

# Математическое моделирование распространения острых респираторных инфекций в мегаполисе

Романюха А.А. <sup>\*\*)</sup> Санникова <sup>\*)</sup> Т.Е. Влад А

ИВМ РАН (Москва) МГУ ВМК (Москва)

2020 апрель

<sup>\*)</sup> [te\\_san@yahoo.com](mailto:te_san@yahoo.com)

# Два подхода к моделированию эпидемических процессов

- Модели в виде систем дифференциальных уравнений
  - + понятная структура, простое численное решение, возможность аналитического исследования,...
  - нереалистичные предположения об однородности и небольшое количество рассматриваемых когорт населения, трудности исследования моделей при увеличении числа когорт, учете их неоднородности и описании противоэпидемических мероприятий .
- Агентные модели
  - + возможность реалистичного описания эпидемического процесса и противоэпидемических мероприятий в сложно структурированной популяции.
  - большие затраты на вычислительные эксперименты

# Агентное моделирование эпидемического процесса

- Ключевые слова: artificial life (Alife), используется в социальных, биологических, демографических, политических и других науках

*Silverman, E. (2018). Methodological Investigations in Agent-Based Modelling: With Applications for the Social Sciences (Vol. 13). Springer.*

## Преимущества

- удобный и естественный способ усвоения экспериментальных данных.
- Освобождение от нереальных предположений о мгновенном перемешивании, однородности среды, и тд.

# Агентная модели распространения острых респираторных инфекций в мегаполисе (1)

- Популяция состоит из 10 млн агентов которые имеют следующие постоянные характеристики
  - Возраст , пол,
  - Принадлежностью к определенному домохозяйству
  - Связью с определенным местом «работы», включая детский сад, школу, вуз, предприятие.
- Агенты имеют переменные характеристики
- Уровень иммунитета к каждому из 7 циркулирующих в популяции вирусов: есть иммунитет или нет:
  - Грипп А (FluA)
  - Грипп В (FluB)
  - Риновирусная инфекция (RV)
  - Респираторно-синцитиальная инфекция (RSV)
  - Аденовирусная инфекция (AdV)
  - Парагрипп (PIV)
  - Коронавирусная инфекция (CoV) (не COVID19)

# Агентная модели распространения острых респираторных инфекций в мегаполисе (2)

- Возможные состояния агента (продолжение)
  - Болен и инфекционен (одной или несколькими из семи инфекций)
  - Инфицирован, инкубационный период, не инфекционен.
  - Здоров, имеет или не имеет иммунитет к вирусам
- Среда в которой действуют агенты включает
  - Набор мест работы, которые характеризуются локализацией на территории города, численностью работающих, графом связности, временными характеристиками контактов.
  - Набором домохозяйств с определенной локализацией на территории города, составом семьи, дети прикреплены к коллективам в ближайших садах и школах.

# Инициация модели

- Генерация 10 млн агентов демографические характеристики которых соответствуют реальной популяции (пол, возраст).
- Распределение агентов по домохозяйствам, в соответствии со статистическими данными.
- Распределение домохозяйств по территории жилой застройки города.
- Распределение учебных и производственных предприятий по территории города.
- Прикрепление детей к ближайшим к домохозяйству детским садам, школам и вузам.
- Прикрепление взрослых к местам работы в соответствии со оценками времени пути и среднего расстояния до места работы.
- Генерация иммунного статуса популяции в соответствии с известными данными.

# Методы инициации – создания искусственной жизни (artificial life )

- Создание искусственной популяции в искусственном городе.  
**Статистический подход.**
  - Демографические характеристики популяции в статистическом смысле (вид и параметры распределений) аналогичны реальной.
  - Пространственные и социально-функциональные характеристики города в статистическом смысле (вид и параметры распределений) аналогичны реальности.
- Существует **портретный подход**. Используя карту реального города и данные о населении, расположении школ, офисов, производств и тд. строится портретная модель города.
- Существует **гибридный подход**: до определенного уровня портретное сходство (карта государства, транспортная сеть), население городов создается при помощи статистического моделирования по данным переписи.

# Пример: моделирование распространения острых респираторных инфекций в Москве

## Время модели

- Моделируется период в 1 год, или 365 дней; Временной шаг модели представляет 1 день;
- Модель начинает работу с 1 августа,
- Во время работы модели учитывается текущая дата, а именно: день недели, месяц, день месяца. Она влияет на то, посещают ли агенты свои коллективы (выходные, праздники, каникулы), а также на то, какая на данном шаге температура.

# Начальное число инфицированных

**Таблица 1:** Начальное число инфицированных.  
Остальная популяция является полностью восприимчивой.

Возраст	Вероятность быть инфицированным
0-2	0.02
3-6	0.008
7-14	0.005
15+	0.005

# Случайное инфицирование

- На каждом шаге для каждого восприимчивого агента существует вероятность случайного инфицирования: 0.0002 для детей и 0.0001 для взрослых.
- Если инфицирование происходит, то далее происходит выбор этиологии инфекции на основе их удельного веса в разных возрастных группах.
- При этом летом и до середины осени можно инфицироваться только RV, AdV, PIV.
- Если у агента уже имеется иммунитет к данной инфекции, то инфицирования не происходит. В противном случае он переходит в инкубационное состояние.

# Продолжительность инкубационного периода в зависимости от этиологии заболевания.

Этиология	Инкубационный период (дни)
FluA	1
FluB	1
RV	2
RSV	4
AdV	6
PIV	3
CoV	3

## Продолжительность болезни в зависимости от этиологии заболевания и возраста (дни)

Этиология	Дети	Взрослые
FluA	9	5
FluB	8	4
RV	11	10
RSV	9	7
AdV	9	8
PIV	8	7
CoV	8	7

# Коллективы

- В случае детских садов, школ и университетов группы делятся по возрастам, которые в свою очередь содержат подгруппы, имеющие средний размер 15, 25, 14 агентов соответственно. Каждая подгруппа представляет собой полный граф;
- Домохозяйства также представляют собой полный граф и имеют от 1 до 6 агентов;
- В случае работы каждая группа представляет собой компанию, с числом агентов, подчиняющимся закону Ципфа от 8 до 3000. Каждая группа представляет собой граф Барабаши-Альберта с начальной степенью 8 (у каждого агента есть минимум 8 связей с другими агентами).
-

# Шаг модели

- На каждом шаге проходим по всем активным на данном шаге коллективам, их группам и подгруппам.
- Находим в них больных агентов, для которых ищем восприимчивых агентов из той же группы, имеющих связь с больным агентом. Считаем, что они совершают контакт, и в результате этого контакта есть вероятность, что восприимчивый агент перейдет в состояние инкубационного периода.
- Если же группа неактивна (выходные, праздники, каникулы), то происходят дополнительные контакты внутри домохозяйства.
- Контакты происходят только между агентами, находящимися в одной группе и имеющими связь.

