

Математическая теория эпидемий

Каминский Г.Д. доктор мед. наук

Простов Ю.И. кандидат физ.-мат. Наук

29 мая 2023 года

Забабахинские Научные Чтения 2023

Цель доклада

- Разработать теорию эпидемий, описывающую внутренний механизм повторяемости и возобновляемости

Математическая теория эпидемий

Классическая
теория

Неоклассическая
теория

Билинейное уравнение

$$A = RXY$$

Тривиальное и нетривиальное стационарные состояния

- Если классические уравнения Кермака и МакКендрика демонстрируют просто вспышку при $R > 1$, то введение притока и возврата иммунитета приводит к точке равновесия, так называемому нетривиальному состоянию, дополнительному к тривиальному



Полковник George A. Soper – 100 лет назад



Dr. George A. Soper.

Я не понимаю, почему дифференциальные уравнения эпидемий демонстрируют быстро затухающие колебания или отсутствия колебаний вообще .

Эпидемии регулярно повторяются и демонстрируют нам свойство стабильной рекуррентности

Различия между острыми и хроническими инфекциями

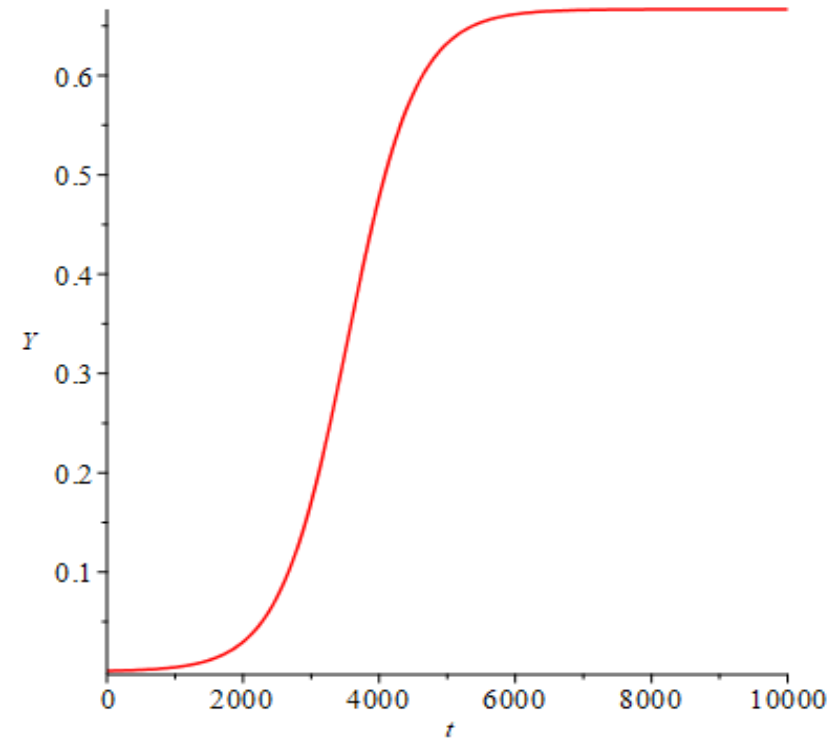
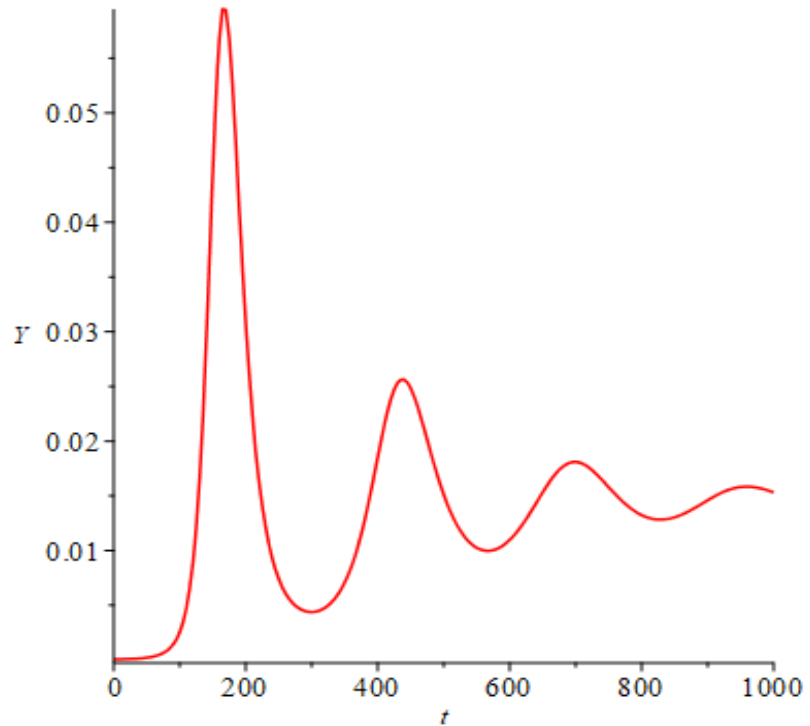


