

ЗАБАБАХИНСКИЕ НАУЧНЫЕ ЧТЕНИЯ 2023

Эпидемический коридор управления инфекционной заболеваемостью населения

**В.В. Чернецова, Ю.И. Простов, М.Ю. Простов,
Е.И. Веселова, Э.В. Карамов, Г.Д. Каминский**

**30 мая 2023
СНЕЖИНСК**

Требования к эпидемическим моделям

Цель работы – создание модели эпидемического процесса, направленной на оценку его силы, определение трансмиссивности (вероятности заражения при контакте между инфицированным и неинфицированным носителем) и соразмерной силы управления.

- Модель должна описывать, как минимум двучленные паразитарные системы, состоящие из двух взаимодействующих популяций – паразита и хозяина (модели с переносчиками и сохранением в окружающей среде являются по определению более сложными).
- Модель должна качественно и количественно (хотя бы приближенно) описывать эпидемический процесс основных инфекций. Модель должна уметь работать с изменяющимся размером популяции, так как некоторые опасные инфекции имеют высокую смертность.
- Уравнения модели должны обеспечивать получение формул управления, которые удобны в практическом использовании.
- Прекращение эпидемии должно быть достигнуто с помощью различных комбинаций мер управления.

- Вакцинация
- Выявление
- Изоляция
- Лечение
- Доконтактная профилактика
- Отслеживание контактов

Эпидемия COVID-19 показала **значимость нефармацевтических интервенций**, представляющих собой режимно-ограничительные мероприятия как в отношении потенциальных источников возбудителя инфекции, так и в отношении восприимчивых.

Построение модели: отбор и характеристика параметров инфекционного и эпидемического процесса

Основные параметры инфекционного процесса:

- **интенсивность заражения (α)**
(данный параметр имеет биологический смысл обратного значения времени оборота инфекции, т.е. время от заражения до заражения, по которому распределена заразительность).
- **интенсивность выздоровления (β)**
(сопряженный параметр к интенсивности заражения, при инфекциях без смертности $\alpha = \beta$)
- **коэффициент смертности (ϵ)**
(если смертность существует: $\alpha = \beta + \epsilon$)
- **интенсивность утраты иммунитета (k)**
(при инфекциях с пожизненным иммунитетом $k=0$)
- **естественное движение населения (μ)**
(если выздоровление отсутствует, то человек заражает в течение всей жизни: $\alpha = \mu, \beta=0$)

Основные параметры эпидемического процесса:

- **базовая скорость репродукции (R_0) и ее сезонные колебания Δ**
(показывает, какое количество восприимчивых заражается от одного инфицированного при условии всеобщей восприимчивости популяции, варьирует в пределах от 1,1 до 10,0, причем не закреплена за конкретными болезнями, а может сильно варьировать от социально-экономических условий)

