

Стохастическое моделирование динамики
распространения новой для популяции
респираторной вирусной инфекции

Логинов К.К., Перцев Н.В.

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск

XIII конференция «Математические модели и численные методы в
биологии и медицине» и Школы молодых ученых
«Математические модели в биомедицине»,
Москва, 2—3 ноября 2021 г.

Работа выполнена при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований,
проект №20-04-60157

Введение

В докладе рассмотрен подход к статистическому моделированию распространения эпидемии в некотором регионе на основе непрерывно-дискретной стохастической стадия-зависимой модели и метода Монте-Карло. Стохастическая модель учитывает неоднородность населения по иммунологическим, клиническим, эпидемиологическим и демографическим признакам.

В модели совмещен популяционный и индивидуум-ориентированный подход.

Среди моделей эпидемических процессов можно выделить модели, построенные на основе дифференциальных уравнений (SIR, SEIR, SEIRS модели), непрерывно-дискретных случайных процессов, агентные модели, а также модели, основанные на теории временных рядов.

Цель работы: построение модели, направленной на исследование возможных сценариев развития эпидемического процесса в популяции, которая впервые встречается с новой для себя респираторной вирусной инфекцией, на основе стадия-зависимой стохастической модели.

Для построения модели используется непрерывно-дискретный случайный процесс, учитывающий взаимодействия (контакты) индивидуумов и прохождение индивидуумами различных стадий инфекционного заболевания. Распределение длительностей различных стадий инфекционного заболевания отлично от экспоненциального, что приводит к необходимости учета предыстории развития когорт индивидуумов.

Обозначения когорт индивидуумов

Инфекция распространяется среди населения региона, представленного в терминах нескольких когорт индивидуумов. Введем обозначения:

$$J_3 = \{1, 2, 3\}, \quad J_5 = \{1, 2, 3, 4, 5\}.$$

Индексы для параметрического описания индивидуумов:

- $k, \nu \in J_5$ — номер социально-демографической группы, к которой принадлежит индивидуум (например, индивидуумы в возрасте 11–17 лет, 17–25 лет, 25–40 лет, 40–65 лет, старше 65 лет);
- $n, m \in J_3$ — уровень контактности индивидуумов (низкий, средний, высокий);
- $\alpha, \beta, \gamma \in J_3$ — уровень иммунитета индивидуумов (низкий, средний, высокий);
- $\theta, \eta \in J_3$ — уровень заразности больных индивидуумов (низкий, средний, высокий);
- $\varphi, \psi \in J_3$ — форма тяжести заболевания больных индивидуумов (легкая или бессимптомная, средняя, тяжелая).

Обозначения когорт индивидуумов

Каждый индивидуум региона находится в одной из следующих когорт:

- $S = \{S_{k,n,\alpha}\}$, $S_{k,n,\alpha}$ — восприимчивый к инфекции индивидуум, принадлежащий социально-демографической группе с номером k , обладающий уровнем контактности n и уровнем иммунитета α ;
- $I = \{I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}\}$, $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}$ — невыявленный больной индивидуум, находящийся на самоизлечении в домашних условиях, принадлежащий социально-демографической группе с номером k , обладающий уровнем контактности n , уровнем иммунитета α , уровнем заразности θ , формой φ тяжести заболевания;
- $L = \{L_{k,n,\alpha,\theta}\}$, $L_{k,n,\alpha,\theta}$ — латентно-инфицированный (незаразный) индивидуум, принадлежащий социально-демографической группе с номером k , обладающий уровнем контактности n и уровнем иммунитета α , который был инфицирован после контакта с невыявленным больным индивидуумом, имеющим уровень заразности θ ;

