

**ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИИ НА  
ОСНОВЕ СТОХАСТИЧЕСКОЙ СТАДИЯ-ЗАВИСИМОЙ МОДЕЛИ****К.К. Логинов (Омск, Новосибирск), Н.В. Перцев (Новосибирск), В.А. Топчий  
(Омск, Новосибирск)**

Методы математического и имитационного моделирования эпидемических процессов представлены различными подходами и используемым аппаратом. Среди моделей эпидемических процессов можно отметить модели, построенные на основе дифференциальных уравнений, непрерывно-дискретных случайных процессов, а также агентные модели [1]–[7]. Многие модели в форме дифференциальных уравнений представлены в виде SIR, SEIR, SEIRS и др. моделей для однородных популяций и предполагают мгновенные переходы индивидуумов из одной когорты в другую без учета реального времени пребывания индивидуумов в той или иной когорте. Стохастические модели, построенные на основе непрерывно-дискретных случайных процессов, оперируют с целочисленными случайными переменными и законами распределения длительности пребывания индивидуумов в той или иной когорте. Агентные модели предполагают детальное описание поведения индивидуумов, например, с учетом их контактов посредством социальных сетей, перемещения индивидуумов и учетом ряда персональных параметров. Относительно новым направлением в прогнозировании динамики эпидемических процессов является использование теории временных рядов (см., например, [8], [9]). Модели в форме временных рядов применяются для прогнозирования динамики отдельных переменных на определенный промежуток времени, однако не учитывают биологические, эпидемиологические и медицинские аспекты распространения инфекции среди индивидуумов популяции. Ссылки на некоторые модели, разработанные для исследования динамики COVID-19 инфекции, приведены в [10].

Целью настоящей работы является построение модели, направленной на исследование возможных сценариев развития эпидемического процесса в популяции, которая впервые встречается с новой для себя респираторной вирусной инфекцией, например, COVID-19 инфекцией. Для исследования сценариев развития эпидемического процесса в популяции используется стохастическая стадия-зависимая модель, предложенная в работе [10] и ее некоторая модификация. Представленная ниже модель опирается на совместное использование технологии логико-алгебраического моделирования и численных методов стохастического моделирования.

Технология логико-алгебраического моделирования направлена на разработку структуры модели, учитывающей:

- а) факторы, влияющие на развитие эпидемического процесса;
- б) неоднородность по ряду признаков населения региона, подверженному воздействию инфекционного процесса;
- в) специфику развития заболевания и работы органов здравоохранения региона.

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.

Неоднородность населения региона описывается следующим образом. Население региона представлено в виде когорт индивидуумов, структурированных по иммунологическим, клиническим, эпидемиологическим и демографическим критериям. Особое внимание уделяется индивидуумам супер-распространителям инфекции, т.е. тем заразным больным индивидуумам, которые вносят основной вклад в инфицирование восприимчивых к инфекции индивидуумов. Кроме того, модель учитывает миграционные притоки восприимчивых, латентно-инфицированных и больных индивидуумов, прохождение индивидуумами нескольких стадий инфекционного заболевания и различную тяжесть заболевания.

Модель включает 810 переменных (численности отдельных когорт индивидуумов) и 675 множеств в форме упорядоченных наборов вещественных чисел, отражающих уникальные типы индивидуумов [10]. На рис.1 приведена блок-схема рассматриваемой стохастической стадия-зависимой модели.