Построение модели: отбор и характеристика параметров управления

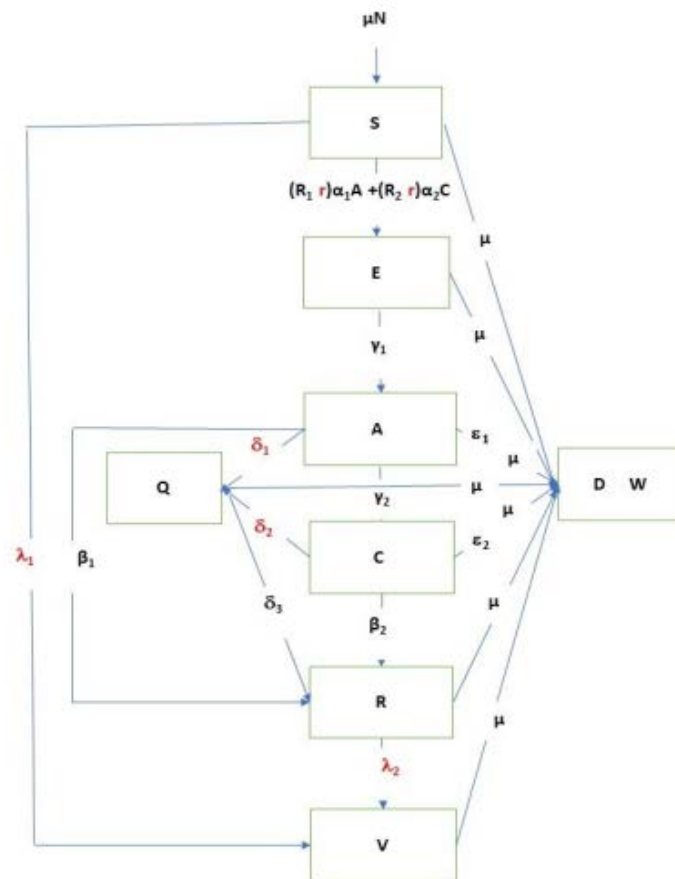
- В глобальном плане управление эпидемическим процессом - система направленных воздействий, приводящая к систематическому снижению инфекционной заболеваемости населения, вплоть до ее ликвидации.
- Основной параметр управления – интенсивность вакцинации (и доконтактной профилактики) λ . (λ_1 – для восприимчивых, λ_2 – для переболевших; параметр λ_2 присутствует для инфекций с потерей иммунитета)
- Контроль посредством изоляции, выявления и лечения δ . (δ_1 – для лиц с острой инфекцией; δ_2 – для носителей).
- Воздействие на механизм передачи инфекции γ . (меры воздействия на механизм передачи включают в себя все способы уменьшения эффективных контактов: локдаун, межгрупповая изоляция, безопасное поведение, санитарные меры).

Диаграмма модели

Переменные

S	восприимчивый
E	подверженный, но еще не заразный
A	острая инфекция
C	хроническая инфекция (носители)
R	иммунный - устойчивый
V	иммунный - вакцинированный
Q	изолированные

Класс DW - Dead and Withdrawn – включает людей, которые покинули популяцию и умерли из-за инфекции или естественных причин.



Система уравнений эпидемического процесса в условиях достаточности ресурсов

$$\begin{cases} S(t)' = -\frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} + \\ + \mu N - \mu S(t) + k_1R(t) + k_2V(t) - \lambda_1S(t) \\ E(t)' = \frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} - (\gamma_1 + \mu)E(t) \\ A(t)' = \gamma_1E(t) - (\beta_1 + \gamma_2 + \epsilon_1 + \delta_1 + \mu)A(t) \\ C(t)' = \gamma_2A(t) - (\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)C(t) \\ R(t)' = \beta_1A(t) + \beta_2C(t) + \delta_3Q(t) - (\lambda_2 + k_1 + \mu)R(t) \\ V(t)' = \lambda_1S(t) + \lambda_2R(t) - (k_2 + \mu)V(t) \\ Q(t)' = \delta_1A(t) + \delta_2C(t) - (\delta_3 + \mu)Q(t) \end{cases} \quad (1)$$

Параметры

α_1	интенсивность заражения остро инфицированных
α_2	интенсивность заражения хронически инфицированных
β_1	интенсивность выздоровления остро инфицированных
β_2	интенсивность выздоровления хронически инфицированных
γ_1	интенсивность перехода в острую инфекцию
γ_2	интенсивность перехода инфекции в хроническую
k_1	интенсивность потери естественного иммунитета
k_2	интенсивность утраты вакцинного иммунитета
ϵ_1	смертность от острых инфекций
ϵ_2	смертность хронически инфицированных
R_1	частота контактов остро инфицированных
R_2	частота контактов с хронически инфицированными
μ	интенсивность оттока
μN	интенсивность притока

Коэффициенты управления (коэффициенты интенсивности управления)

