параметров модели и изменением соотношения бессимптомных и манифестных форм. Делается вывод о возможном влиянии направленной мутации возбудителя на это соотношение.

Ключевые слова: гипотеза, мутация, бессимптомные инфекции.

DOI: 10.31857/S0006302923020229, EDN: CDUWTW

Бессимптомные формы острых респираторных инфекций до сих пор привлекают интерес своей нетипичностью. Их роль нынче ставится в ряд актуальных проблем эпидемиологии, особенно в связи с тем, что новый возбудитель SARS-CoV-2 показал себя прародителем подавляющей доли бессимптомно инфицированных среди всех инфицированных – свыше 80% [1]. В связи с этим возник вопрос о причине столь поразительного соотношения. Высказанное в работе [2] смелое суждение о стратегии вируса SARS-CoV-2 на обеспечение длительности своего существования в популяции человека в какой-то степени отвечает на этот вопрос, так как в основу суждения взято сравнение нового возбудителя с его предшественником SARS-CoV, быстро вышедшем из циркуляции вследствие низкой контагиозности, но имевшем высокую патогенность. Переход к обратному сочетанию, дающему популяции вируса большую вероятность сохраниться, требует наличия определенных генетических свойств [3]. В частности, это возможно при наличии в популяции возбудителя механизма направленной перестройки своих параметров, что в итоге может сказываться на со-

отношении бессимптомных и манифестных форм. В связи с этим можно предположить, что меньшая патогенность, но большая контагиозность (в сравнении с первоначальным вариантом) есть результат такой перестройки.

Предположение о перестройке взаимоотношений популяций возбудителя и хозяина в ходе их взаимодействия отводит к фундаментальной идее В.Д. Белякова о саморегуляции эпидемического процесса [4], которая используется для построения математической модели. Обращение к математическому моделированию как средству проверки гипотез позволяет изучать на модели влияние микробиологических процессов на их эпидемические проявления и делать определенные выводы относительно положения, высказанного в гипотезе.

Ниже описывается методика проверки, построенная на введении опорного варианта параметров и задании направленного отклонения от него, имитирующего ту или иную стратегию вируса. Подобная методика применена в работе [5].

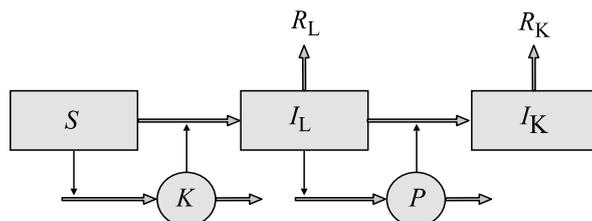


Рис. 1. Внутренняя регуляция взаимодействия популяций возбудителя и хозяина. Популяция хозяина представлена фазовыми показателями S , I_L , I_K , R_L , R_K ; популяция возбудителя – показателями K и P ; двойные стрелки – потоки, одинарные стрелки – регуляторные связи).

МОДЕЛЬ

Для отображения эффекта внутренней регуляции предлагается модель, берущая начало от модели Кермака–Мак Кендрика, но с дополнением ее микробиологическими показателями. Такими выбраны контагиозность и патогенность. Контагиозность отвечает за распространение возбудителя, а патогенность – за симптоматику заболевания. При этом с целью упрощения модели учитывается лишь изменчивость популяции возбудителя; изменчивость популяции хозяина не рассматривается. Введем обозначения: S – количество восприимчивых, I_L – количество лиц с бессимптомным течением инфекции, I_K – с манифестным, R_L – количество лиц, приобретших иммунитет в результате бессимптомного течения инфекции, а R_K – в результате клинически выраженного течения, K – контагиозность возбудителя, P – патогенность. Полагаем, что начальный охват населения инфекцией протекает в скрытой форме и состоит в инфицировании восприимчивых со стороны I_L и I_K . Переход инфекции из вирусной стадии в бактериальную интерпретируется как переход из бессимптомной формы в манифестную. Его эпидемическим проявлением становится переход $I_L \rightarrow I_K$ и начало появления клинически выраженных форм инфекции (рис. 1).