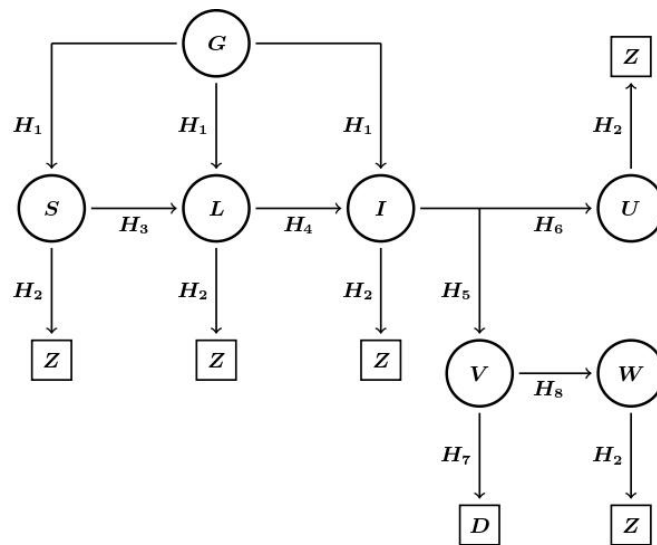


Рис. 1. Блок-схема стохастической модели распространения эпидемии

На рис. 1 использованы следующие обозначения:  $S$  – когорта восприимчивых к инфекции индивидуумов;  $L$  – когорта латентно-инфицированных (незаразных) индивидуумов;  $I$  – когорта невыявленных больных (заразных) индивидуумов;  $V$  – когорта выявленных изолированных больных индивидуумов;  $U$  – когорта переболевших индивидуумов;  $W$  – когорта переболевших индивидуумов;  $G$  – внешний источник поступления индивидуумов;  $Z$  – группа всех мигрировавших из региона индивидуумов и индивидуумов, погибших от причин, не связанных с инфекцией;  $D$  – все погибшие от инфекции индивидуумы. Стрелками обозначены притоки индивидуумов в когорты  $S$ ,  $L$ ,  $I$ , естественная гибель и миграция индивидуумов, инфицирование индивидуумов в результате контактов, развитие заболевания и выздоровление индивидуумов в рамках предположений  $H_1$ – $H_8$ , которые введены в работе [10]. Каждая из когорт  $S$ ,  $L$ ,  $I$ ,  $V$ ,  $U$ ,  $W$  имеет параметрическое описание с помощью следующих индексов:  $k=1, \dots, 5$  – номер возрастной группы, к которой принадлежит индивидуум (11-17, 17-25, 25-40, 40-65 лет, старше 65 лет);  $n=1, 2, 3$  – уровень контактности индивидуумов (низкий, средний, высокий);  $\alpha=1, 2, 3$  – уровень иммунитета индивидуумов (низкий, средний, высокий);  $\theta=1, 2, 3$  – уровень заразности больных индивидуумов (низкий, средний, высокий);  $\varphi=1, 2, 3$  – форма тяжести заболевания больных индивидуумов (легкая, средняя, тяжелая).

Специфика развития заболевания у конкретного человека представлена в упрощенной форме за счет введения нескольких стадий заболевания и постоянных длительностей пребывания индивидуумов в этих стадиях (возможные способы построения более сложного описания указаны в конце статьи).

Работа органов здравоохранения региона отражена в форме проведения вакцинации населения, начиная с некоторого момента времени от начала эпидемического процесса.

Методология построения стадия-зависимой стохастической модели опирается на представление населения региона в виде двух блоков когорт индивидуумов. В первый блок входят индивидуумы, считающиеся неразличимыми в рамках конкретной когорты и имеющие однотипное параметрическое описание, специфическое для каждой из когорт этого блока. Численность когорт первого блока может составлять от десятков тысяч до нескольких миллионов индивидуумов. Индивидуумы, входящие в каждую из когорт второго блока, также имеют однотипное параметрическое описание, но различаются между собой по времени поступления в конкретную когорту и по времени пребывания в этой когорте. Численность когорт второго блока может составлять от единиц до нескольких десятков тысяч индивидуумов. Использование двух блоков когорт приводит к совмещению популяционного и индивидуум-ориентированного (агентного) подходов. Для построения модели используется непрерывно-дискретный случайный процесс, учитывающий взаимодействия (контакты) индивидуумов и прохождение индивидуумами различных стадий инфекционного заболевания. Принято, что распределение различных стадий инфекционного заболевания отлично от экспоненциального, что приводит к необходимости учета предыстории развития когорт индивидуумов, и исключает применение марковских моделей.

