А.Г.СЕРГЕЕВ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПАНДЕМИИ ТИПА COVID-19

Работа выполнена совместно с А.Х.Хачатряном и Х.А.Хачатряном

Москва 2021

Введение

Рассматривается математическая модель распространения пандемии типа COVID-19. Вирус, являющийся возбудителем этой болезни возник в конце 2019 года и в течение следующего года проник в большинство стран мира. Математическая модель возникшей пандемии, носящая название SEIR-модели (от английских слов Susceptible, Exposed, Infected, Recovered) описывается системой четырех обыкновенных динамических уравнений, приведенной ниже.

Указанная система сводится к нелинейному интегральному уравнению типа Гаммерштейна–Вольтерра. Для него справедливы теорема существования и единственности неотрицательного, ограниченного и суммируемого решения.

На основании реальных данных о заболевании COVID-19 во Франции и Италии выполнены численные расчеты, показывающие отсутствие второй волны для полученного решения.

Математическая модель распространения пандемии

Рассматривается математическая модель распространения инфекционного заболевания, известного под названием COVID-19. Возбудителем этой болезни является вирус SARS-CoV-2, принадлежащий к семейству коронавирусов. Этот вирус появился, по-видимому, в Ухани (КНР) в конце 2019 года, а 11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о возникновении пандемии, порожденной этим вирусом.

Распространение COVID-19 характеризуется следующими контрольными параметрами, являющимися функциями от времени t:

1. **$S(t)$ — общее число восприимчивых пациентов (susceptible patients);**
2. **$E(t)$ — общее число пациентов, подвергнувшихся действию заболевания (exposed patients);**
3. **$I(t)$ — общее число заболевших пациентов (infected patients);**
4. **$R(t)$ — общее число вылечившихся или скончавшихся пациентов (recovered or dead patients).**

Корректная интерпретация указанных параметров дается уравнениями SEIR-модели, которые приводятся ниже. Однако следует отметить, что численные значения некоторых из них могут быть найдены лишь приблизительно. Например, в определение функции $I(t)$ первоначально включались только пациенты с серьезными и очевидными симптомами заболевания. Затем стали учитывать вообще всех пациентов с симптомами COVID-19. Наконец, дальнейшие исследования показали, что в определении этой функции необходимо учитывать и бессимптомных больных.

Перейдем к описанию SEIR-модели, принадлежащей к числу так называемых камерных (compartmental) моделей, изучающихся в современной эпидемиологии. SEIR-модель описывается системой из обыкновенных дифференциальных уравнений следующего вида:

$$\begin{cases} \dfrac{dS(t)}{dt} = -\lambda(t)S(t)I(t), \quad (1a) \\ \dfrac{dE(t)}{dt} = \lambda(t)S(t)I(t) - \alpha E(t), \quad (1b) \\ \dfrac{dI(t)}{dt} = \alpha E(t) - \gamma I(t), \quad (1c) \\ \dfrac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t), \quad (1d) \end{cases}$$

где параметры γ, λ, α имеют следующий смысл:

1. $\gamma > 0$ — индекс выздоровления/смерти;

2. $\lambda_0 > 0$ — индекс инфицируемости восприимчивых пациентов;

3. $\lambda = \lambda(t) \geq 0$ — относительный индекс инфицируемости (по отношению к начальному значению $S_0 = S(0)$), причем $\sup\limits_{t \geq 0} \lambda(t) = \frac{\lambda_0}{S_0} > 0$;

4. $\alpha > 0$ — величина, обратная к инкубационному периоду τ.