# Вероятность заражения при контакте

Для каждой этиологии оценивается вероятность заражения

$$P_{ijcd} = I_i * S_j * D_{ijc} * T_d$$

$P_{ijgd}$  - вероятность того, что агент  $i$  заразит агента  $j$  в коллективе  $c$  в день  $d$ ;

$I_i$  - влияние силы инфекции (вирусной нагрузки) агента  $i$ ;

$S_j$  — влияние восприимчивости агента  $j$  (наличие иммунитета);

$D_{ijc}$  - влияние продолжительности контакта между агентами  $i$  и  $j$  в коллективе  $c$ ;

$T_d$  - влияние температуры в день  $d$ .

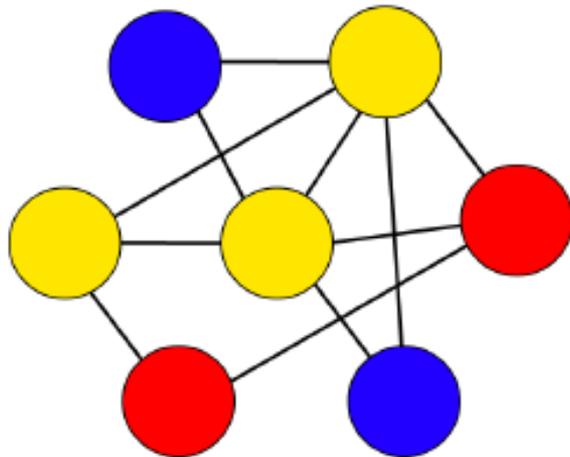
# Структура контактов в коллективах

● - восприимчивый

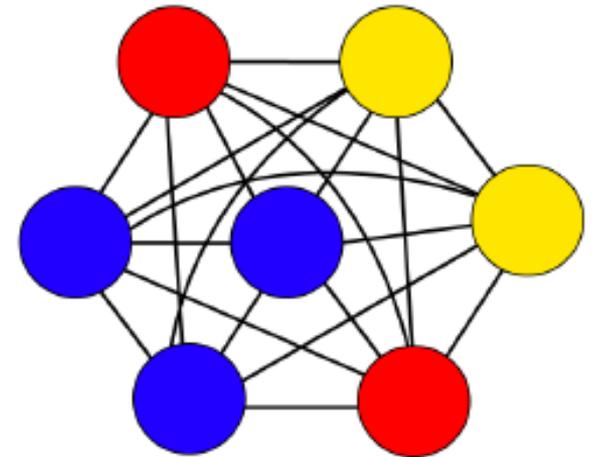
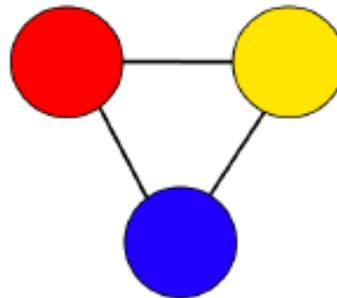
● - инфицированный

● - иммунный

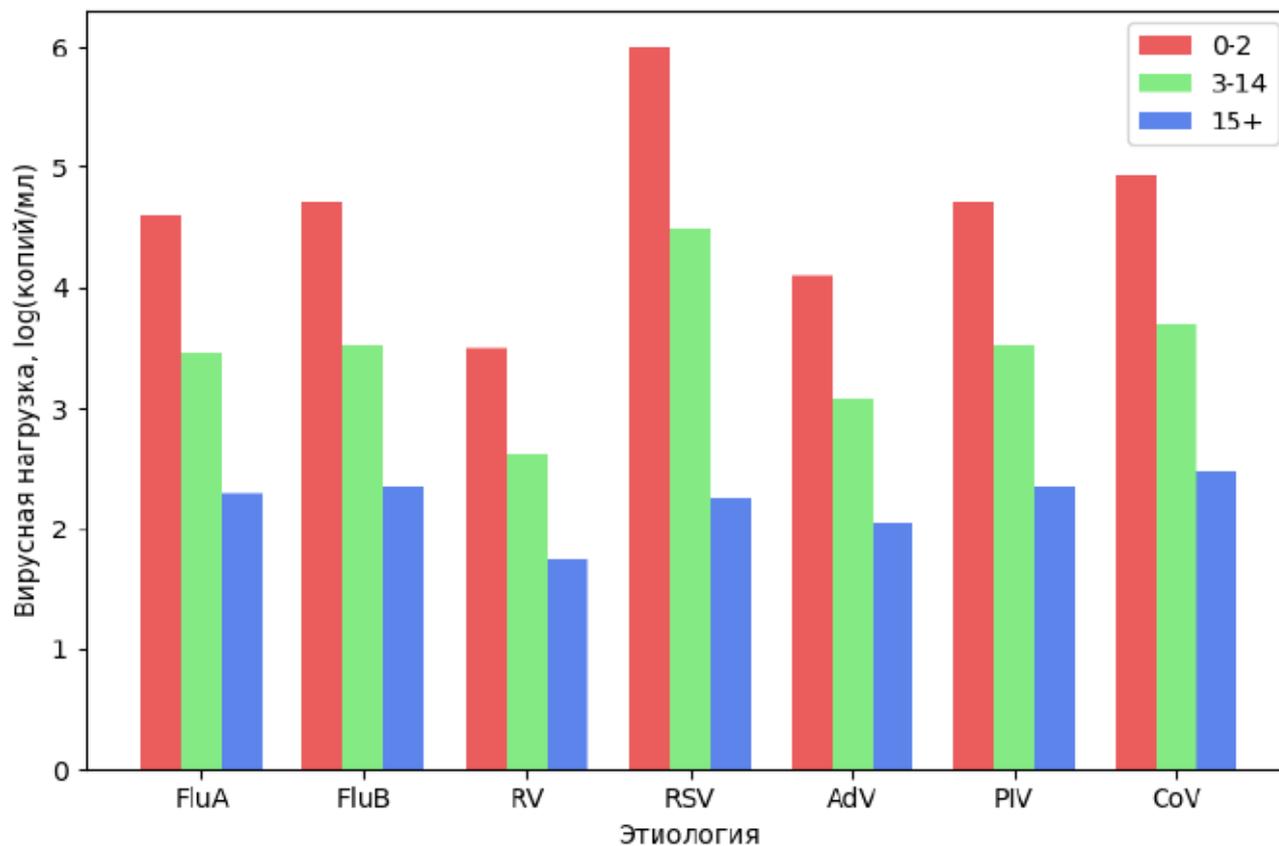
Работа (8-3000 ч.)