Непрерывно-дискретный случайный процесс, возникающий при разработке модели, содержит: а) целочисленные случайные переменные, задающие численности индивидуумов когорт каждого из двух блоков, б) специальные множества – семейства уникальных типов индивидуумов, отражающих моменты поступления индивидуумов в когорты второго блока и продолжительности пребывания индивидуумов в этих когортах. Для изучения динамики численностей когорт используется следующий случайный процесс:

$$\Phi(t) = (X(t), \Omega(t)),$$

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

$$\Omega(t) = (\hat{L}_{k,n,\alpha,\theta}(t), \hat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t), \hat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t)),$$

где  $S_{k,n,\alpha}(t)$ ,  $L_{k,n,\alpha,\theta}(t)$ ,  $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t)$ ,  $U_{k,n,\alpha}(t)$ ,  $V_{k,n,\alpha,\varphi}(t)$ ,  $W_{k,n,\alpha}(t)$  – численность соответствующих когорт в момент времени  $t$ . Компоненты  $\hat{L}_{k,n,\alpha,\theta}(t)$ ,  $\hat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t)$ ,  $\hat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t)$  множества  $\Omega(t)$  означают семейства уникальных типов индивидуумов когорт  $L_{k,n,\alpha,\theta}$ ,  $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}$ ,  $V_{k,n,\alpha,\varphi}$ , существующих в момент времени  $t$ . Уникальный тип индивидуума конкретной когорты задается моментом времени его поступления в когорту и длительностью пребывания в когорте. Построение семейства уникальных типов опишем на примере множества

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

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

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

$t_{L,k,n,\alpha,\eta}^{(1)} + \omega_{L,\alpha,\eta}$  – момент превращения индивидуума когорты  $L_{k,n,\alpha,\eta}$  в индивидуума когорты  $I_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}$  (без учета естественной гибели и миграции);  $\omega_{L,\alpha,\eta} > 0$  – продолжительность пребывания индивидуума в когорте  $L_{k,n,\alpha,\eta}$ . В случае  $L_{k,n,\alpha,\eta}(t)=0$

полагаем  $\hat{L}_{k,n,\alpha,\eta}(t) = \emptyset$ . Семейства уникальных типов  $\hat{I}_{k,n,\alpha,\theta,\varphi}(t)$ ,  $\hat{V}_{k,n,\alpha,\varphi}(t)$  строятся аналогичным образом.

Совместная динамика когорт описывается с помощью следующих рекуррентных соотношений:

$$\begin{aligned} t_0 &= 0, \quad \Phi(t_0) = (X(t_0), \Omega(t_0)), \\ t_{l+1} &= t_l + \Delta(t_l), \quad l = 0, 1, 2, \dots, \\ X(t_{l+1}) &= X(t_l) \pm \Delta(X(t_l)), \quad \Omega(t_{l+1}) = \Omega(t_l) \pm \Delta(\Omega(t_l)). \end{aligned}$$

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

Описанные рекуррентные соотношения применяются для пошагового моделирования динамики процесса  $\Phi(t)$  на основе алгоритмов генерации случайных величин, используемых в приращениях  $\Delta(t_l)$ ,  $\Delta(X(t_l))$ ,  $\Delta(\Omega(t_l))$  при каждом фиксированном  $t_l$ . Для  $t_l \leq t < t_{l+1}$  принято, что  $\Phi(t) = \Phi(t_l)$ .

Для стохастической стадия-зависимой модели разработан алгоритм численного моделирования, реализованный в виде моделирующей программы, написанной на языке программирования C++ в среде разработки Visual Studio 2008. Входные параметры считываются из конфигурационного файла, а результаты моделирования (отдельные реализации, оценки математических ожиданий переменных модели и другая информация) сохраняются в текстовые файлы специального формата.

Ниже приведены некоторые результаты исследования динамики численности населения в начальный период распространения респираторной инфекции, которая является новой для индивидуумов, т.е. инфекцией, с которой население региона ранее не встречалось, например, COVID-19. Под индивидуумами супер-распространителями будем понимать индивидуумов когорты  $\{S_{k,n,\alpha}\}$  при некоторых  $k, n, \alpha$ , существующих в популяции на момент  $t=0$  появления новой респираторной инфекции. В рамках модели различия между индивидуумами супер-распространителями задаются через распределения начальной численности когорты  $\{S_{k,n,\alpha}\}$ , а также через значения параметров, отражающих интенсивности контактов индивидуумов, вероятность инфицирования и вероятность развития той или иной тяжести заболевания.

Цель проведения вычислительных экспериментов состояла в сопоставлении динамики переменных модели в зависимости от следующих факторов: F1) проведение вакцинации населения через три месяца после начала развития эпидемического процесса; F2) 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.