Уравнения SEIR-модели выведены при следующих предположениях. Общее число пациентов (популяция) фиксировано и не меняется со временем (иными словами, скончавшиеся пациенты по-прежнему включаются в это число). Вся популяция делится на четыре класса, состоящие из восприимчивых (S), подвергшихся (E), инфицированных (I) и выздоровевших/скончавшихся (R) пациентов. Предполагается, что выздоровевшие пациенты (R) не восприимчивы к повторной инфекции. Восприимчивые пациенты (S) после инфицирования могут либо выздороветь, либо умереть, т.е. (S) $\to$ (I) $\to$ (R). Подвергшиеся пациенты (E) не являются переносчиками инфекции, но могут ими стать, перейдя в категорию (I).

Стоит, пожалуй, прокомментировать предположение о невозможности повторной инфекции. Это допущение основано на том, что антитела, сформировавшиеся в результате заболевания COVID-19, сохраняются (по разным данным) от 2-3 месяцев до полугода. Поэтому ограничиваясь этим периодом, можно считать, что выздоровевшие пациенты обладают иммунитетом к повторной инфекции.

Важной характеристикой заболевания, описываемого SEIR-уравнениями, является так называемая средняя репродуктивность вируса, задаваемая формулой

$$\tilde{R}_0 = \frac{\lambda_0}{\gamma}.$$

Поясним смысл уравнений SEIR-модели.

Первое уравнение (1a) означает, что число восприимчивых пациентов (S) может уменьшаться по отношению к начальному значению S_0 только за счет их инфицирования. Количественной характеристикой этого процесса служит относительный индекс инфицируемости λ.

Второе уравнение (1b) означает, что число подвергнувшихся инфекции пациентов (E) может возрастать за счет добавления инфицированных пациентов (I) из числа восприимчивых (S) (это число также характеризуется относительным индексом инфицирования λ), либо уменьшаться пропорционально величине α, обратной к инкубационному периоду τ.

Смысл третьего уравнения (1c) состоит в том, что число инфицированных пациентов (I) увеличивается за счет инфицирования подвергнувшихся пациентов (E) (их число пропорционально величине α) и уменьшается за счет выздоровления/смерти пациентов (это число характеризуется индексом γ).

Наконец, четвертое уравнение (1d) говорит о том, что число выздоровевших/скончавшихся пациентов (R) возрастает за счет инфицированных пациентов (I) пропорционально индексу γ.

Как уже отмечалось выше, некоторые контрольные параметры определены неоднозначно и весьма чувствительны по отношению к начальным данным и мерам, принимаемым в процессе развития заболевания. Поэтому представляется перспективным использование стохастической SEIR-модели, предложенной итальянскими математиками Фаранда и Альберти.

Численные значения контрольных параметров и практические выводы

Приведем численные значения контрольных параметров, полученные в ходе наблюдений. Их можно найти на сайте Института Джонса Хопкинса по адресу:

https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov

и на официальном сайте Министерства здравоохранения России по адресу:

https://covid19.rosminzdrav.ru

Ограничимся данными по Уханю и Италии.

По данным из Уханя на январь 2020 года параметр $\tilde{R}_0$ оценивался как $\tilde{R}_0 \approx 2.68$, откуда следует, что $\gamma \approx 0.37$. Инкубационный период составлял от 2 до 11 дней, при этом $\alpha \approx 0.27$.

По данным из Италии $\tilde{R}_0 \approx 2.68, \gamma \approx 0.37, \lambda_0 \approx 1$. Было инфицировано около 9.6% населения. Аналогичные данные имеют место и для Франции.

Какие же меры принимались (и могут быть приняты в дальнейшем) по борьбе с COVID-19? Приведем выводы из работы Фаранда и Альберти, основанные на результатах численных экспериментов, проведенных в рамках стохастической SEIR-модели.

Во всех странах, подвергшихся воздействию COVID-19, на пике заболевания (т.н. первая волна) принимались серьезные защитные меры и строгие ограничения (т.н. lockdown). После введения lockdown во Франции и Италии наблюдалось снижение индекса репродуктивности вируса $\tilde{R}_0$ с начального значения $\tilde{R}_0 \approx 2.68$ до 0.75, т.е. на 75%.