Домохозяйство (1-6 ч.) Образовательное учреждение (9-26 ч.)



## Средняя вирусная нагрузка в зависимости от этиологии заболевания и возраста



Feikin D.R., et al. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings From the PERCH Study.

# Вирусная нагрузка (нужна для оценки вероятности инфицирования при контакте)

$$V = \min(12.0, kx + b)$$

инкубационное состояние

$$\begin{cases} k = m / (p_1 - 1) \\ b = k * (p_1 - 1) \end{cases}$$

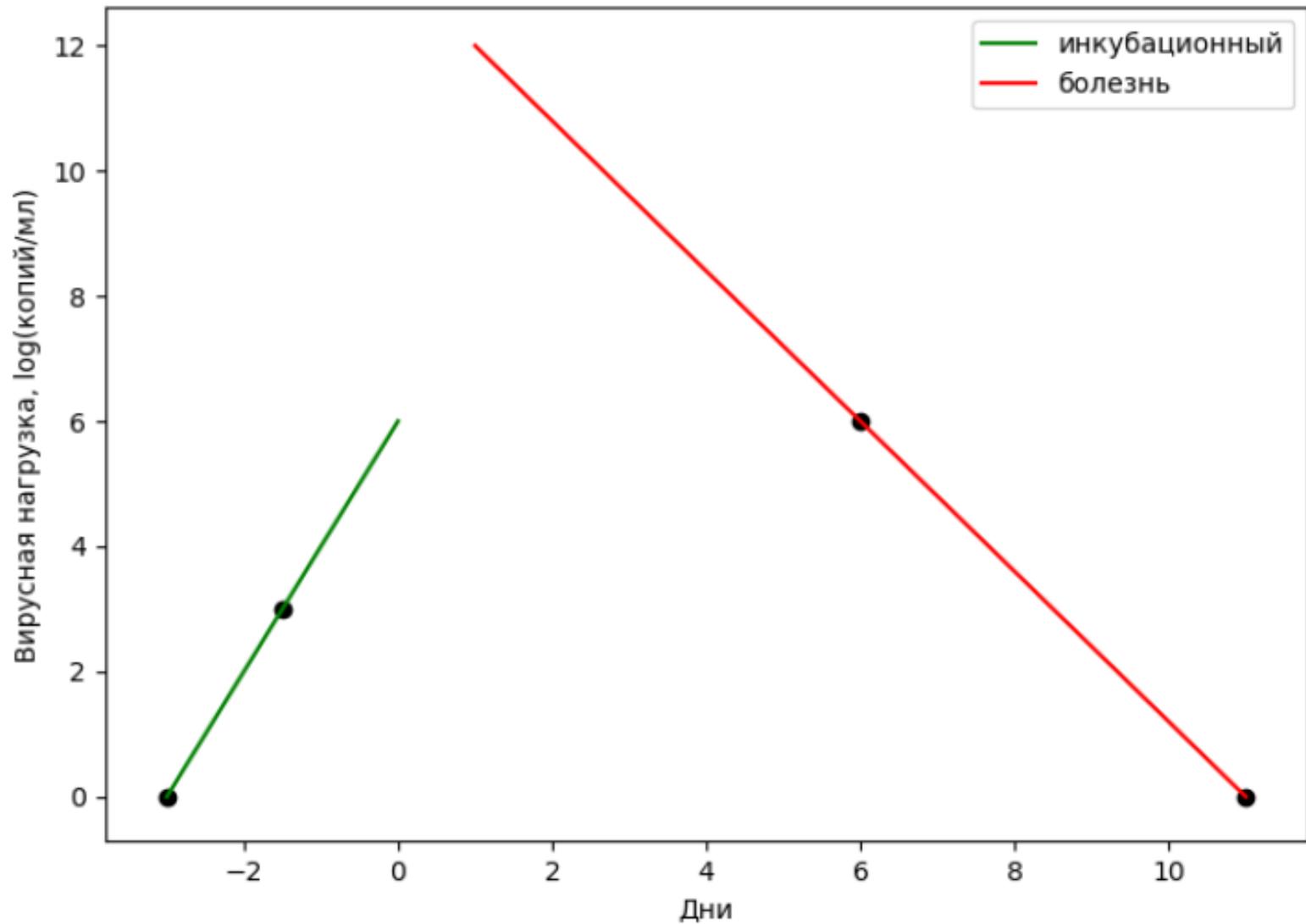
состояние болезни

$$\begin{cases} k = 2 * m / (1 - p_2) \\ b = -k * p_2 \end{cases}$$

где  $m$  – средняя вирусная нагрузка,  $p_1$  – продолжительность инкубационного периода,  $p_2$  – болезни,  $x$  – отсчет от начала инкубационного состояния, начинающийся с  $1 - p_1$ .

Если инкубационный период равен 1 дню, то в этот день вирусная нагрузка равна  $m/2$ .