λ_1	интенсивность вакцинация восприимчивых и доконтактная профилактика
λ_2	интенсивность вакцинации переболевших
δ_1	интенсивность выявления, выделения и лечения остро инфицированных
δ_2	интенсивность выявления, изоляции и лечения хронически инфицированных
δ_3	интенсивность возврата из изоляции с иммунитетом
r	добавленный компонент управления контактным числом инфекции за счет реализации безопасности и санитарных мер

Сезонная вариабельность к контагиозность остро и хронически инфицированных:

$$\begin{cases} R_1(t) = R_10 \left(1 + \iota \sin \left(\frac{2\pi t + \theta}{T} \right) \right) \\ R_2(t) = R_20 \left(1 + \iota \sin \left(\frac{2\pi t + \theta}{T} \right) \right) \end{cases} \quad (2)$$

В модели введено допущение, что изолированные лица переносят заболевание и возвращаются с иммунитетом.

Абсолютное число новых случаев:

$$\frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)}$$

Тривиальное стационарное решение системы дифференциальных уравнений :

$$E1 = A1 = C1 = Q1 = 0$$

$$S1 = \frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda_1 + \mu}$$

$$V1 = \frac{N\lambda_1}{k_2 + \lambda_1 + \mu}$$

Formula 1.

$$r > \frac{(\lambda_1 + k_2 + \mu)(\gamma_2 + \epsilon_1 + \mu + \beta_1 + \delta_1)(\gamma_1 + mu)(\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)}{(R_1(\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)\alpha_1 + R_2\alpha_2\gamma_2)\gamma_1(k_2 + \mu)}$$

- Тривиальное стационарное решение устойчиво (инфекция исчезла из популяции). Если тривиальное стационарное решение неустойчиво, то инфекция может существовать.
- Результат не зависит от параметров μN , интенсивности утраты естественного иммунитета k_1 , перехода карантинизированных в переболевшие δ_3 . Тем не менее, время достижения «нулевой» инфицированности может зависеть от данных параметров.

Предположения, действительные на период интервенционной кампании:

- 1) пренебрегаем уровнем смертности
- 2) не образуем карантинный класс Q - выявленные больные лечатся и переходят непосредственно в класс переболевших R
- 3) переболевшие не вакцинируются, но они вакцинируются после утраты иммунитета в классе S
- 4) вакцинированные люди регулярно проходят повторную вакцинацию и поддерживают свой вакцинный иммунитет
- 5) вместо трех классов (E - подверженный, A - остро инфицированный, C - хронически инфицированный) формируется один класс I
- 6) сумма всех классов равна 1 ($S + I + R + V = 1$), при этом счет ведется в долях.

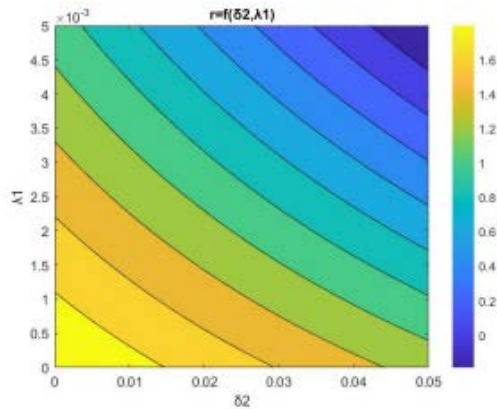
- Формула управления содержит уровни интервенции, при которых эпидемический процесс заканчивается.
- Формула позволяет выявить конкретные значения δ и λ для ограничения эпидемического процесса в течение конкретного времени.