Обозначения когорт индивидуумов

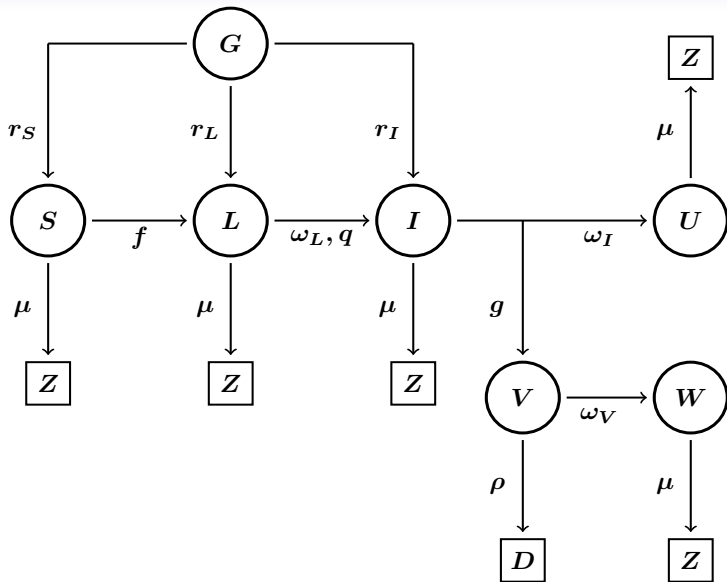
- $U = \{U_{k,n,\gamma}\}$, $U_{k,n,\gamma}$ — переболевший индивидуум, представляющий собой самоизлечившегося невыявленного больного индивидуума, принадлежащего социально-демографической группе с номером k , обладающего уровнем контактности n и уровнем γ иммунитета к инфекции;
- $V = \{V_{k,n,\alpha,\varphi}\}$, $V_{k,n,\alpha,\varphi}$ — изолированный больной индивидуум, принадлежащий социально-демографической группе с номером k , обладающий уровнем контактности n , уровнем иммунитета α , имеющий форму φ тяжести заболевания, находящийся на амбулаторном лечении в домашних условиях или лечении в медицинском учреждении в зависимости от значений индексов k и φ ;
- $W = \{W_{k,n,\gamma}\}$, $W_{k,n,\gamma}$ — переболевший индивидуум, вылеченный амбулаторно в домашних условиях или в медицинском учреждении, принадлежащий социально-демографической группе с номером k , обладающий уровнем контактности n и уровнем γ иммунитета к инфекции;

Обозначения когорт индивидуумов

- D — все умершие от инфекции индивидуумы;
- Z — все индивидуумы, покинувшие рассматриваемый регион вследствие миграционных процессов или умершие от причин, не связанных с инфекцией;
- G — все индивидуумы, прибывающие в рассматриваемый регион и способные пополнять когорты S , L , I (внешний источник поступления индивидуумов).

Авторы выражают благодарность Александру Николаевичу Лукашеву (Сеченовский университет) за предложения по структуре переменных модели.

Схематическое представление модели



Все когорты и параметры модели имеют указанные выше индексы.

Стохастическая модель распространения эпидемии

Модель описывается случайным процессом $\Phi(t) = (X(t), \Omega(t))$, где

$$X(t) = (S_{k,n,\alpha}(t), L_{k,n,\alpha,\theta}(t), I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t), U_{k,n,\alpha}(t), V_{k,n,\alpha,\varphi}(t), W_{k,n,\alpha}(t))$$

вектор, содержащий численность всех когорт индивидуумов в момент времени t (всего 810 переменных);

$$\Omega(t) = \left(\widehat{L}_{k,n,\alpha,\theta}(t), \widehat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t), \widehat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t) \right), \quad k \in J_5, n, \alpha, \theta, \varphi \in J_3,$$

$\widehat{L}_{k,n,\alpha,\theta}(t)$, $\widehat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t)$, $\widehat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t)$ — семейства уникальных типов индивидуумов когорт $L_{k,n,\alpha,\theta}$, $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}$, $V_{k,n,\alpha,\varphi}$ соответственно (всего 675 множеств), существующих в момент времени t и различающихся моментами времени поступления в соответствующие когорты и моментами завершения пребывания в этих когортах.