# Вирусная нагрузка в зависимости от периода инфекции

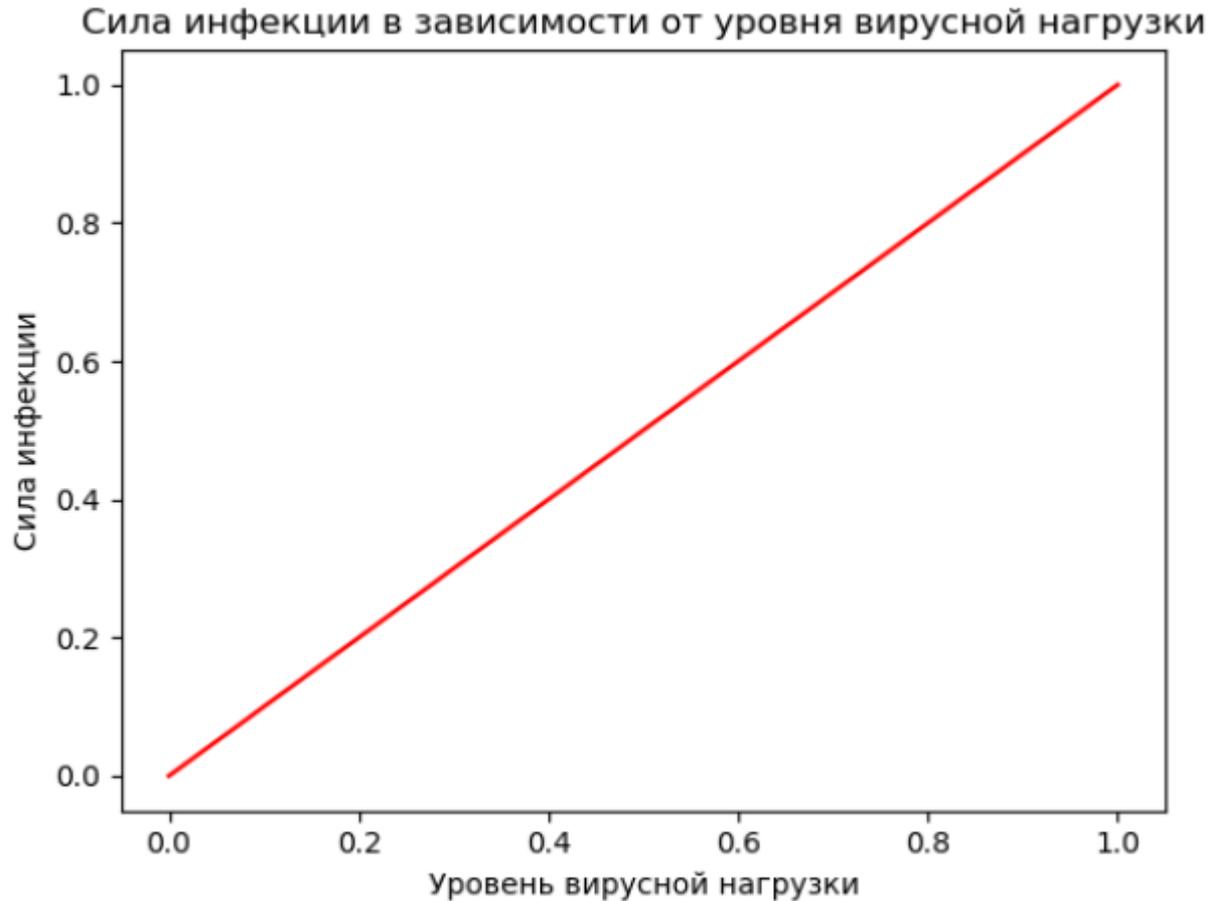


# Бессимптомная форма

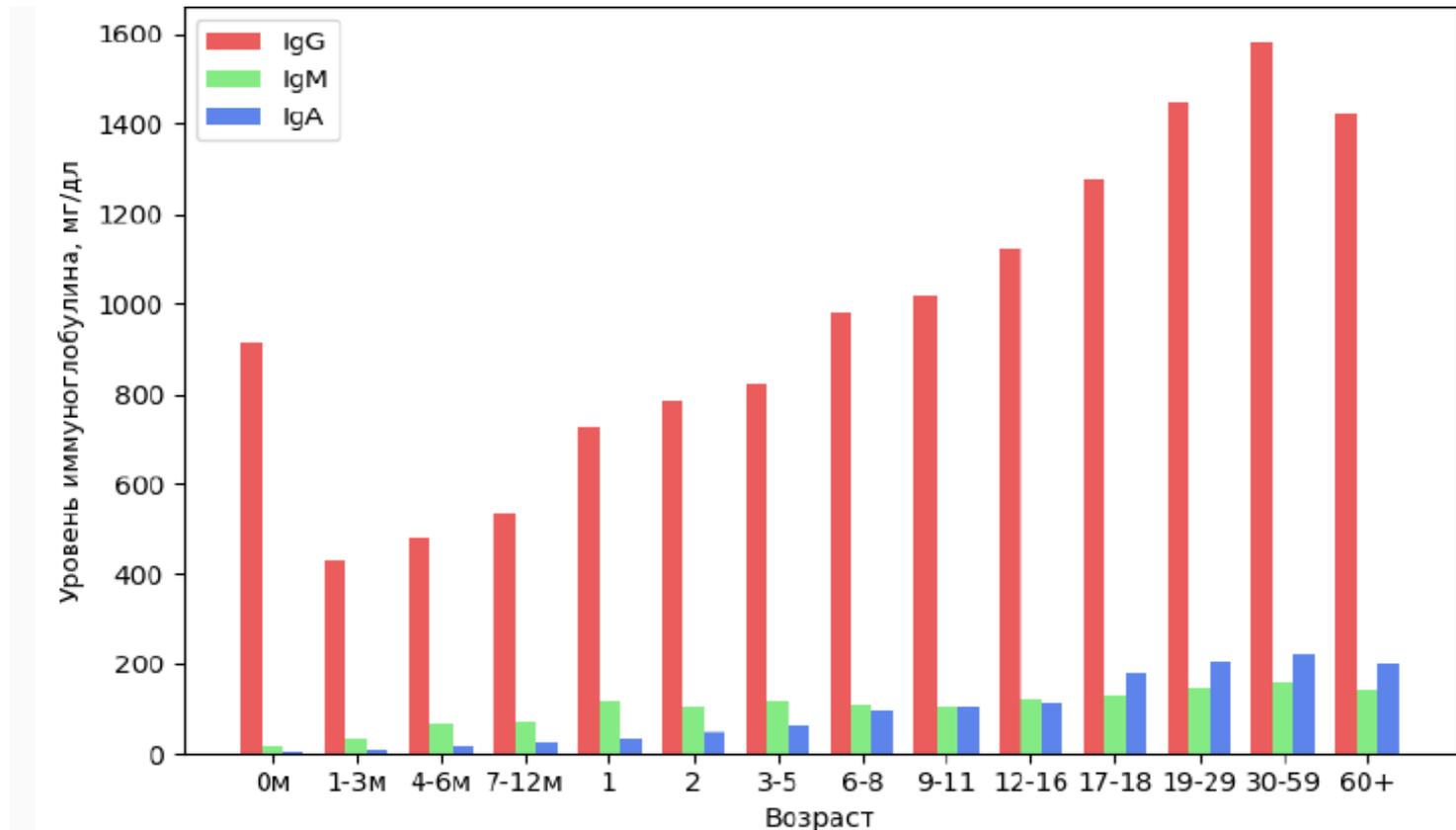
- Каждый заболевший агент после окончания инкубационного периода может с вероятностью 0.25 перейти в группу, у которой инфекционный процесс протекает в бессимптомной форме.
- Остальные переходят в группу больных с выраженными симптомами. Вирусная нагрузка у бессимптомных больных снижена в 2 раза.

# Сила инфекции

Сила инфекции  $I_i$  - равна min-max нормализованной вирусной нагрузке



# Средние уровни иммуноглобулинов в зависимости от возраста (для оценки восприимчивости)



Bayram R.O., et al. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children.