$$\begin{aligned} \delta = & ((RI_0\alpha - k)((k + \lambda + \mu)^2(RY_0\alpha + \lambda + \mu)^2 \ln(I_0/n) - R^2 I_0((Y_0 - 1)(\mu t + 1)k^2 + \\ & + ((2t\mu^2 + (\beta t + 2\lambda t + 1)\mu + \lambda t\beta + \lambda + \beta)I_0 - (2(\lambda + \mu)(t\mu + (1/2)S_0 + 1/2))k + \\ & + (\lambda + \mu)^2(t(\mu + \beta)I_0 - t\mu - S_0))\alpha^2 - 2(((t\mu^2 + (\lambda t + (1/2)t\beta + 1/2)\mu + \\ & + (1/2)\lambda t\beta + (1/2)\lambda + (1/2)\beta)I_0 - (1/2)\lambda - (1/2)\lambda t\mu - (1/2)t\mu^2)k^2 + \\ & + 2(\lambda + \mu)((t\mu^2 + (\lambda t + (3/4)t\beta + 1/4)\mu + 3\lambda t\beta(1/4) + \\ & + (1/4)\lambda + (1/2)\beta)I_0 - (1/2)t\mu^2 + (-(1/2)\lambda t - (1/4)S_0 + 1/4)\mu - (1/4)(S_0 + 1)\lambda)k + \\ & + (\lambda + \mu)^2(t(\mu + \beta)(\lambda + \mu)I_0 - (1/2)t\mu^2 + \\ & + (-(1/2)\lambda t - (1/2)S_0 + 1/2)\mu - (1/2)S_0\lambda))R\alpha - t(\lambda + \mu)^2 \\ & (k + \lambda + \mu)^2(\mu + \beta))e^{t(RI_0\alpha + k + \lambda + \mu)} - (-k(RI_0\alpha + \lambda + \mu)^2 \\ & ((S_0 + I_0 - 1)k + (\lambda + \mu + \beta)I_0 + (S_0 - 1)(\lambda + \mu)) \\ & e^{RI_0\alpha t} + (k + \lambda + \mu)^2(R^2 S_0 I_0^2 \alpha^2 + I_0((I_0 - 1)k + (S_0 - 1)\mu + S_0\lambda)R\alpha + \\ & ((\lambda + \mu + \beta)I_0 - \lambda)k)e^{tk})R\alpha) / \\ & / (((\lambda t + \mu t + 1)k + t(\lambda + \mu)^2)R^2 I_0^2 \alpha^2 + (2(\lambda + (1/2)k + \mu) \\ & ((\lambda t + \mu t + 1)k + t(\lambda + \mu)^2)RI_0\alpha + t(\lambda + \mu)^2(k + \lambda + \mu)^2) \\ & (RI_0\alpha - k)e^{t(RI_0\alpha + k + \lambda + \mu)} - \\ & - ((RI_0\alpha + \lambda + \mu)^2 e^{RI_0\alpha t} - e^{tk}(k + \lambda + \mu)^2)Rk\alpha I_0) \end{aligned}$$

- Чем больше влияние вакцинации и доконтактной профилактики и чем интенсивнее выявление и ограничение источников инфекционного агента, тем меньший объем изоляции необходим.
- Чем выше уровень вакцинации и доконтактной профилактики, тем ниже может быть уровень выявления источников возбудителя инфекции.

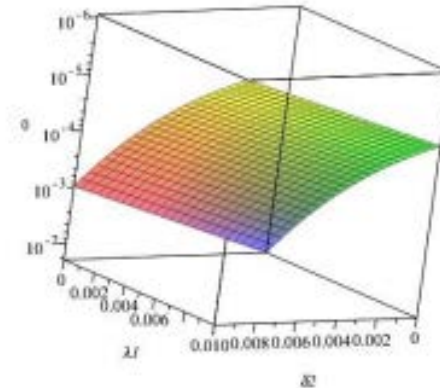
Эпидемические диаграммы

Эпидемическая диаграмма визуализирует формулу борьбы с эпидемией с помощью основных параметров управления: r , δ (δ_1 и/или δ_2), λ (λ_1 и/или λ_2).



Эпидемическая диаграмма (цветной график эпидемии) для инфекций с параметрами $R = 3$, $\mu = 0.000157$, $\alpha = \beta = 0.074$, $k = 0.0055$, $\lambda_2 = 0.0001$, $\delta_1 = 0$.