Внутренняя регуляция задается следующим образом: переход $S \rightarrow I_L$ регулируется показателем контагиозности, а переход $I_L \rightarrow I_K$ – показателем патогенности. При этом возбудитель вирусной природы постепенно замещается возбудителем бактериальной природы. Обратная связь эпидемических проявлений с микробиологическими процессами задается параметрами активизации и подавления.

Предполагается, что наличие восприимчивых инициирует активизацию роста контагиозности, а наличие бессимптомно инфицированных – активизацию роста патогенности. В соответствии с этим примем: c – параметр активизации контаги-

озности со стороны восприимчивых (S), а c' – параметр активизации патогенности со стороны латентно инфицированных (I_L), g и g' – параметры подавления активности.

Обозначим через v_L скорость инфицирования со стороны латентно- и манифестно-переносящих инфекцию:

$$v_L = (k_A I_L + k_{A1} I_K) K S,$$

а через v_K – скорость перехода инфицированных из вирусной стадии инфекции в бактериальную:

$$v_K = k_B I_L P,$$

где k_B , k_A и k_{A1} – коэффициенты перехода. Коэффициенты, обратные длительностям течения инфекции в бессимптомной и клинической формах, обозначены через β_L и β_K . Рост переменных R_L и R_K отражает увеличение защиты популяции хозяина, но уравнения для \dot{R}_L и \dot{R}_K могут быть исключены из описания модели в силу уравнения сохранения $S + I_L + I_K + R_L + R_K = H = \text{const}$. Тогда математическая модель эпидемических проявлений микробиологических процессов получает следующий вид:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -v_L, \\ \dot{I}_L &= v_L - v_K - \beta_L I_L, \\ \dot{I}_K &= v_K - \beta_K I_K, \\ \dot{K} &= (cS - g) K, \\ \dot{P} &= (c' I_L - g') P. \end{aligned}$$

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОДЕЛИ

Для идентификации модели воспользуемся данными по динамике I_K , приведенными в работе [6] для первой волны COVID-19 в Санкт-Петербурге, а также результатом измерения доли лиц с бессимптомным течением инфекции в общем числе серопозитивных (имеющих специфиче-

Таблица 1. Реальная и модельная динамика числа выявленных больных (ИК)

Недели (от первого больного)	1	4	6	8	11	13	16
Реальная заболеваемость, чел/нед.	1	25	340	1220	2835	2420	1466
Модельная заболеваемость, чел/нед.	1	12	117	1141	2811	2183	1073

Примечание. Реальная динамика представлена с пересчетом данных работы [6] на 5 млн чел.

ские антитела к SARS-CoV-2) испытуемых, полагая $I_L/(I_L + I_K) \sim I_L/I_K$ при $I_L \gg I_K$ (табл. 1).

Численная идентификация параметров модели по этим данным при $S(0) = 5$ млн чел., $I_K(0) = 1$ (первый больной, выявленный 2 марта 2020 г.), а также $I_L/I_K = 82.32$ (на 16-й неделе от первого отмеченного случая заболевания) дала следующий результат:

$$\begin{aligned}
 k_A &= 0.00000005, k_B = 0.007214, \\
 k_{A1} &= 0.0045, \beta_L = 0.067, \beta_K = 0.05, \\
 c &= 0.000001, g = 0.7, c' = 0.000003, g' = 0.9, \\
 I_L(0) &= 1000, K(0) = 0.02, P(0) = 0.01.
 \end{aligned}$$

Этим определен опорный вариант параметров и начальных данных. Динамика показателя I_K , соответствующая этому варианту, показана на рис. 2, а динамика показателей K и P – на рис. 3. Сопоставление реальных данных с модельными приведено в табл. 1. Модельное соотношение I_L/I_K на 16-й неделе от первого больного составило 82.32 (при реальном соотношении 84.5).