# Оценка восприимчивости $S_j$

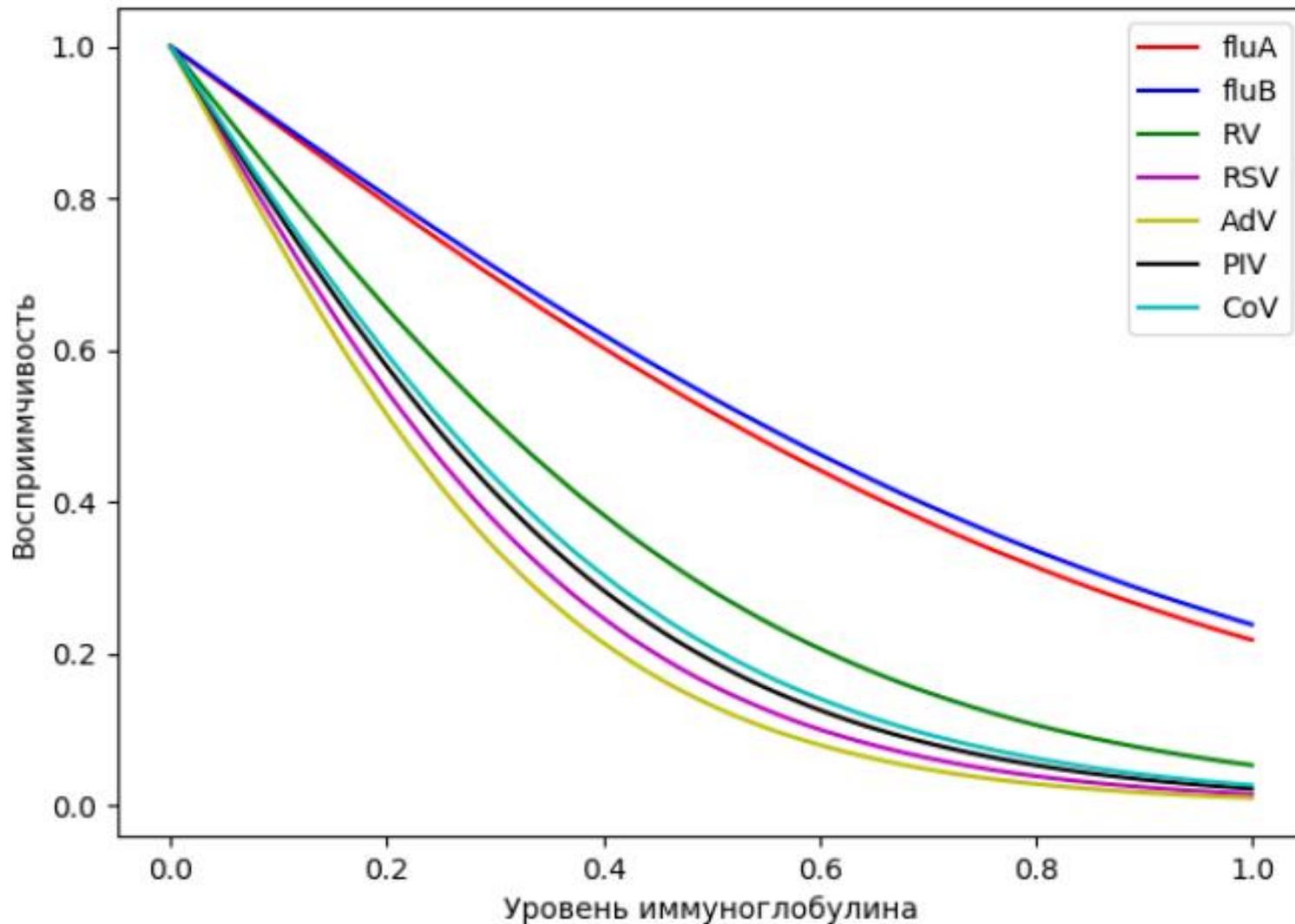
$$S_j = \frac{2}{(1 + \exp(b_{\text{type}} * ig_j))},$$

где  $ig_j$  – min-max нормализованный суммарный уровень иммуноглобулина у агента  $j$ .

**Таблица 4:** Настраиваемый коэффициент  $b_{\text{type}}$  для каждой этиологии.

FluA	FluB	RV	RSV	AdV	PIV	CoV
2.1	2.0	3.6	4.9	5.3	4.5	4.3

# Восприимчивость в зависимости от уровня иммуноглобулина и этиологии



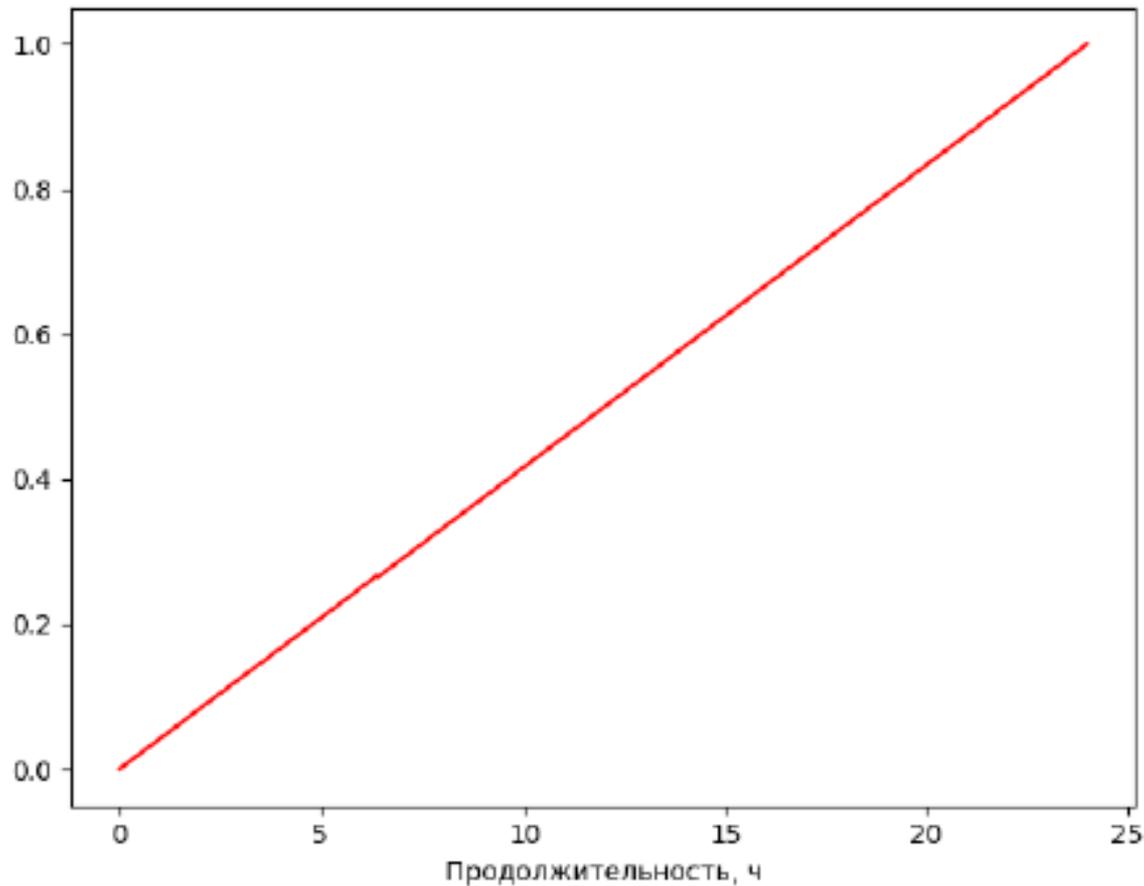
## Средняя продолжительность контакта в различных коллективах