При высокой интенсивности δ и λ снижение контактного числа инфекции (например, локдаун) не требуется ($r=0$, синий цвет). При низкой интенсивности δ и λ , требуется резкое снижение контактного числа инфекции ($r = 1.6$, желтый цвет).



Эпидемиологическая диаграмма: взаимозависимости между выявлением и ограничением источников возбудителя δ_2 , вакцинацией λ_1 , порядок уменьшения зараженного населения r . Время достижения целевой концентрации $t = 300$ дней. $\mu = 0.00157$; $R = 3$; $k = 0.0055$; $\mu = 0.00157$; $\lambda_2 = 0.0001$; $\alpha = \beta = 0.074$, $\delta_1 = 0$, $\gamma_0 = 0.005$, $X_0 = 0.33$.

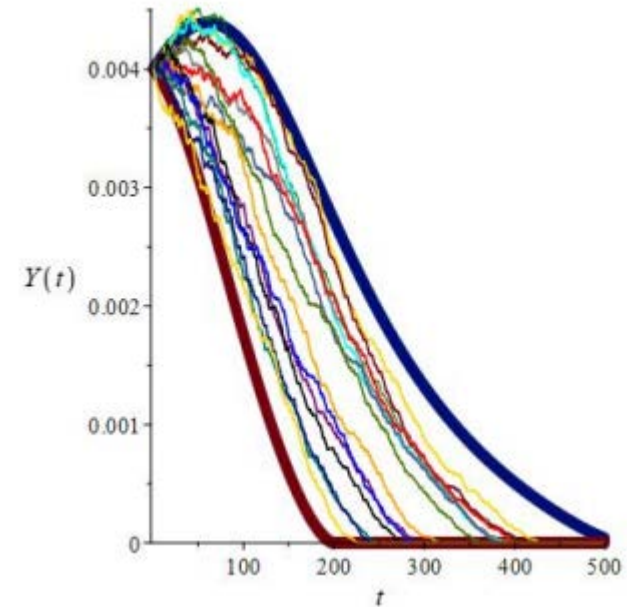
Если все три фактора управления остаются на более высоком уровне, время прерывания эпидемического процесса сокращается и прекращение эпидемического процесса достигается.

- Для формирования эпидемического коридора от времени закладывают два граничных условия управления:
 - 1 – с максимальной величиной параметров управления r , δ , λ ;
 - 2 – с минимальной, но достаточной величиной параметров управления r , δ , λ .

- Пересечение этих кривых с осью абсцисс представляет собой время достижения цели (минимальной концентрации источников возбудителя инфекции) при условии минимальной и максимальной интенсивности контроля.

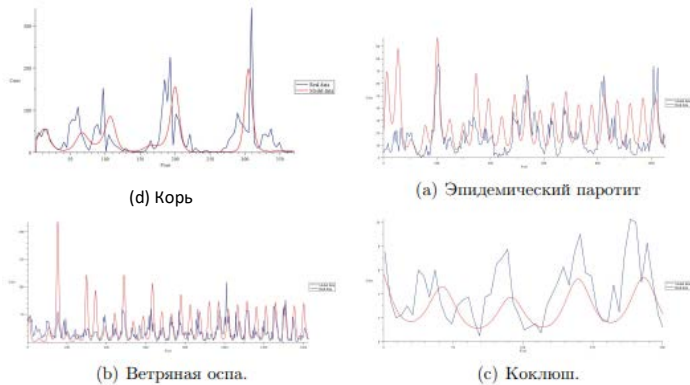
Минимальное время достижения цели составило 200 дней, максимальное время достижения — 500 дней.