МЕТОДИКА МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Так как направленное отклонение параметров c и c' от их опорных значений имитирует направленную мутацию возбудителя, то можно воспроизводить ту или иную стратегию возбудителя: на смягчение активности либо усиление, наблюдая изменения микробиологических показателей K и P и эпидемических показателей I_K и I_L . В соответствии с этим методика модельных экспериментов состоит в следующем. Имитация стратегии возбудителя на длительное существование выполняется путем увеличения коэффициента c , но при одновременном уменьшении коэффициента c' (что соответствует увеличению контагиозности, но уменьшению патогенности). Наблюдение за изменением соотношения бессимптомных и манифестных форм (I_L/I_K) в ходе реализации этой стратегии позволяет соотнести направление, в котором протекает изменение этого соотношения, с направлением изменения показателей K и P (и то и другое прослеживается за движениями в плоскостях (I_L, I_K) , (K, P)). При совпадении этих направлений делается вывод о наличии зависи-

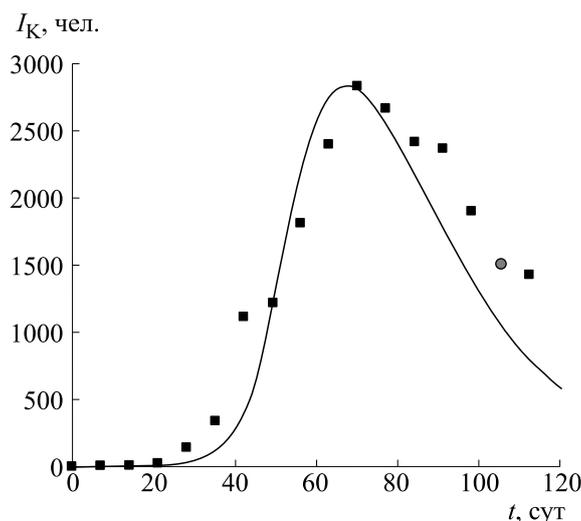


Рис. 2. Результат верификации модели по данным об изменении числа выявленных больных I_K (сплошная линия – модельные значения, квадраты – реальные понедельные значения в пересчете на 5 млн человек [6], кружок – период обследований на 16-й неделе, $t = 0$ соответствует обнаружению первого больного).