Коллектив	Продолжительность (ч) (mean $\pm$ SD)
Дом	12.0 $\pm$ 2.0
Дом (доп. контакт)	6.0 $\pm$ 2.0
Детский сад	5.88 $\pm$ 2.52
Школа	4.78 $\pm$ 2.67
Университет	2.13 $\pm$ 1.62
Работа	3.07 $\pm$ 2.07

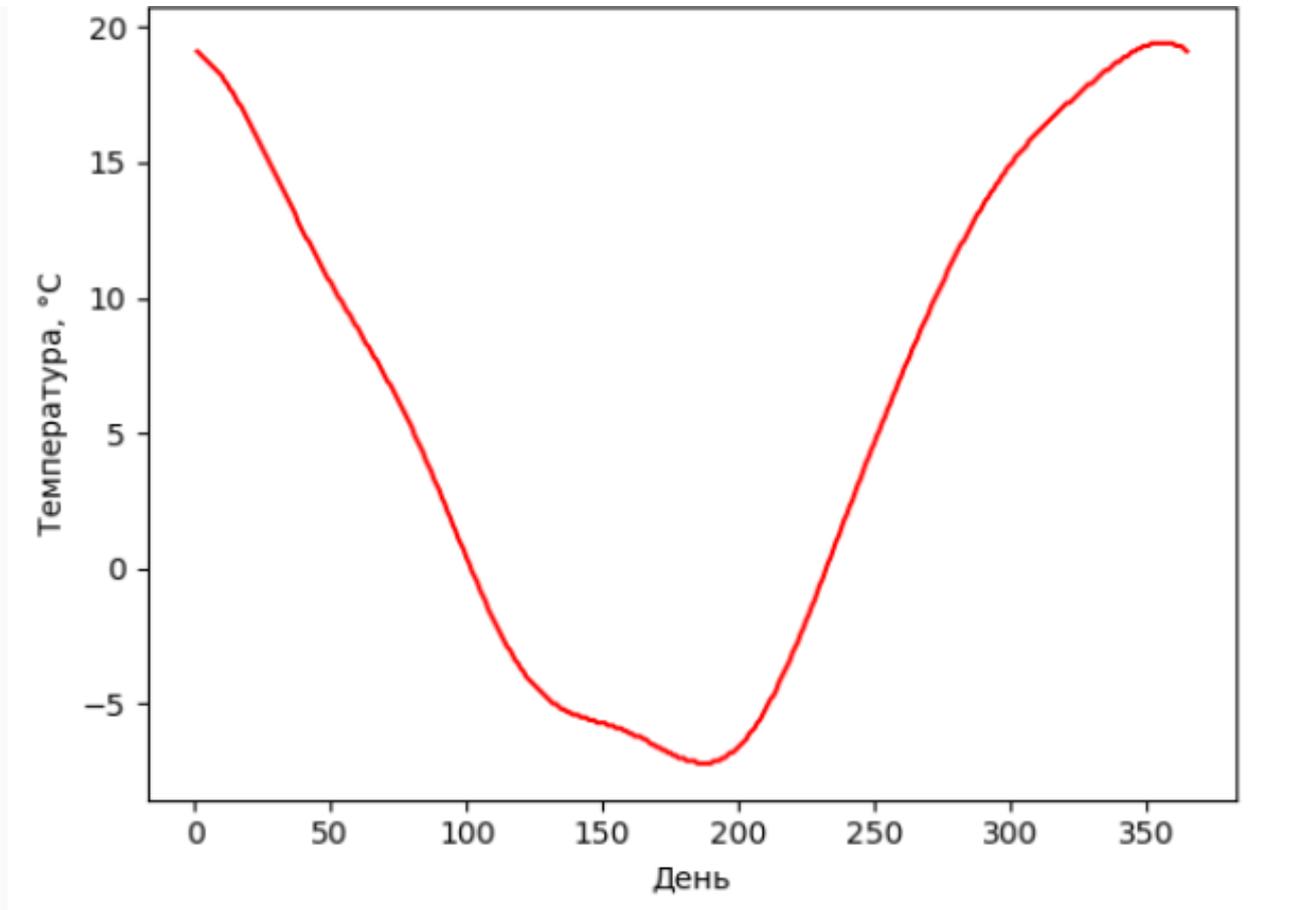
Valle S.Y.D., et al. Mixing patterns between age groups in social networks.

# Влияние продолжительности контакта на вероятность инфицирования

(для вирусов линейная зависимость, для бактерий, например,  
микобактерий есть порог прорыва)



# Среднесуточные температуры в Москве



Данные с сайта Гидрометцентра России по наблюдениям станции ВДНХ за 1981-2010 гг.