Диаграмма доклада

Зависимость
R от $Y(t)$

SIRS Strain
epidemic
model

Первый
раздел

Зависимость R
от $Y(t)$



$$\beta S^p I^q$$

- Бинелинейное уравнение Liu и Hethcote

$$\begin{cases} X' = -qXY^b + \mu - \mu X + k(1 - X - Y) \\ Y' = qXY^b - \beta Y - \mu Y \end{cases}$$

Liu, W.M., Hethcote, H.W., Levin, S.A., 1987. Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates. *Journal of mathematical biology* 25, 359–380. doi:10.1007/BF00277162.

Liu, W.M., Levin, S.A., Iwasa, Y., 1986. Influence of nonlinear incidence rates upon the behavior of sirs epidemiological models. *Journal of mathematical biology* 23, 187–204. doi:10.1007/BF00276956.

$$\frac{Y}{1+a_1Y+a_2Y^2}, \text{ где } a_1 > 0; a_2 > 0$$

$$\frac{Y^2}{1+a_1Y+a_2Y^2}$$

Rohith, G., Devika, K.B., 2020. Dynamics and control of covid-19 pandemic with nonlinear incidence rates. *Nonlinear dynamics* 101, 2013–2026. doi:10.1007/s11071-020-05774-5.

Shao, P., Shateyi, S., 2021. Stability analysis of seirs epidemic model with nonlinear incidence rate function. *Mathematics* 9, 2644. doi:10.3390/math9212644.

Djillali, S., Atangana, A., Zeb, A., Park, C., 2021. Mathematical analysis of a fractional-order epidemic model with nonlinear incidence function. *AIMS Mathematics* 7, 2160 – 2175. doi:10.3934/math.2022123.

Фундаментальные зависимости

$$R = R_0 * Y^{b-1}$$

$$R = R_0 + b * Y$$

Стационарные решения

$$R = R_0 * Y^{b-1}$$

Наличие дополнительного к тривиальному и нетривиальному состоянию эндемического состояния, являющегося неустойчивым

$$R = R_0 + b * Y$$

Эндемическое состояние может быть источником устойчивого предельного цикла, который является основой повторяющихся эпидемий