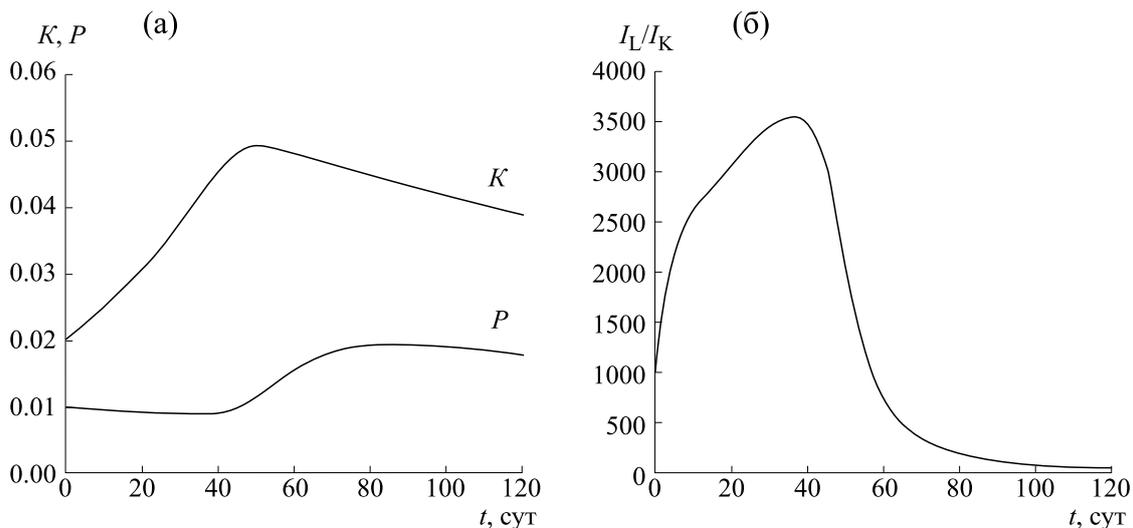


Рис. 3. Динамика микробиологических и эпидемических показателей: *a* – изменения контагиозности (K) и патогенности (P), *б* – изменение соотношения бессимптомных и манифестных форм инфекции I_L/I_K .

мости между ними. Можно предположить, что возможна и обратная стратегия вируса. В этом случае показатели c и c' изменяются в обратном порядке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполнения описанной методики для той и другой стратегий вируса отражены в табл. 2, где смягчение патогенной активности соответствует нынешней стратегии вируса SARS, а

усиление – предположенной обратной стратегии. Соотнесем эти результаты с гипотезой о направленной перестройке популяции возбудителя.

Исходная посылка о направленной перестройке популяции возбудителя объясняет факт преобладания латентных форм инфекции как результат снижения агрессивности вируса SARS-CoV-2 в сравнении с его предшественником SARS-CoV, но увеличении распространяемости. При наличии внутренней регуляции направленное изменение параметров c и c' имитирует направленную

Таблица 2. Результаты сравнения двух стратегий вируса SARS (усиления активности и смягчения)

	Усиление активности			Смягчение активности	
	Позиция 2	Позиция 1	Опорная позиция	Позиция 1	Позиция 2
c	0.0000001	0.0000005	0.0000001	0.0000012	0.0000015
c'	0.00001	0.000008	0.000003	0.000002	0.000001
t	98	83.8	67.4	63	58
I_K	13301	8367	2836	2395	2067
I_L	513448	621842	1107003	1252712	1406702
K	0.017	0.028	0.047	0.055	0.068
P	0.179	0.093	0.018	0.013	0.010