Учет влияния температуры воздуха на вероятность заражения  $P_{ijcd} = I_i * S_j * D_{ijc} * T_d$

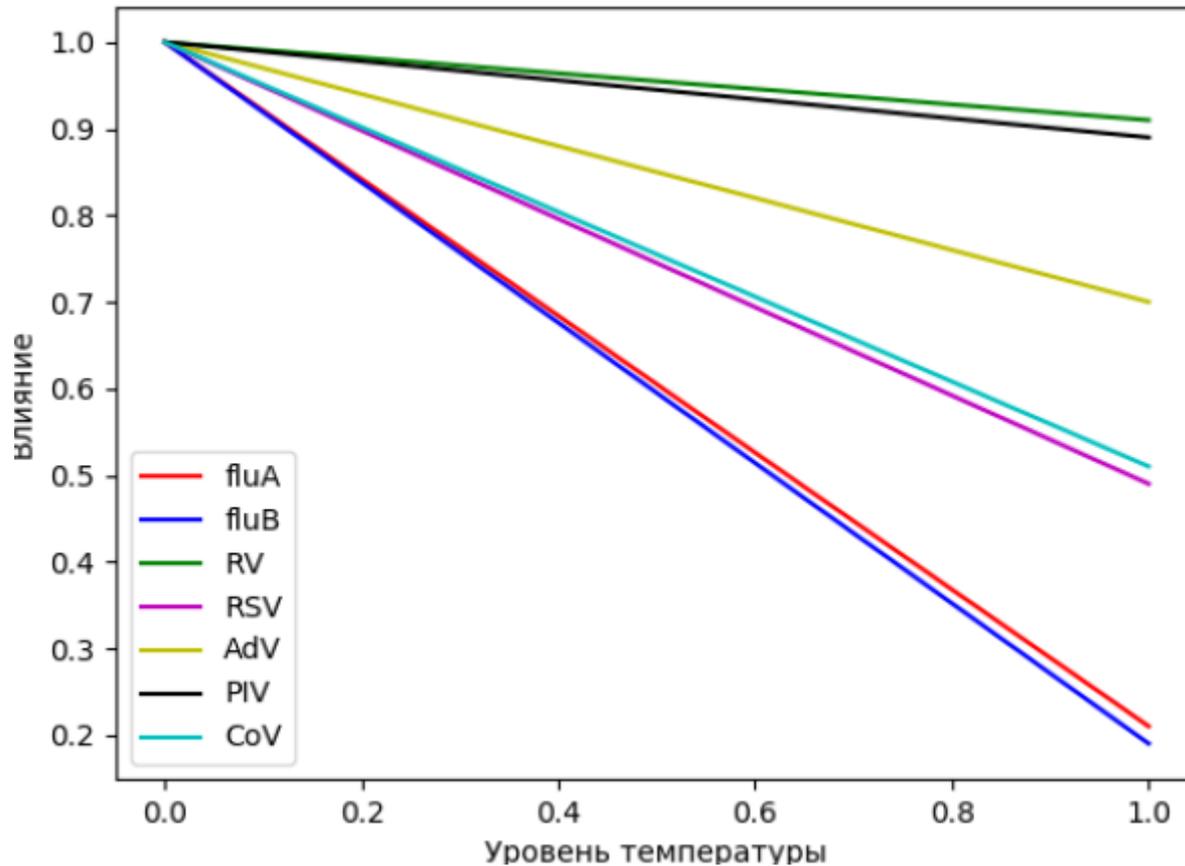
$$T_d = -c_{\text{type}} * t_d + 1.0,$$

где  $t_d$  – min-max нормализованная температура дня  $d$ .

**Таблица 6:** Настраиваемый коэффициент  $c_{\text{type}}$  для каждой этиологии.

FluA	FluB	RV	RSV	AdV	PIV	CoV
0.8	0.8	0.1	0.5	0.3	0.1	0.5

# Влияние уровня температуры в зависимости от этиологии



# Регистрация и изоляция больных

**Таблица 7:** Вероятность изолироваться на дому и стать зарегистрированным при болезни с выраженными симптомами.

Возраст	1-й день	2-й день	3-й день
0-7	0.3	0.58	0.32
8-17	0.2	0.5	0.38
18+	0.1	0.33	0.17

Elveback L.R., et al. An influenza simulation model for immunization studies.

# Приобретенный иммунитет

После окончания болезни агент приобретает иммунитет к той этиологии, которой он болел. А также на 30 дней переходит в иммунное состояние, в котором он не может заразиться ни одной инфекцией.

**Таблица 8:** Продолжительность иммунитета (дней) для каждой этиологии.

FluA	FluB	RV	RSV	AdV	PIV	CoV
366	366	60	60	150	150	150

# Социальные свойства агента

- Пол;
- Возраст (0-89);
- Статус (детсадовец, школьник, студент, работающий, безработный);
- Нуждается ли агент в больничном по уходу за ребенком < 14 лет, если тот заболел.
- Данные свойства остаются постоянными на протяжении работы модели.