- В ходе реализации интервенционной программы интенсивность параметров контроля меняется, но траектория управления остается в пределах эпидемического коридора. При компенсации недостаточного влияния одного из параметров на другие параметры, траектория управления находится в середине эпидемического коридора

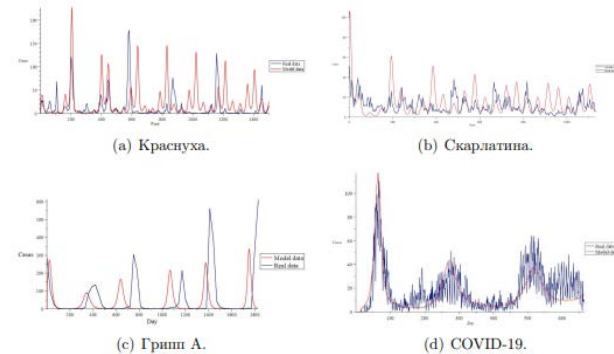


Эпидемический коридор для инфекций с параметрами $R = 5.1$, $\mu = 0.000273973$, $\alpha = \beta = 0.071428571$, $k = 0.0001$, $\lambda_{\min} = 0.0001$, $\delta_{\min} = 0.0001$, $\lambda_{\max} = 0.0002$, $\delta_{\max} = 0.0002$.

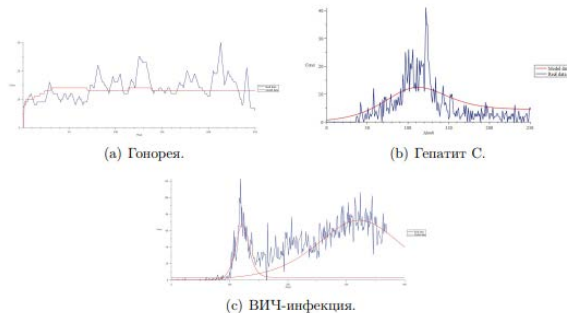
Адекватность приближенного количественного описания эпидемий: модель без управления



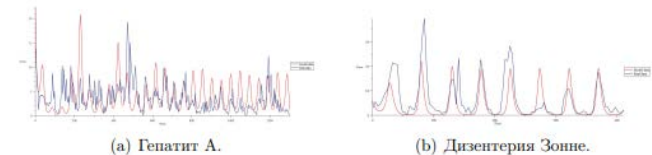
Реальные данные и модельные данные о новых случаях аэрозольных инфекций с пожизненным иммунитетом



Реальные данные и модельные данные о новых случаях аэрозольных инфекций с возможной потерей иммунитета



Динамика инфекций с гемоконтактным и половым путем передачи. На графике числа новых случаев ВИЧ-инфекции сначала следует наркотическая вспышка, затем половая



Динамика кишечных инфекций

Результаты математического моделирования показали, что модель адекватно воспроизводит динамику заболеваемости.

Набор переменных и параметров является необходимым и достаточным.

Наибольшее контактное число инфекции R отмечалось при COVID-19 (5.7), кори (5.1), наркотическом распространении ВИЧ-инфекции (4.5), гриппе А (4.4), наименьшее при гонорее (1.2), половом распространении ВИЧ-инфекции (1.5), скарлатине (1.6). Значение контактного числа R может варьировать в зависимости от пути передачи инфекции (ВИЧ-инфекция).