Обозначим:

- $V_{3,4}(t)$  – численность всех выявленных больных изолированных индивидуумов трудоспособного возраста (сумма по  $k=3, 4$  и всем  $n, \alpha, \varphi$ ) в момент времени  $t$ ;
- $L(t)$  – численность всех латентно-инфицированных индивидуумов (сумма по всем  $k, n, \alpha, \theta$ ) в момент времени  $t$ ;
- $I(t)$  – численность всех 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  $t$ .

Отметим, что переменные  $V_{3,4}(t)$ ,  $D(t)$  могут быть оценены (или точно подсчитаны) по реальным данным, тогда как переменные  $L(t)$ ,  $I(t)$  являются скрытыми и могут быть оценены по реальным данным только косвенно. Построенная модель

позволяет исследовать динамику  $L(t)$ ,  $I(t)$  и сопоставлять эти переменные с переменными, значения которых могут быть получены по реальным данным.

Во всех вычислительных экспериментах динамика переменных исследовалась на промежутке  $[0; 180]$  суток. При проведении вычислений и обработки результатов моделирования использовалось по 100 реализаций случайного процесса  $\Phi(t)$ ; применялись генераторы псевдослучайных чисел, разработанные в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН [11]–[13]. Для обработки результатов вычислительных экспериментов использовались стандартные методы математической статистики для выборок большого объема [14].

В табл. 1 и на рис. 2–4 представлено поведение интервальных и точечных оценок математического ожидания переменных  $V_{3,4}(t)$ ,  $Q(t)=L(t)+I(t)$ ,  $D(t)$  в зависимости от сочетания указанных выше факторов F1 и F2. Цифрами 1, 2 обозначены соответственно номера следующих вариантов:

**Вариант 1** учитывает вакцинацию населения через три месяца после начала развития эпидемического процесса, т.е. в момент времени  $t=90$  суток через каждую неделю в течение двух месяцев численность восприимчивых индивидуумов  $S_{k,n,\alpha}(t)$  для  $k=2,3,4,5$  уменьшается на 25%;

**в варианте 2** помимо учета механизма вакцинации варианта 1 в момент времени  $t=120$  суток появляется новый, более опасный штамм вируса, что в терминах модели выражается в увеличении интенсивностей эффективных контактов восприимчивых индивидуумов и индивидуумов супер-распространителей, интенсивностей развития заболевания и гибели больных индивидуумов от инфекции.

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

$t$ , сутки	Вариант 1			Вариант 2		
	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$	$EV_{3,4}(t)$	$EQ(t)$	$ED(t)$
0	$0.0 \pm 0.00$	$0.0 \pm 0.00$	$0.0 \pm 0.00$	$0.0 \pm 0.00$	$0.0 \pm 0.00$	$0.0 \pm 0.00$
25	$123.2 \pm 3.6$	$313.7 \pm 2.6$	$64.4 \pm 2.6$	$127.0 \pm 4.3$	$321.1 \pm 2.2$	$67.3 \pm 2.2$
50	$352.2 \pm 10.2$	$547.2 \pm 8.6$	$407.4 \pm 8.6$	$363.5 \pm 10.0$	$548.5 \pm 11.1$	$420.5 \pm 11.1$
75	$519.0 \pm 15.2$	$667.3 \pm 22.0$	$1032.2 \pm 22.0$	$520.7 \pm 13.8$	$688.8 \pm 21.5$	$1052.5 \pm 21.5$
100	$603.1 \pm 16.4$	$718.3 \pm 36.0$	$1861.2 \pm 36.7$	$622.5 \pm 16.1$	$733.8 \pm 34.9$	$1868.4 \pm 34.9$
125	$501.3 \pm 13.8$	$488.4 \pm 50.3$	$2647.0 \pm 50.3$	$161.5 \pm 4.4$	$755.1 \pm 55.1$	$3240.3 \pm 55.1$
150	$366.6 \pm 12.3$	$404.1 \pm 59.0$	$3260.1 \pm 58.9$	$453.8 \pm 17.4$	$2019.2 \pm 116.3$	$6209.6 \pm 116.3$
175	$322.4 \pm 12.6$	$384.6 \pm 65.6$	$3746.1 \pm 65.6$	$177.1 \pm 9.6$	$511.9 \pm 237.6$	$9589.4 \pm 237.6$