После окончания первой волны дальнейшая борьба с последствиями болезни может проходить по трем сценариям:

1. **Снятие всех ограничений.**
2. **Сохранение дистанционных ограничений.**
3. **Сохранение основных ограничений.**

Под дистанционными ограничениями понимается ограничение мобильности в рамках данного района, отказ от дальних поездок. Основные ограничения включают в себя ограничение мобильности, ношение масок и перчаток, запрет массовых собраний и развлечений.

Укажем основные выводы из численных экспериментов, выполненных в работе Фаранда и Альберти применительно к Франции и Италии. Первый сценарий приводит к росту числа инфекций и возникновению ярко выраженной второй волны. Во втором сценарии при ограничении подвижности на 50% также возникает вторая волна той же интенсивности, что и первая, но большей продолжительности. В третьем сценарии вторая волна не наблюдается. Заметим, что меры, принимаемые в третьем сценарии, могут оказаться неэффективными при больших значениях $\tilde{R}_0 \gg 1$.

Разрешимость системы нелинейных дифференциальных уравнений $(1a) - (1d)$

Рассмотрим систему дифференциальных уравнений $(1a) - (1d)$ с начальными условиями:

$$\boldsymbol{S(0) = S_0,\ E(0) = E_0,\ I(0) = I_0,\ R(0) = R_0}$$

относительно искомых непрерывно дифференцируемых на $\mathbb{R}^+$ функций S, E, I, R. Кроме того, предполагается, что функция $\lambda(t)$, фигурирующая в уравнениях SEIR-модели, неотрицательна и непрерывна на $\mathbb{R}^+$.

Нашей целью является построение глобального решения сформулированной начальной задачи для системы $(1a) - (1d)$ в классе непрерывно дифференцируемых на $\mathbb{R}^+$ функций и исследование асимптотического поведения построенного решения на бесконечности.

Из уравнения $(1a)$ следует, что

$$S(t) = S_0 \exp\left(-\int\limits_0^t \lambda(\tau) I(\tau) d\tau\right), \; t \in \mathbb{R}^+.$$

Кроме того

$$\frac{d^2 I}{dt^2} = \alpha \frac{dE}{dt} - \gamma \frac{dI}{dt}, \quad t \in \mathbb{R}^+.$$

Из двух последних уравнений с учетом соотношений $(1b), (1c)$ получаем следующее интегро-дифференциальное уравнение на искомую функцию $I(t)$:

$$\frac{d^2 I}{dt^2} + (\alpha + \gamma) \frac{dI}{dt} + \alpha\gamma I(t) = \\ = \alpha S_0 \lambda(t) I(t) \exp\left(-\int\limits_0^t \lambda(\tau) I(\tau) d\tau\right), \quad t \in \mathbb{R}^+.$$

Это уравнение сводится к нелинейному интегральному уравнению вида

$$\boldsymbol{I(t) = g(t) + \int_0^t V(t-\tau)\lambda(\tau)I(\tau)\exp\left(-\int_0^\tau \lambda(y)I(y)dy\right)d\tau,} \quad (2)$$

где $g(t) \geq 0$ и $V(t)$ – известные функции. Полученное уравнение решается методом последовательных приближений.

Сформулируем основной результат.

ТЕОРЕМА

Предположим, что все константы γ, α, S_0 положительны и при некотором $\delta > 0$ выполняется неравенство

$$\lambda(t) \leq \frac{\lambda_0}{S_0} e^{-\delta t}.$$

Тогда уравнение (2) имеет единственное непрерывно дифференцируемое решение в классе функций $I(t)$, удовлетворяющих неравенству

$$e^{-\delta t}|I(t)| \leq \frac{\sup g(t)}{1 - \chi(\delta)}, \ t \in \mathbb{R}^+,$$

где $\chi(t) < 1$ – известная функция, монотонно убывающая по $t \in \mathbb{R}^+$.