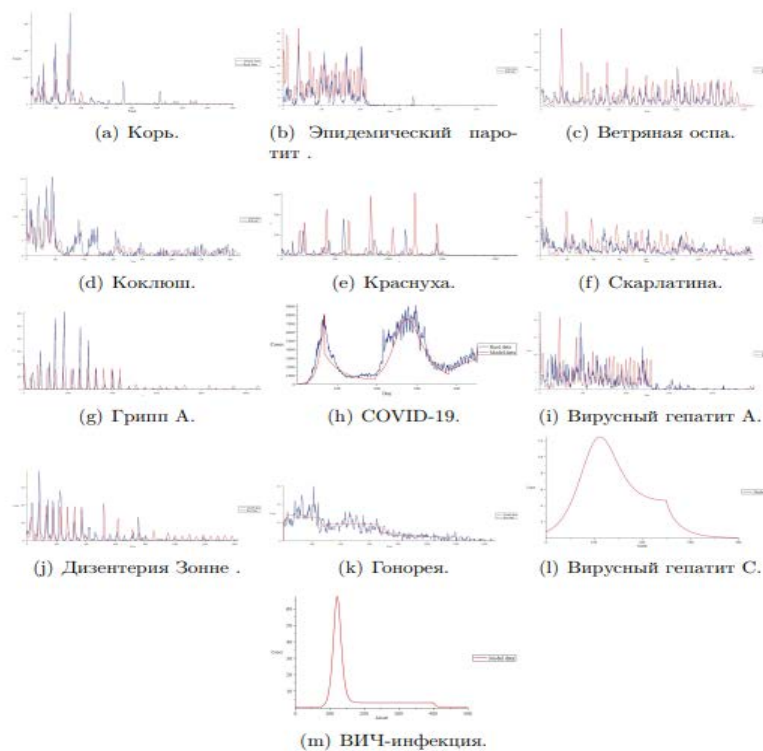
Инфекции с фекально-оральным механизмом передачи (гепатит А, дизентерия Зонне) схожи с инфекциями с аэрозольным механизмом передачи (краснуха, ветряная оспа).

В целом модель хорошо описывает средние, минимальные, максимальные уровни заболеваемости, достигая совпадений пиков. При колебаниях вокруг стационарного состояния модель позволяет определить долю восприимчивых без проведения дополнительных измерений.

Некоторое отставание по совпадению пиков заболеваемости демонстрирует коклюш, грипп А и респираторная стрептококковая инфекция, скарлатина, так как рост заболеваемости этими инфекциями частично опосредован антигенной изменчивостью возбудителя.

Использование модели для проведения интервенционных кампаний

Динамика заболеваемости инфекциями в условиях проведения профилактических кампаний с 1968 по 2021 г.: сопоставление модельных данных с реальными.



Системы с достаточными и ограниченными ресурсами

- General variant

$$X' = -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda X^{p_1}$$

$$Y' = R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta Y^{p_2}$$

- Model 1 $p_1 = p_2 = 1$

$$X' = -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda X$$

$$Y' = R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta Y$$

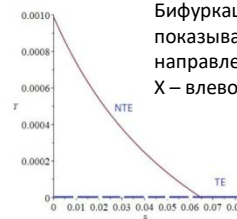
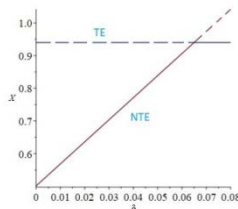
- Model 2 $p_1 = p_2 = 0$

$$X' = -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda$$

$$Y' = R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta$$

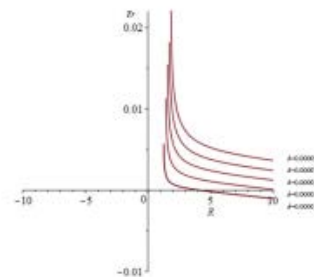
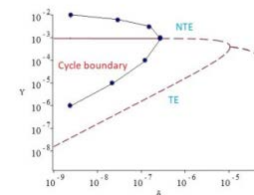
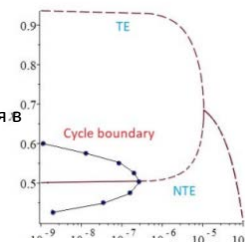
➤ В системе с ограниченностью ресурсов след матрицы Якоби может быть не только отрицательным, но и положительным, значит при ограниченности ресурсов выявления источников возбудителя инфекции система может терять устойчивость с колебаниями. Могут возникать неустойчивые циклы. Подобного рода раскачки известны в динамических системах и являются неблагоприятными.

➤ В условиях ограниченности ресурсов параметрические портреты показывают области устойчивости, неустойчивости с колебаниями, неустойчивости без колебаний в зависимости от уровня управляющих воздействий.