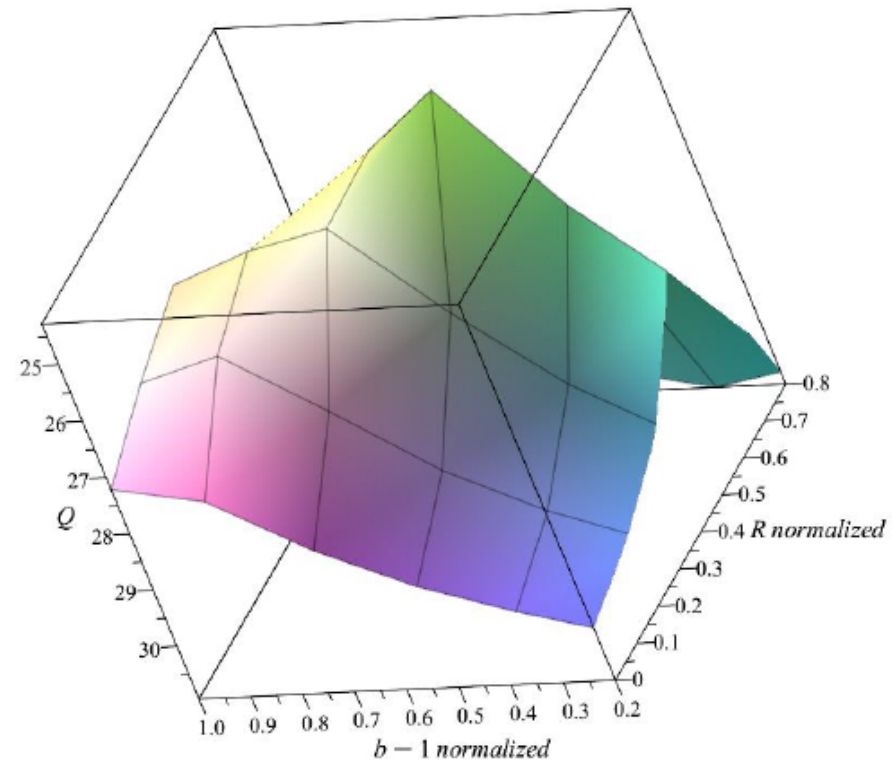
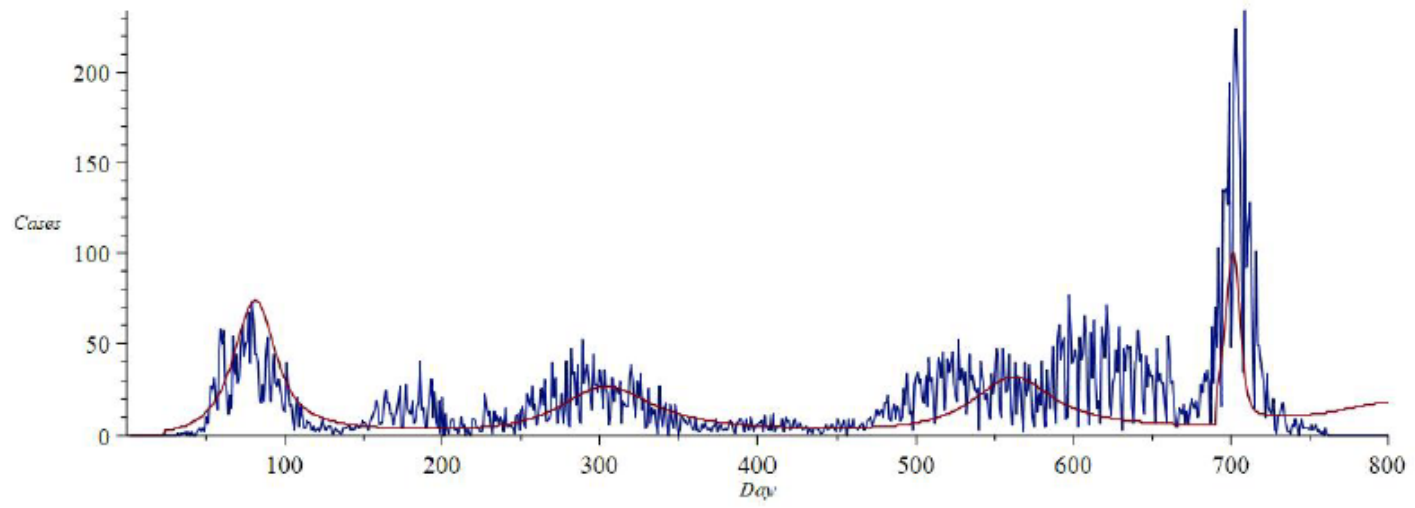
Решение ранее не решенной обратной задачи