Построенное решение обладает следующими дополнительными свойствами:

$$\lim_{t\to\infty} I(t) = 0, \quad I \in L_1(\mathbb{R}^+) \cap M(\mathbb{R}^+),$$

где $M(\mathbb{R}^+)$ – пространство ограниченных функций на $\mathbb{R}^+$.

Результаты численных расчетов

Приведем результаты численных расчетов, выполненных для значений параметров, приведенных выше.

Мы принимаем следующие начальные условия для функции, определяющей число инфицированных, и ее производной

$$I_0 = I(0) = 0,\ I_1 = I'(0) = \varepsilon > 0.$$

Тогда

$$g(t) = \frac{\varepsilon}{\gamma - \alpha}\left(e^{-\alpha t} - e^{-\gamma t}\right)$$

и

$$\sup_{t \in \mathbb{R}^+} g(t) = \frac{\varepsilon}{\gamma - \alpha}\left[\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right)^{-\frac{\alpha}{\gamma-\alpha}} - \left(\frac{\gamma}{\alpha}\right)^{-\frac{\gamma}{\gamma-\alpha}}\right]$$

При $\gamma = 0,37$, $\alpha = 0,27$ получаем

$$\sup_{t \in \mathbb{R}^+} g(t) = 1,15\varepsilon.$$

Будем предполагать, что относительный индекс инфицируемости $\lambda(t)$ изменяется во времени как

$$\lambda(t) = \frac{\lambda_0}{S_0} e^{-\delta t},$$

где $\lambda_0 = \tilde{R}_0 \gamma = 0.9916.$

Рассмотрим последовательные приближения для уравнения (2)

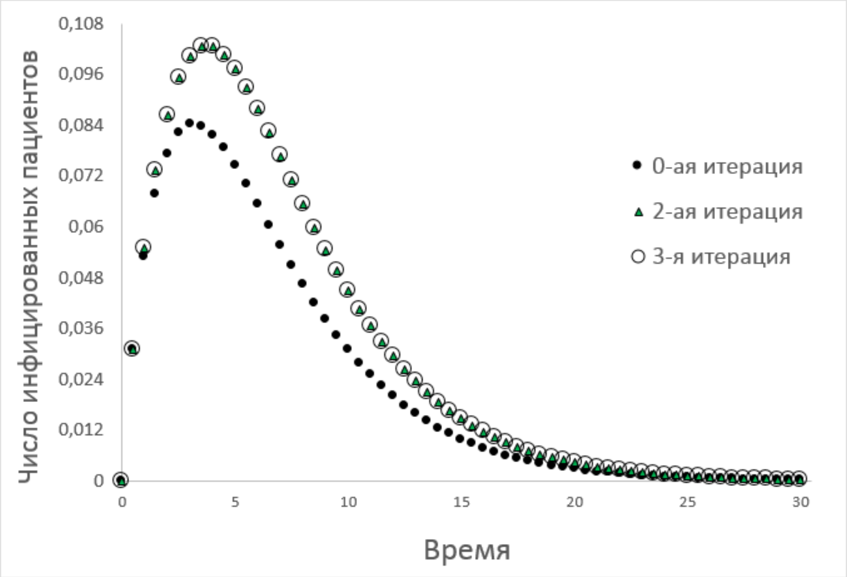
$$I^{(n+1)}(t) = \frac{\varepsilon}{\gamma - \alpha}\left(e^{-\alpha t} - e^{-\gamma t}\right) +$$

$$+ \frac{\alpha S_0}{\gamma - \alpha}\int\limits_0^t \left[e^{-\alpha(t-\tau)} - e^{-\gamma(t-\tau)}\right]\lambda(\tau) I^{(n)}(\tau)\cdot$$