Стохастическая модель распространения эпидемии

Построение семейства уникальных типов опишем на примере множества:

$$\widehat{L}_{k,n,\alpha,\eta}(t) = \left\{ t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(1)} + \omega_{L,\alpha,\eta}; \dots; t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(N_L)} + \omega_{L,\alpha,\eta} \right\}, \quad N_L = L_{k,n,\alpha,\eta}(t) > 0,$$

$$0 < t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(1)} < \dots < t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(N_L)} \leq t < t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(1)} + \omega_{L,\alpha,\eta} < \dots < t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(N_L)} + \omega_{L,\alpha,\eta},$$

где $t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(i)}$ — момент появления индивидуума когорты $L_{k,n,\alpha,\eta}$, $i = 1, \dots, N_L$;

$t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(i)} + \omega_{L,\alpha,\eta}$ — момент превращения индивидуума $L_{k,n,\alpha,\eta}$ в индивидуума когорты $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}$ (без учета естественной гибели и миграции).

В случае $L_{k,n,\alpha,\eta}(t) = 0$ полагаем $\widehat{L}_{k,n,\alpha,\eta}(t) = \emptyset$.

Построение семейств уникальных типов $\widehat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t)$, $\widehat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t)$ производится аналогичным образом.

Алгоритм численного моделирования

Начальные данные

Полагаем $t_0 = 0$; $\Phi(t_0) = (X(t_0), \Omega(t_0))$, $S_{k,n,\alpha}(t_0) = S_{k,n,\alpha}^{(0)} \geq 0$,

$$L_{k,n,\alpha,\theta}(t_0) = I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t_0) = U_{k,n,\alpha}(t_0) = V_{k,n,\alpha,\varphi}(t_0) = W_{k,n,\alpha}(t_0) = 0,$$

$$\widehat{L}_{k,n,\alpha,\theta}(t_0) = \emptyset, \widehat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t_0) = \emptyset, \widehat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t_0) = \emptyset.$$

Изменение состояния

Для описания динамики $\Phi(t)$ используются рекуррентные соотношения:

$$t_{l+1} = t_l + \Delta(t_l), \quad l = 0, 1, 2, \dots,$$

$$X(t_{l+1}) = X(t_l) \pm \Delta(X(t_l)), \quad \Omega(t_{l+1}) = \Omega(t_l) \pm \Delta(\Omega(t_l)),$$

где $\Delta(t_l)$, $\Delta(X(t_l))$ — случайные величины, отражающие приращения текущего времени и текущей численности когорт, $\Delta(\Omega(t_l))$ — элементы семейства $\Omega(t_l)$, пополняющие некоторые компоненты или исключаемые из его некоторых компонент с законами изменения, зависящими от тройки $(t_l, X(t_l), \Omega(t_l))$.

Алгоритм реализован в виде моделирующей программы, написанной на языке программирования C++ в интегрированной среде разработки Visual Studio. При моделировании применялись генераторы псевдослучайных чисел, разработанные в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (Новосибирск).

Вычислительные эксперименты

Возможные варианты развития эпидемического процесса обусловлены следующими факторами:

- наличие среди населения региона индивидуумов супер-распространителей инфекции;
- неоднородный поток поступающих в регион латентно-инфицированных или больных индивидуумов;
- отсутствие вакцинации индивидуумов в течение первых нескольких месяцев после начала эпидемии;
- появление новых штаммов вируса.

Цель вычислительных экспериментов: сопоставление динамики переменных модели в зависимости от следующих факторов:

- проведение вакцинации населения через три месяца после начала развития эпидемического процесса;
- проведение вакцинации населения через три месяца после начала развития эпидемического процесса и появление нового, более агрессивного штамма вируса через четыре месяца после начала развития эпидемического процесса.

Вычислительные эксперименты

Интенсивности контактов между восприимчивыми индивидуумами $S_{k,n,\alpha}$ и невыявленными больными индивидуумами когорты $I_{\nu,m,\beta,\eta,\psi}$:

$$\hat{f}_{k,n,\alpha,\nu,m,\eta,\psi} = \hat{f}_{k,\nu}^* \frac{c_1 n m \eta}{(1 + c_2 \alpha)(1 + c_3 \psi)},$$

где $c_1 > 0$, $c_2 > 0$, $c_3 > 0$ — некоторые константы. Множитель $\hat{f}_{k,\nu}^* > 0$ учитывает интенсивность контактов индивидуумов только в зависимости от номеров их групп, при этом $\hat{f}_{k,\nu}^* = \hat{f}_{\nu,k}^*$ для всех значений индексов k, ν .