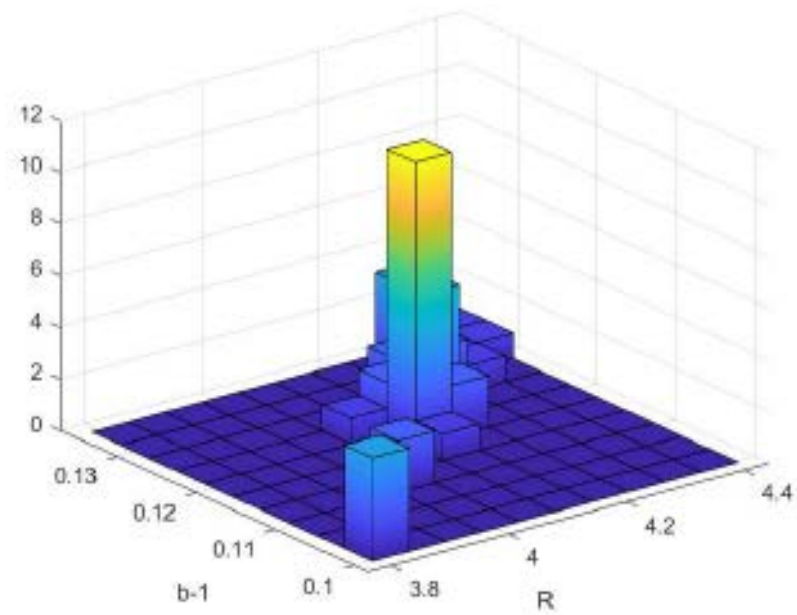
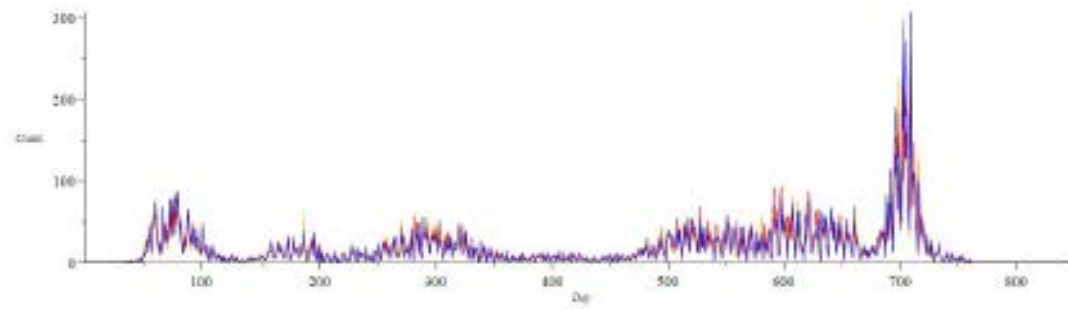
Всего исследовано 5 483 041 случаев COVID-19, измерение проводили по данным за период с 01.03.2020 по 31.03.2022, данные по крайней мере по 762 точкам (датам) были взяты для решения обратной задачи.

	R	b_{K+}	b_{K-}	Население N (человек)
Благовещенск	3.7	1.16	1.12	225 757
Великий Новгород	3.5	1.12	1.12	225 019
Владивосток	5.0	1.16	1.15	600 871
Дербент	4.3	1.19	1.13	126 606
Екатеринбург	2.5	1.02	1.06	1 495 066
Ессентуки	4.1	1.13	1.12	114 824
Казань	2.8	1.07	1.07	1 257 341
Калининград	3.1	1.07	1.07	493 256
Каспийск	5.1	1.19	1.15	128 663
Кисловодск	4.0	1.15	1.10	127 919
Курган	4.5	1.17	1.17	309 285
Махачкала	4.8	1.15	1.13	604 266
Москва	2.6	1.01	1.01	12 655 050
Назрань	6.3	1.19	1.18	124 169
Новосибирск	2.5	1.05	1.06	1 620 162
Норильск	5.6	1.18	1.15	18 830
Петропавловск-Камчатский	5.6	1.18	1.15	179 367
Пятигорск	3.1	1.19	1.10	146 267
Рязань	2.8	1.05	1.05	534 801
Салават	3.1	1.09	1.09	150 500
Санкт-Петербург	2.8	1.03	1.02	5 384 342
Саратов	3.2	1.09	1.09	830 155
Севастополь	3.7	1.19	1.09	509 992
Симферополь	3.5	1.19	1.09	336 212
Тула	4.2	1.11	1.11	467 955
Хасавьюрт	5.6	1.18	1.17	146 394
Черкесск	6	1.19	1.17	123 148
Якутск	4.4	1.16	1.16	330 615