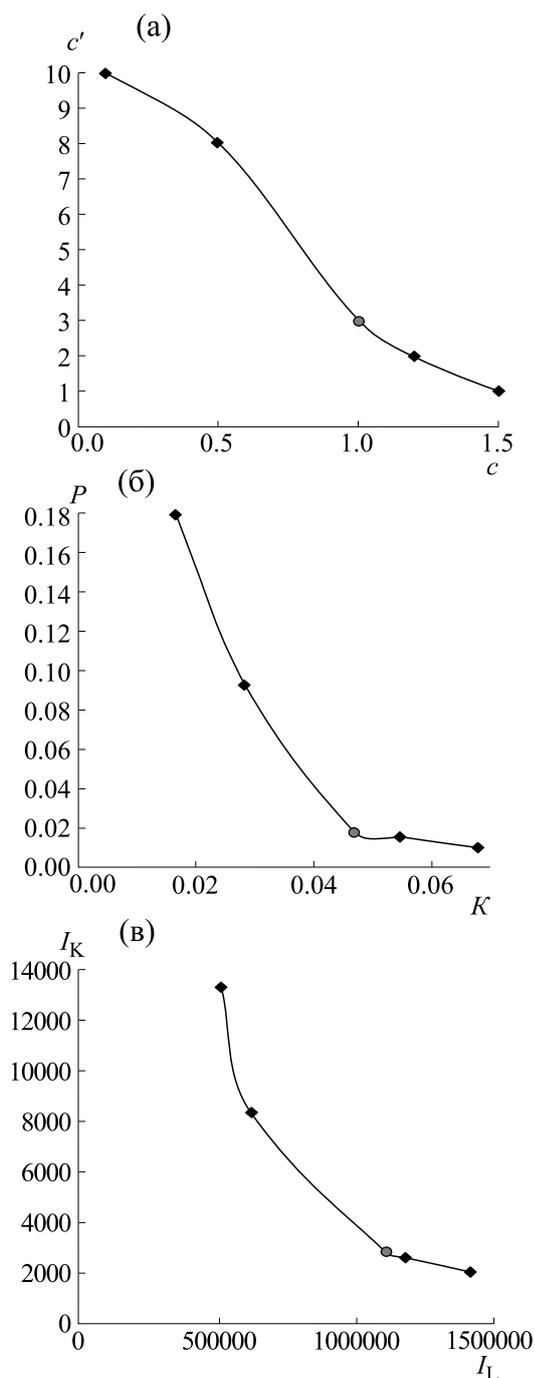


Рис. 4. Направленное изменение параметров c и c' , имитирующее смягчение и усиление активности вируса (а), и вызванное ими изменение микробиологических показателей P и K (б) и эпидемиологических показателей I_K и I_L (в).

перестройку: увеличение c соответствует росту contagiозности (K), а уменьшение c' – спаду патогенности (P), то и другое вместе – стратегии возбудителя на более длительное выживание в человеческой популяции. Подтверждением этому является ускорение роста числа бессимптно

инфицированных (I_L), но замедление роста числа манифестных случаев (I_K), т. е. смещение отношения I_L/I_K в сторону увеличения, что и наблюдается в случае с COVID-19. Тем самым гипотеза о направленной перестройке популяции возбудителя как причине смещения I_L/I_K в сторону увеличения приобретает себе опору в результатах математического моделирования: стратегия возбудителя на выживание отражается направленной перестройкой (рис. 4а,б), результат которой наблюдаем по росту отношения I_L/I_K (рис. 4в).

ВЫВОДЫ

Предложена математическая модель, сочетающая эпидемические показатели с микробиологическими.

Предложена методика математического экспериментирования, основанная на введении опорного варианта параметров и начальных данных.

Предложено объяснение эффекта преобладания бессимптомных форм, основанное на учете направленной перестройки популяции возбудителя.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Felsenstein, J. A. Herbert, P. S. McNamara, and Ch. M. Hedrich, *Clin. Immunol.*, **215**, 108448 (2020). DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
2. Н. А. Беляков, В. В. Рассохин и Е. Б. Ястребова, *Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 1. Природа вируса, патогенез, клинические проявления*, https://www.lspbmu.ru/images/home/covid19/обучение_врачей/Часть_1_Лекция_по_COVID-19_на_сайт-09.04.2020.pdf.
3. Д. К. Львов и С. В. Альховский, *Вопр. вирусологии*, **65** (2), 62 (2020). DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70
4. В. Д. Беляков, *Вестн. АМН СССР*, № 5, 3 (1983).
5. М. Н. Асатрян, Э. Р. Герасимук, Д. Ю. Логунов и др., *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, № 4, 289 (2020).
6. А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова и др., *Проблемы особо опасных инфекций*, № 3, 124 (2020). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

Single SARS Virus Mutation as a Possible Cause of the Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection Forms

I.D. Kolesin* and E.M. Zhitkova*

**Faculty of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg University,
Universitetskii prosp. 35, Petergof, St. Petersburg, 198904 Russia*

To explain the prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection forms, a hypothesis on a single virus mutation that causes changes in two important factors such as virus infectiousness and pathogenicity is proposed. According to this hypothesis, susceptible and asymptomatic forms affect the rate of change in infectiousness and pathogenicity, thereby influencing the rate of infectivity and the onset of a disease and as a result, altering the ratio of asymptomatic forms to symptomatic cases. With a mathematical model, constructed based on this hypothesis and identified using data from the first wave of COVID-19 in Saint-Petersburg, a correlation between changes in microbiological parameters of the model and changes in a ratio of asymptomatic forms to symptomatic cases is verified. It is concluded that single virus mutation may affect the ratio.

Keywords: hypothesis, mutation, asymptomatic infections