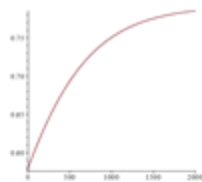
Бифуркационная диаграмма системы 1, показывающая эволюцию управления в направлении усиления силы δ : X – влево, Y – вправо.

Бифуркационная диаграмма непропорциональной системы 2, показывающая эволюцию управления в направлении усиления силы δ : X – влево, Y – вправо.



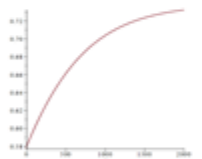
Зависимость следа tr от контактного числа R при разных уровнях выявления и лечения источников возбудителя инфекции δ . $\mu = 0.00157$; $R = 3$; $k = 0$; $\lambda = 0.0001$; $\alpha = \beta = 0.074$.

Вариант 1 «спонтанное развитие эпидемии»



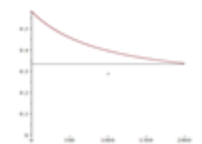
$\delta=0$; $r=0$. Значение T отрицательно. Решение дифференциального уравнения представляет собой возрастающую функцию с насыщением – эпидемическую кривую ВИЧ-инфекции.

Вариант 2 «неэффективное управление» с ростом заболеваемости»



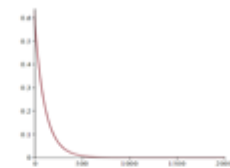
$\delta=0.0001$; $r=0.1$. Значение T также отрицательно. Решение представляет собой возрастающую функцию с насыщением на несколько более низком, чем при отсутствии воздействия уровне.

Вариант 3 «субкритическое управление» со снижением заболеваемости



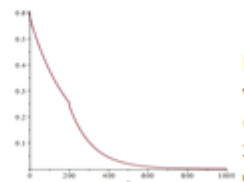
$\delta=0.001$; $r=0.1$. Значение T – комплексное число. Решение представляет собой убывающую функцию, которая выходит на более низкие значения, но никогда не достигает целевого значения.

Вариант 4. «эффективное управление» с ликвидацией заболеваемости



$\delta=0.01$; $r=0.4$. Решение представляет собой кривую управления – убывающую функцию с выходом на значения минимальной пораженности N через время T , где $T=1290$ дней – действительное число.

Вариант 5. «Управление в кусочно-линейном режиме» с ликвидацией заболеваемости



Рекомендуется этапность с усилением управления на последующих этапах (ускорение активного поиска заболевших по мере уменьшения их числа). Первые 600 дней применяется режим 3, в последующие 600 дней – режим 4 с ликвидацией заболеваемости на территории

1. Выбраны основные параметры инфекционного и эпидемического процесса, необходимые и достаточные для инструмента управления эпидемиями, направленного на прерывание эпидемического процесса.
2. Предложена концептуальная модель управления, качественно и количественно описывающая поведение системы.
3. Определены три мишени управления: инфицированные лица (выявление, изоляция и лечение δ), механизм передачи (режимно-ограничительные мероприятия, санитарно-гигиенические мероприятия γ), а также снижение восприимчивости (вакцинация, до- и постконтактная профилактика λ).
4. Инструмент эпидемического управления, представленный в работе, определяет условия для достижения элиминации заболевания и оценивает время до элиминации.
5. Меры управления усиливают друг друга. Чем больше влияние вакцинации и доконтактной профилактики и чем интенсивнее выявление и ограничение источников возбудителя, тем меньший объем изоляции (локдауна) необходим. Чем выше уровень вакцинации и доконтактной профилактики, тем ниже может быть уровень выявления источников возбудителя инфекции.
6. В условиях ограниченных ресурсов параметрические портреты показывают области устойчивости, неустойчивости с колебаниями, неустойчивости без колебаний в зависимости от уровня управляющих воздействий.
7. Концептуальная модель управления готовит полезную почву для изучения специфики эпидемического процесса и оценки уровня мер управления.

Спасибо за внимание!

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации: грант № 075-11-2020-011 (13.1902.21.0040).