K+ модель с
фильтром
Калмана

модель с
рандомизацией R





Физический смысл доказанного решения корректной задачи

- Обрывы цепей при малых численностях источников возбудителей инфекции
- Групповая заболеваемость (вспышки) при высокой концентрации источников возбудителя инфекции

Второй
раздел

SIRS-strain
epidemic model



Основное определение

- Штамм – структурная единица популяции микроорганизмов, приводящая эпидемический процесс в неравновесие и определяющая непрерывную смену фаз резервации и эпидемического распространения

Варианты SIRS-strain epidemic model

- Бесконечное число дифференциальных уравнений (каждое уравнение – новый штамм)
- 7 дифференциальных уравнений – предыдущий и последующий штамм
- 3 дифференциальных уравнения – бифуркация рождения нового штамма

SIRS-strain epidemic model

$$X' = -(R1 + bY1)\alpha XY1 - (R2 + bY2)\alpha XY1 + \mu - \mu X$$

$$Y1' = (R1 + bY1)\alpha XY1 - \beta Y1 - \mu Y1 - aY1$$

$$Y2' = (R2 + bY2)\alpha(X + c * (1 - X - Y1 - Y2))Y2 - \beta Y1 - \mu Y1 + aY1$$

Коэффициенты a b c

Возможность изучения устойчивости в первом приближении и глобальной устойчивости (неустойчивости)

(RY^b)

Теорема 1 *Решение системы (3) с начальными условиями (4), (5) не покидает область Ω для всех $t \geq t_0$.*

Доказательство.

Так как

$$\frac{dY}{dt} \Big|_{Y=0} = 0$$

то $Y(t) \geq 0$ для всех $t \geq t_0$.

Сложив уравнения для X' и Y' получим

$$(X + Y)' = \mu + k - (\mu + k)(X + Y) - \beta Y \tag{6}$$

Так как

$$\frac{d(X+Y)}{dt} \Big|_{X+Y=1} = -\beta Y$$

и $Y(t) > 0$ при $t \geq t_0$, то $(X + Y)(t) \leq 1$ для всех $t \geq t_0$.

Заметим, что

$$\frac{dX}{dt} \Big|_{X=0} = \mu + k - kY$$

$$\frac{dX}{dt} \Big|_{X=0} = \mu + k - (\mu + k)(X + Y) + \mu Y$$

$$\frac{dX}{dt} \Big|_{X=0} = (\mu + k)(1 - X - Y) - \mu Y \geq 0$$

Поэтому $X(t) \geq 0$ для всех $t \geq t_0$.

Теорема 2. В случае $b \geq 1$ и определения функции $\psi(\mu, k, \beta, q, p) = \frac{1}{b} \left(\frac{b-1}{b} \frac{\mu+k}{\mu+k+\beta} \right)^{b-1} - \frac{\beta+\mu}{q}$ система дифференциальных уравнений имеет следующее число нетривиальных стационарных решений:

2 решения если $\psi(\mu, k, \beta, q, b) > 0$;

1 решение если $\psi(\mu, k, \beta, q, b) = 0$;

0 решений если $\psi(\mu, k, \beta, q, b) < 0$.