На данном предварительном этапе исследования значения параметров модели задавались, исходя из экспертной оценки по общедоступным данным.

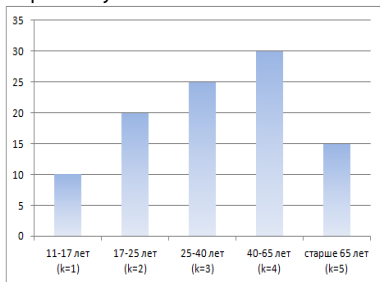
Под супер-распространителями понимаются больные индивидуумы когорты I с высоким уровнем контактности, низкой тяжестью заболевания и высоким уровнем заразности. Это приводит к максимальным значениям параметров $\hat{f}_{k,n,\alpha,\nu,m,\eta,\psi}$, указанных на слайде.

Вычислительные эксперименты

Изучалась динамика следующих переменных:

- $V_{3,4}(t)$ — численность всех выявленных больных изолированных индивидуумов трудоспособного возраста (сумма по $k = 3, 4$ и всем n, α, φ) в момент времени t ;
- $Q(t) = L(t) + I(t)$ — численность всех латентно-инфицированных и невыявленных больных индивидуумов (сумма по всем $k, n, \alpha, \theta, \varphi$) в момент времени t ;
- $D(t)$ — численность всех умерших от инфекции индивидуумов от начала эпидемического процесса до текущего момента времени t .

Начальная численность всех восприимчивых индивидуумов $S(0) = 10^6$ (сумма по всем k, n, α в момент времени $t = 0$), начальная численность всех остальных переменных равна нулю.



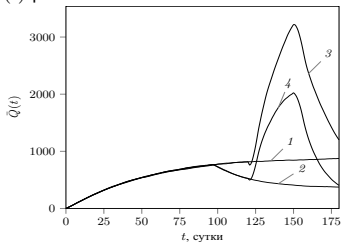
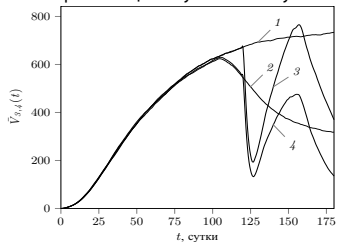
Общая начальная численность индивидуумов возрастных групп $k \in J_5$ (% от начальной численности $S(0)$)

Внутри каждой возрастной группы k начальная численность $S_{k,n,\alpha}(0)$ распределена равными долями по уровню иммунитета α , и составляет 80%, 10%, 10% соответственно для уровня контактности $n = 1, 2, 3$.

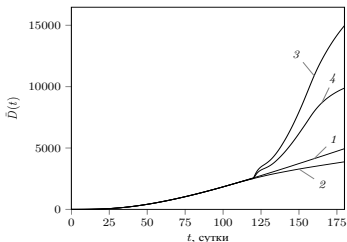
На следующем слайде приведены вычисления, демонстрирующие возможный механизм формирования второй волны эпидемического процесса за счет появления нового штамма вируса.

Динамика точечных оценок $\bar{V}_{3,4}(t)$, $\bar{Q}(t)$, $\bar{D}(t)$ математических ожиданий $V_{3,4}(t)$, $Q(t)$, $D(t)$ соответственно, $t \in [0; 180]$ суток.

Число реализаций изучаемого случайного процесса $\Phi(t)$ равно $N = 100$.



Вариант 1: основные предположения модели;



Вариант 2: вариант 1 + вакцинация населения через три месяца после начала развития эпидемии, т.е. в момент времени $t = 90$ суток через каждую неделю в течение двух месяцев численность восприимчивых индивидуумов $S_{k,n,\alpha}$, $k = 2, 3, 4, 5$, уменьшается на 25%;

Вариант 3: вариант 1 + появление нового, более опасного штамма вируса, что выражается в увеличении интенсивностей эффективных контактов восприимчивых индивидуумов и индивидуумов супер-распространителей, интенсивностей развития заболевания и гибели больных индивидуумов от инфекции;

Вариант 4: вариант 2 + вариант 3 (вакцинация населения и появление нового штамма вируса).