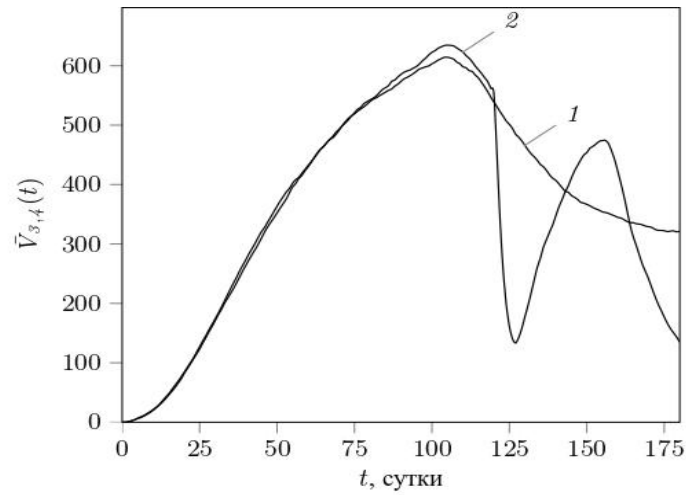


Рис.2. Динамика точечной оценки  $\bar{V}_{3,4}(t)$  математического ожидания  $V_{3,4}(t)$ ,  $t \in [0; 180]$  суток

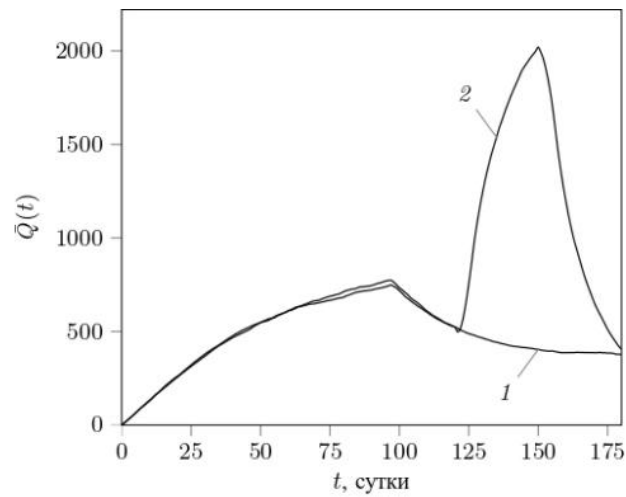


Рис. 3. Динамика точечной оценки  $\bar{Q}(t)$  математического ожидания переменной  $Q(t)=L(t)+I(t)$ ,  $t \in [0; 180]$  суток

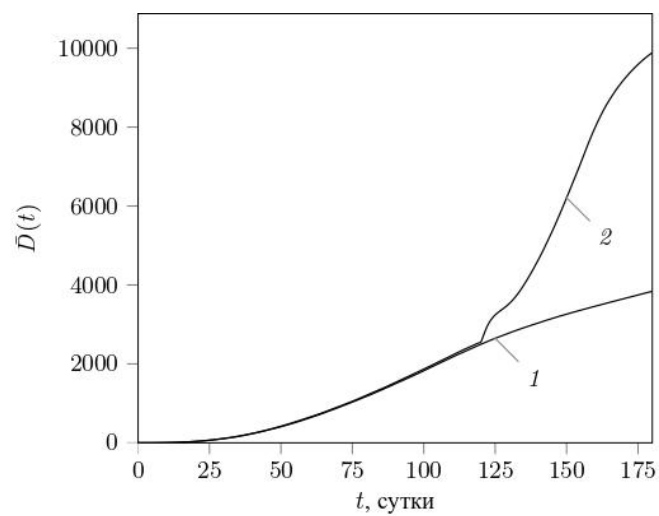


Рис. 4. Динамика точечной оценки  $\bar{D}(t)$  математического ожидания  $D(t)$ ,  $t \in [0; 180]$  суток

Приведенные вычисления демонстрируют возможный механизм формирования второй волны эпидемического процесса за счет появления нового штамма вируса. Так, в частности, снижение среднего значения переменной  $V_{3,4}(t)$  на промежутке времени от 120 до 130 суток сопровождается резким увеличением среднего значения «скрытой» переменной  $Q(t)$ . Далее на определенных промежутках времени происходит рост и снижение средних значений указанных переменных. Особо следует отметить, что при выбранных параметрах модели вторая волна эпидемического процесса приводит к существенному росту средних значений переменной  $D(t)$ .