Доказательство

Выписывая уравнения получаем

$$\mu + k - (\mu + k)(X + Y) - \beta Y = 0, \tag{1}$$

$$X = 1 - \frac{\mu + k + \beta}{\mu + k} Y$$

Подставляя во второе уравнение системы

$$q \left(1 - \frac{\mu + k + \beta}{\mu + k} \right) Y^b - (\beta + \mu) Y = 0 \tag{2}$$

$$Y^{b-1} - \frac{\mu + k + \beta}{\mu + k} Y^b - \frac{\beta + \mu}{q} = 0$$

Исследуем уравнение на присутствие корней в интервале $Y \in [0; 1]$. Рассмотрим функцию

$$\varphi(Y) = Y^{b-1} - \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} Y^b - \frac{\beta+\mu}{q} \quad (3)$$

Отметим

$$\varphi(0) = -\frac{\beta+\mu}{q} < 0, \quad (4)$$

$$\varphi(1) = 1 - \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} - \frac{\beta+\mu}{q} = -\frac{\beta}{\mu+k} - \frac{\beta+\mu}{q} < 0$$

Вычислим производную функции $\varphi(Y)$:

$$\varphi'(Y) = (b-1)Y^{b-2} - b \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} Y^{b-1}, \quad (5)$$

$$\varphi'(Y) = Y^{b-2} (b-1 - b \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} Y)$$

Максимум функции $\varphi(Y)$ определяется уравнением

$$(b-1) - \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} Y = 0$$

Получаем

$$Y_{\max} = \frac{b-1}{b} \frac{\mu+k}{\mu+k+\beta} \quad (7)$$

Согласно условию $b \geq 1$,

$$0 \leq Y_{\max} < 1 \quad (8)$$

функция $Y(Y_{\max})$ возрастает на отрезке $[Y_{\max} < 1]$.

Число корней определяется знаком величины $Y(Y_{\max})$:

1. 2 корня если $Y(Y_{\max}) > 0$;
2. 1 корень если $Y(Y_{\max}) = 0$;
3. Нет корней если $Y(Y_{\max}) < 0$.

Отметим

$$\begin{aligned} \varphi(Y_{\max}) &= Y^{b-1} \left(1 - \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} Y \right) - \frac{\beta+\mu}{q} = \\ & \left(\frac{b-1}{b} \frac{\mu+k}{\mu+k+\beta} \right)^{b-1} \left(1 - \frac{\mu+k+\beta}{\mu+k} \frac{b-1}{b} \frac{\mu+k}{\mu+k+\beta} \right) - \frac{\beta+\mu}{q} = \frac{1}{b} \left(\frac{b-1}{b} \frac{\mu+k}{\mu+k+\beta} \right)^{b-1} - \frac{\beta+\mu}{q} \end{aligned} \quad (9)$$

Поскольку $\psi(\mu, k, \beta, q, b) = \varphi(Y_{\max})$, утверждение теоремы 2 доказано

Теорема 3. При $b \geq 1$, стационарное решение (X, Y) асимптотически стабильно в первом приближении тогда и только тогда, когда

$$\alpha_1 = -qY^b - (\mu + k) + (b - 1)(\beta + \mu) < 0$$

(1)

$$\alpha_2 = (\beta + \mu + k)qY^b + (1 - b)(\beta + \mu)(\mu + k) > 0$$

Доказательство

Определим Якобиан системы

$$J = \begin{pmatrix} -qY^b - (\mu + k) & -bqXY^{b-1} - k \\ qY^b & bqXY^{b-1} - (\beta + \mu) \end{pmatrix}$$

Обозначим

$$\alpha_1 = \text{tr}(J),$$
$$\alpha_2 = \det(J).$$

Согласно критерию Рута-Гурвица система асимптотически устойчива в первом приближении тогда и только тогда

$$\begin{cases} \alpha_1 < 0 \\ \alpha_2 > 0 \end{cases} \quad (2)$$

Вычисляем α_1 :