Заключение

Специфика построенной модели заключается в том, что основная часть ее параметров предполагает использование еще одной модели, которая описывает развитие заболевания у инфицированного человека. В приложении к изучению динамики распространения инфекции требуется привлечение реальных клинических данных и результатов математического моделирования протекания инфекции в организме инфицированного индивидуума.

Наиболее перспективным подходом здесь представляется применение математической модели противовирусного иммунного ответа, разработанной Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым. На базе модели Марчука-Петрова могут быть получены оценки изменения параметров инфекционности зараженного индивидуума в ходе заболевания, оценки вариантов тяжести заболевания, оценки формирования уровня иммунитета к инфекции и длительности сохранения иммунитета у переболевшего индивидуума.

**Стохастическое моделирование динамики распространения
новой для популяции респираторной вирусной инфекции**

Благодарю за внимание

Приложение

Интервальные оценки математических ожиданий $EV_{3,4}(t)$, $EQ(t)$, $ED(t)$
для различных моментов времени t на уровне доверия 0.95 (варианты 1,2)

t , сутки	Вариант 1			Вариант 2		
	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$
0	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
25	126.2 ± 3.17	319.0 ± 1.85	64.0 ± 1.85	125.4 ± 2.85	317.6 ± 1.74	64.0 ± 1.74
50	353.4 ± 7.33	542.3 ± 7.73	410.8 ± 7.73	353.5 ± 7.14	543.3 ± 6.37	411.3 ± 6.37
75	518.2 ± 10.58	687.1 ± 16.41	1031.5 ± 16.41	517.0 ± 10.29	676.8 ± 15.51	1034.9 ± 15.51
100	623.0 ± 12.04	775.2 ± 27.55	1838.3 ± 27.55	612.2 ± 11.62	724.8 ± 25.27	1832.5 ± 25.27
125	683.5 ± 13.16	823.3 ± 37.09	2755.4 ± 37.09	507.2 ± 9.48	492.4 ± 34.42	2664.5 ± 34.42
150	713.7 ± 13.89	844.0 ± 48.29	3733.8 ± 48.29	372.2 ± 7.24	409.3 ± 40.07	3285.1 ± 40.07
175	729.1 ± 13.48	869.7 ± 59.59	4740.5 ± 59.59	321.4 ± 7.85	378.9 ± 43.52	3781.3 ± 43.52

Интервальные оценки математических ожиданий $EV_{3,4}(t)$, $EQ(t)$, $ED(t)$
для различных моментов времени t на уровне доверия 0.95 (варианты 3,4)

t , сутки	Вариант 3			Вариант 4		
	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$
0	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
25	130.5 ± 3.46	318.6 ± 1.57	66.9 ± 1.57	129.3 ± 3.18	323.3 ± 1.66	66.9 ± 1.66
50	352.3 ± 7.38	538.1 ± 6.98	413.7 ± 6.98	360.8 ± 7.84	538.2 ± 7.38	420.5 ± 7.38
75	515.4 ± 10.40	685.0 ± 17.36	1032.0 ± 17.36	511.8 ± 10.19	679.4 ± 15.97	1042.3 ± 15.97
100	622.6 ± 11.30	774.1 ± 27.86	1835.8 ± 27.86	616.3 ± 11.98	731.9 ± 26.27	1842.3 ± 26.27
125	222.6 ± 4.59	1093.3 ± 51.06	3466.7 ± 51.06	159.3 ± 3.17	753.3 ± 44.00	3206.7 ± 44.00
150	700.1 ± 11.05	3216.2 ± 82.72	7938.7 ± 82.72	456.4 ± 10.12	2023.1 ± 77.66	6180.1 ± 77.66
175	442.8 ± 11.58	1421.1 ± 146.27	14176.0 ± 146.27	178.7 ± 5.67	510.9 ± 134.97	9578.5 ± 134.97