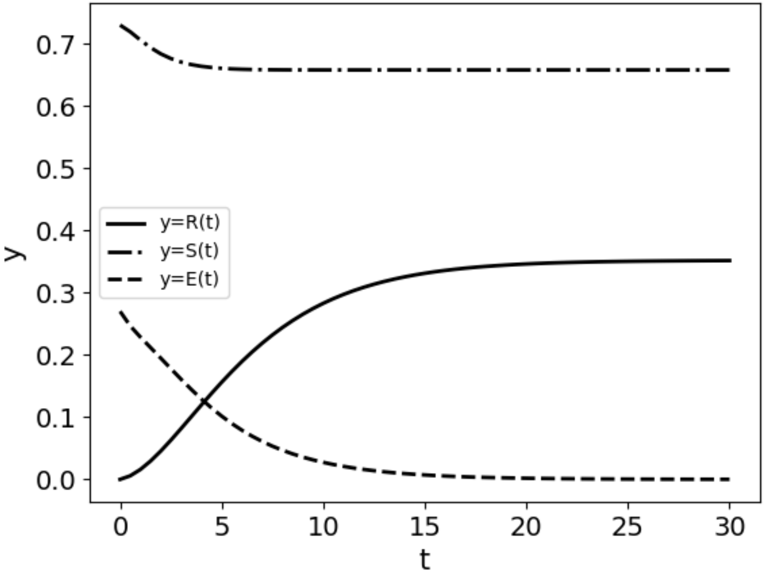
$$\cdot \exp\left(-\int\limits_0^\tau \lambda(y) I^{(n)}(y)dy\right) d\tau,$$

$$I^{(0)}(t) = \frac{\varepsilon}{\gamma - \alpha}\left(e^{-\alpha t} - e^{-\gamma t}\right), \; n = 0, 1, 2, \ldots, \; t \in \mathbb{R}^+.$$

На рис. 1 изображен профиль числа инфицированных пациентов в рамках SEIR-модели для COVID-19.



На рис. 2 отображены профили числа воспримчивых пациентов $S(t)$ ($S(0) = S_0 = 0.73$), общее число подвергнувшихся действию заболевания пациентов $E(t)$ $\left(E(0) = \frac{\varepsilon}{\alpha}\right)$ и число вылечившихся или скончавшихся пациентов $R(t)$ ($R(0) = 0$).



0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
y
y=R(t)
y=S(t)
y=E(t)
0
5
10
15
20
25
30
t

Во Франции в течение шести месяцев было зарегистрировано от 10 до 11 процентов зараженных от общего числа воспримчивых. Это соответствует скорости инфицируемости порядка $\varepsilon = 0.073$. При этом $I_{max} = 0.103$ при $t = 3.5$. Число восприимчивых во Франции в начальный момент времени (27.12.2019) было $6.7 \cdot 10^7$, из них порядка $6.9 \cdot 10^6$ были инфицированы в течении 105 дней.

Численные расчеты реализованы с помощью программы C^{++}.

Литература

1. А.Г.Сергеев, А.Х.Хачатрян, Х.А.Хачатрян, Математическая модель распространения пандемии типа COVID-19, принята к печати в "Трудах ММО " , 2022

2. М.Н.Асатрян, Э.Р.Герасимук, Д.Ю.Логунов, Т.А.Семененко, А.Л.Гинцбург, Прогнозирование динамики заболеваемости COVID-19 и планирование мероприятий по вакцинопрофилактике населения Москвы на основе математического моделирования, Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 97(202), 289-302.

3. F.Brauer, Compartmental models in epidemiology, In: Mathematical Epidemiology, Springer, 2008; 19–79.

4. D.Faranda, T.Alberti, Modelling the second wave of COVID-19 infections in France and Italy via a Stochastic SEIR model, Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, Amer. J. Physics 30(2020); hal-02668318.

5. R.Ghomi, N.Asgari, A.Hajiheydari, R.Esteki, F.Biyabanaki, F.Nasirinasab. The COVID-19 pandemic: a systematic review of the current evidence, Инфекция и иммунитет 10(2020), N 4, 655-663.