$$\alpha_1 = -qY^b + bqXY^{b-1} - (\beta + \mu) \quad (3)$$

Поскольку решение стационарное из уравнения для Y эпидемии имеем

$$qXY^{b-1} = \beta + \mu \quad (4)$$

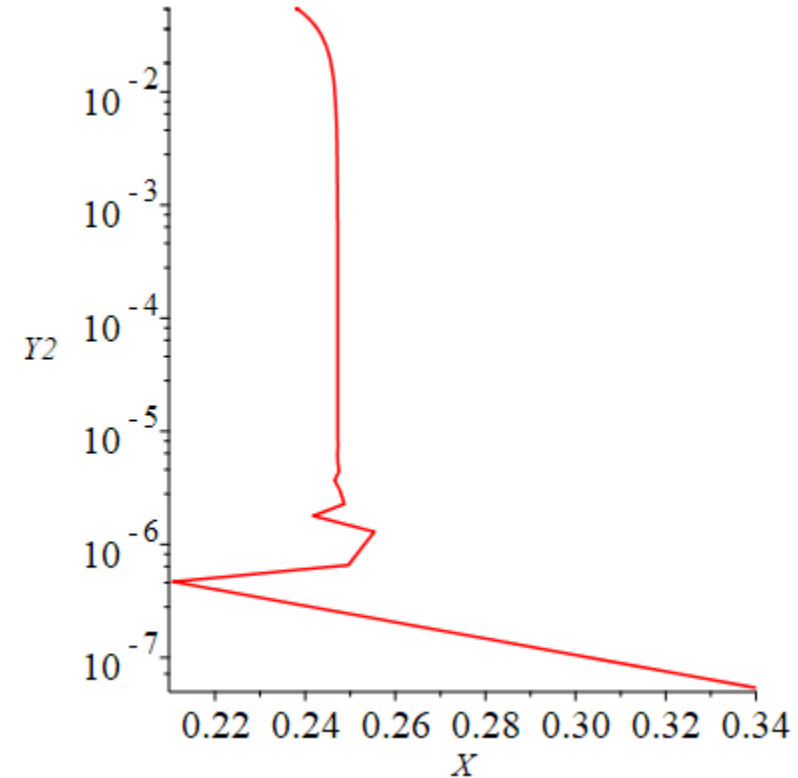
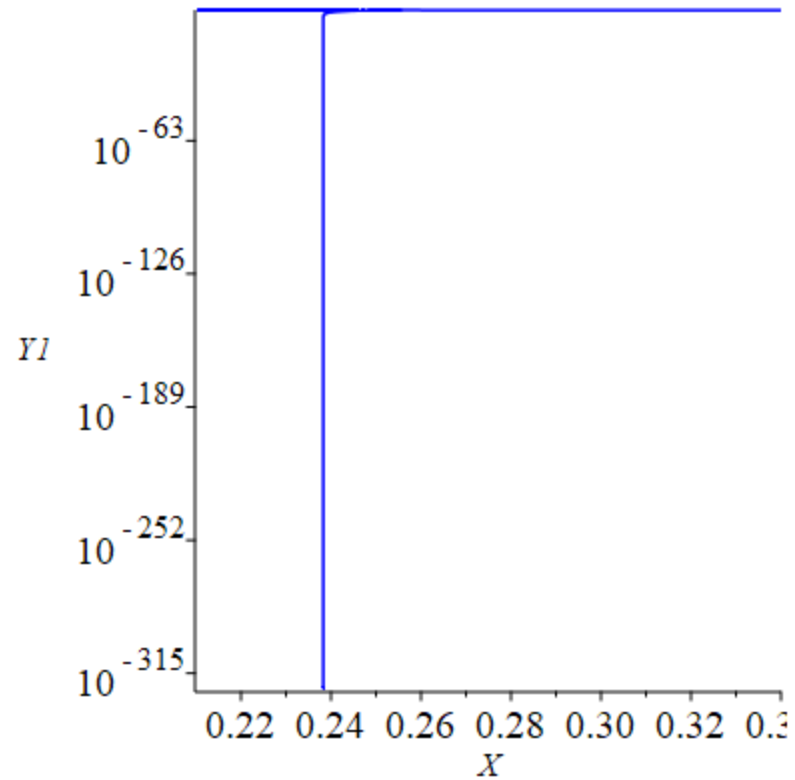
Поэтому

$$\alpha_1 = -qY^b - (\mu + k) + (b - 1)(\beta + \mu)$$

Теперь вычисляем α_2 :