Специфика построенной модели состоит 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 COVID-19 инфекции требуется привлечения реальных клинических данных и результатов математического моделирования протекания COVID-19 инфекции в организме инфицированного индивидуума. Наиболее перспективным подходом здесь представляется применение математической модели противовирусного иммунного ответа, разработанной Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым [15], [16]. 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 COVID-19 и длительности сохранения иммунитета у переболевшего индивидуума.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 20-04-60157 (исполнители Перцев Н.В., Логинов К.К.), а также на основе материалов исследований, выполненных в рамках государственного задания Омского научного центра СО РАН, номер государственной регистрации проекта 121022000112-2 (исполнители Логинов К.К., Топчий В.А.).*

### Литература

1. **Mastikhin A.V.** Final distribution for Gani epidemic Markov processes. Math Notes. 2007, V. 82, P. 787-797. doi: 10.1134/S0001434607110223.
2. **Yuan Y., Belair J.** Threshold dynamics in an SEIRS model with latency and temporary immunity. J. Math. Biol. 2014, V. 69, P. 875-904. doi: 10.1007/s00285-013-0720-4.
3. **Leonenko V.N., Pertsev N.V., Artzrouni M.** Using high performance algorithms for the hybrid simulation of disease dynamics on CPU and GPU. Procedia Computer Science. 2015, V. 51, P. 150-159. doi: 10.1016/j.procs.2015.05.214.
4. **Криворотько О.И., Кабанихин С.И., Зятыков Н.Ю., Приходько А., Прохошин Н., Шишленин М.А.** Математическое моделирование и прогнозирование COVID-19 в Москве и Новосибирской области // Сибирский журнал вычислительной математики. 2020. № 4. С. 395-414. doi: 10.15372/SJNM20200404.
5. **Pertsev N.V., Loginov K.K., Topchii V.A.** Analysis of a stage-dependent epidemic model based on a non-Markov random process. Journal of Applied and Industrial Mathematics. 2020, V. 14, N. 3, p. 566-580. doi: 10.33048/SIBJIM.2020.23.309.
6. **Влад А.И., Санникова Т.Е., Романюха А.А.** Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход // Математическая биология и биоинформатика. 2020. Т. 15. № 2. С. 338-356. doi: 10.17537/2020.15.338.
7. **Zaplotnik Z., Gavric A., Medic L.** Simulation of the COVID-19 epidemic on the social network of Slovenia: Estimating the intrinsic forecast uncertainty. PLoS ONE. 2020, V. 15, N. 8, Article No. e0238090. doi: 10.1371/journal.pone.0238090.

8. **Maleki M., Mahmoudi M.R., Heydari M.H., Kim-Hung Pho.** Modeling and forecasting the spread and death rate of coronavirus (COVID-19) in the world using time series models. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2020, V. 140, P. 110151. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110151.
9. **Feroze N.** Forecasting the patterns of COVID-19 and causal impacts of lockdown in top five affected countries using Bayesian Structural Time Series Models. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2020, V. 140, P. 110-196. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110196.
10. **Логинов К.К., Перцев Н.В.** Прямое статистическое моделирование распространения эпидемии на основе стадия-зависимой стохастической модели // *Математическая биология и биоинформатика*. 2021. Т. 16. № 2. С. 169-200. doi: 10.17537/2021.16.169.
11. **Marchenko M.A., Mikhailov G.A.** Parallel realization of statistical simulation and random number generators. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2002, V. 17, P. 113-124. doi: 10.1515/rnam-2002-0107.
12. **Михайлов Г.А., Войтишек А.В.** Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006. 368 с.
13. **Marchenko M.** PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation // In: *Parallel Computing Technologies. PaCT 2011. Lecture Notes in Computer Science*. Ed. Malyshkin V.: Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, V. 6873, P. 302-316. doi: 10.1007/978-3-642-23178-0\_27.
14. **Краммер Г.** Математические методы статистики, М.: Мир, 1975. 648 с.
15. **Марчук Г.И.** Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 300 с.
16. **Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A.** *Mathematical Immunology of Virus Infections*. Cham: Springer, 2018. 245 p. doi: 10.1007/978-3-319-72317-4.