$$\begin{aligned} \alpha_2 &= (-qY^b - (\mu + k)) (bqXY^{b-1} - (\beta + \mu)) + qY^b (bqXY^{b-1} + k) = -bq^2XY^{2b-1} + \\ & q(\beta + \mu)Y^b - (\mu + k)bqXY^{b-1} + (\mu + k)(\beta + \mu) + bq^2XY^{2b-1} + qkY^b = \\ & q(\beta + \mu)Y^b - (\mu + k)bqXY^{b-1} + (\mu + k)(\beta + \mu) + qkY^b = \\ & (\beta + \mu + k)qY^b - (\mu + k)bqXY^{b-1} + (\mu + k)(\beta + \mu) = \\ & (\beta + \mu + k)qY^b + (1 - b)(\beta + \mu)(\mu + k) \end{aligned}$$

Бифуркация рождения нового клона в пространстве s и R^2 .

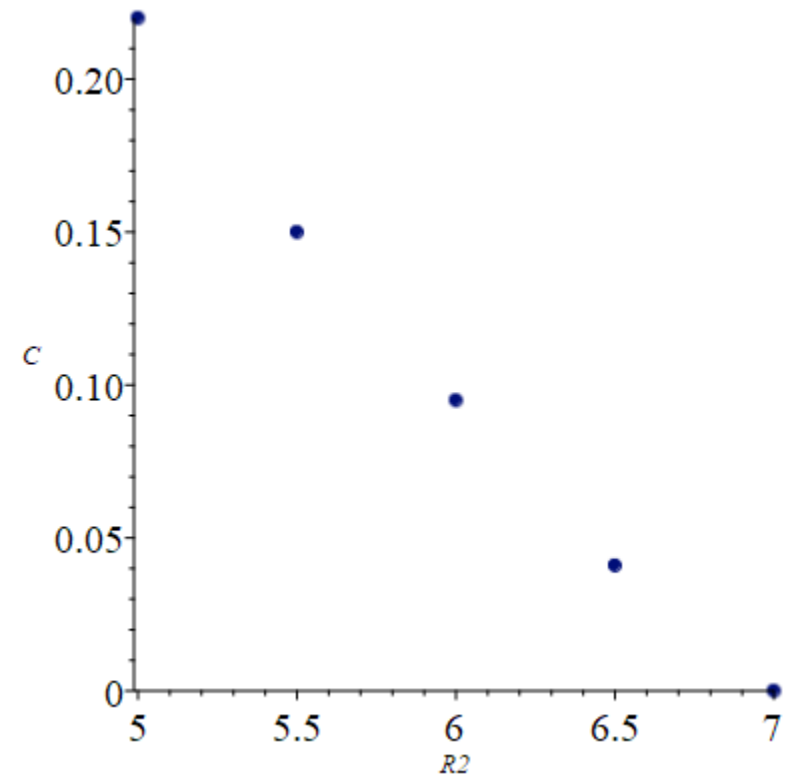


Параметрический портрет бифуркации – коэффициенты характеристического многочлена и коэффициенты Гурвица

$$SS_5 := 0.2472280689$$

$$AA_5 := 0.05343526573$$

$$BB_5 := 0.00002432745393$$



Математическая теория эпидемии:

- эпидемический процесс бинелинеен

- новый штамм рождается в
пространстве коэффициентов
контактного числа R_2 и иммунного
преодоления c



**Веселова Елена
Игоревна**

научный сотрудник отдела
инфекционной патологии ФГБУ
«НМИЦ ФПИ» МЗ РФ



**Карамов Эдуард
Владимирович**

д.б.н., проф., зав. лабораторией
иммунохимии НИИ вирусологии им. Д.И.
Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи



**Простов Юрий
Иванович**

к. ф.-м.н., инженер проекта

**Спасибо за
внимание**



**Простов Михаил
Юрьевич**

инженер проекта



**Семенова Диана
Анзоровна**

научный сотрудник отдела инфекционной
патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ



**Чернецова Валерия
Владимировна**

к. ф.-м.н., зав. отдела организации НИР
и ОКР ФГБОУ ВО «НИУ «МЭИ»



**Васильева Ирина
Анатольевна**

д.м.н., проф., директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