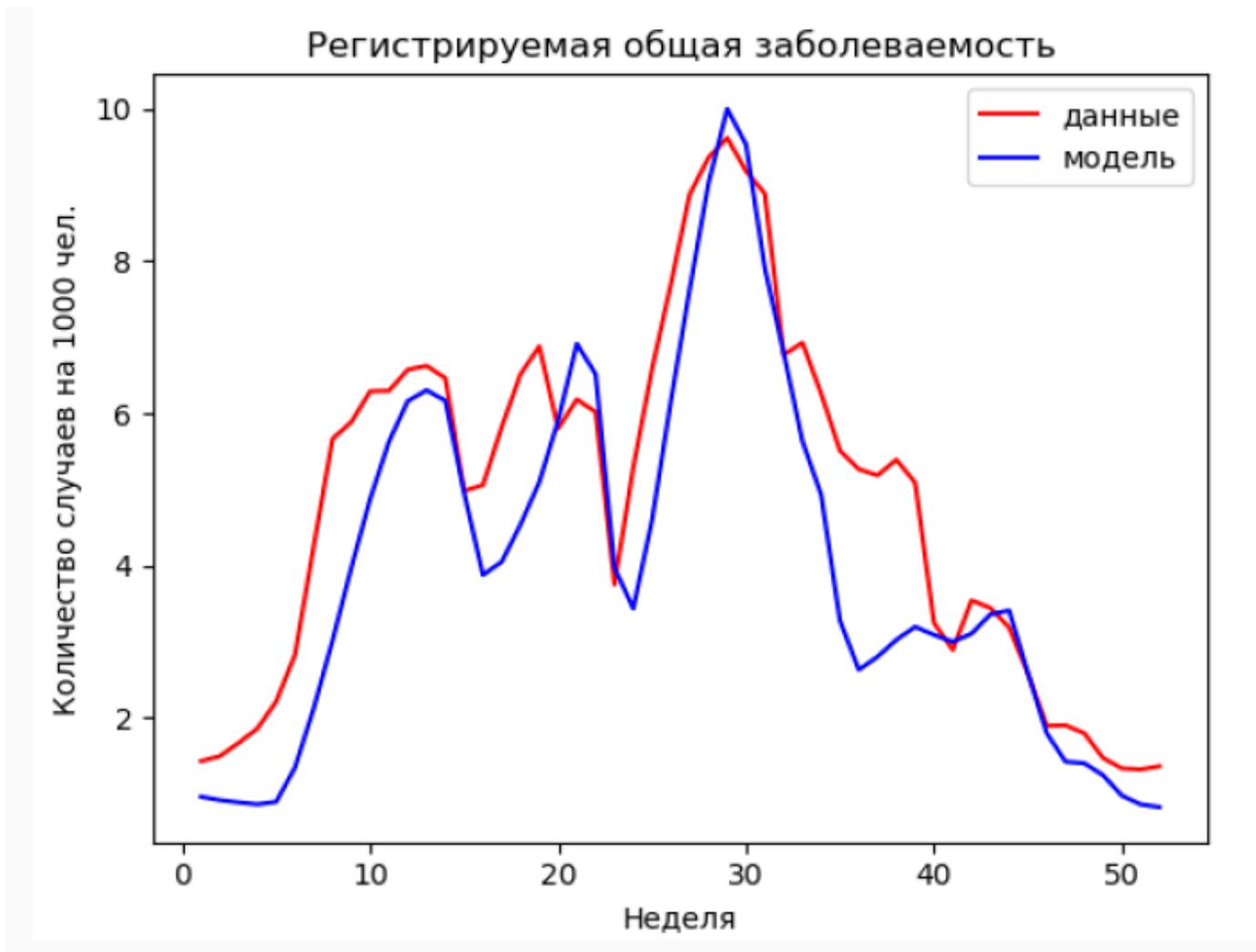
# Эпидемиологические свойства агента

- Состояние здоровья (восприимчив, инкубационный период, болен, иммунен);
- Уровни иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA (постоянны);
- Наличие иммунитетов к различным этиологиям ОРЗ и отсчеты с моментов их приобретения;
- Вирусная нагрузка (при заражении);
- Наличие бессимптомной формы (при заражении);
- Изолируется ли агент на дому (при заражении);
- Отсчет дней с начала заражения.

Данные свойства могут меняться на протяжении работы модели.

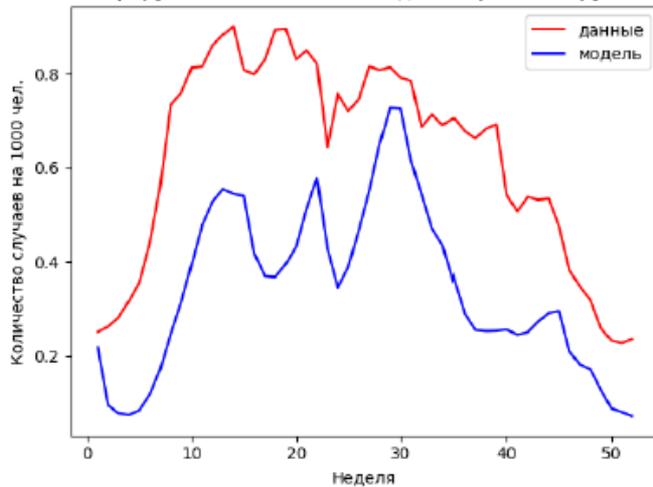
# Результаты моделирования

(средние данные за 1999-2002гг по Москве, количество листов нетрудоспособности с диагнозами ОРВИ, грипп, в день на 1000)

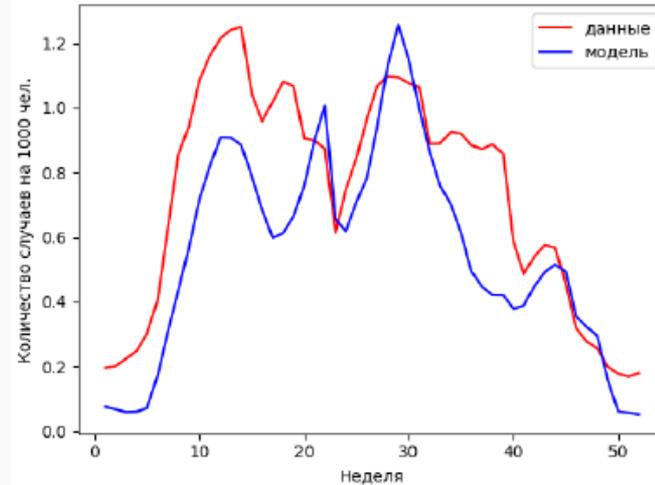


# Результаты моделирования (по возрастным группам)

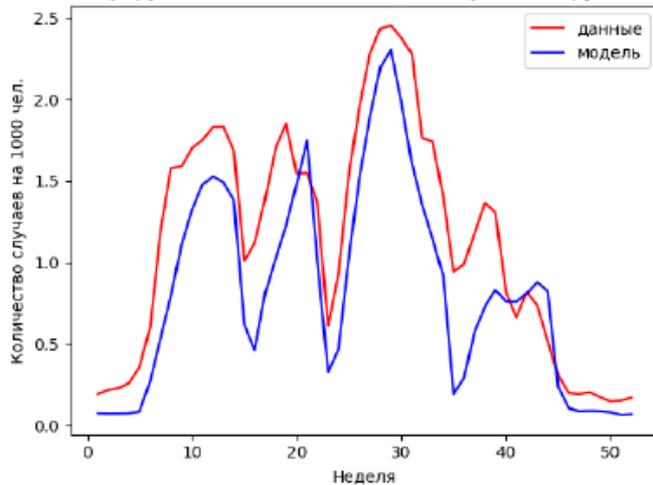
Регистрируемая заболеваемость для возрастной группы 0-2



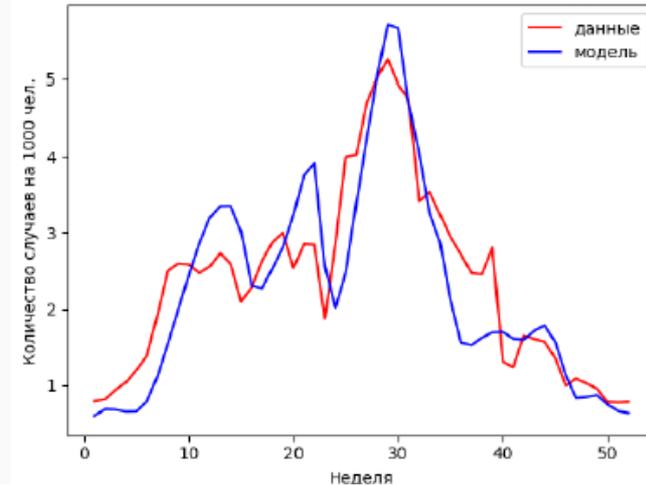
Регистрируемая заболеваемость для возрастной группы 3-6



Регистрируемая заболеваемость для возрастной группы 7-14



Регистрируемая заболеваемость для возрастной группы 15+

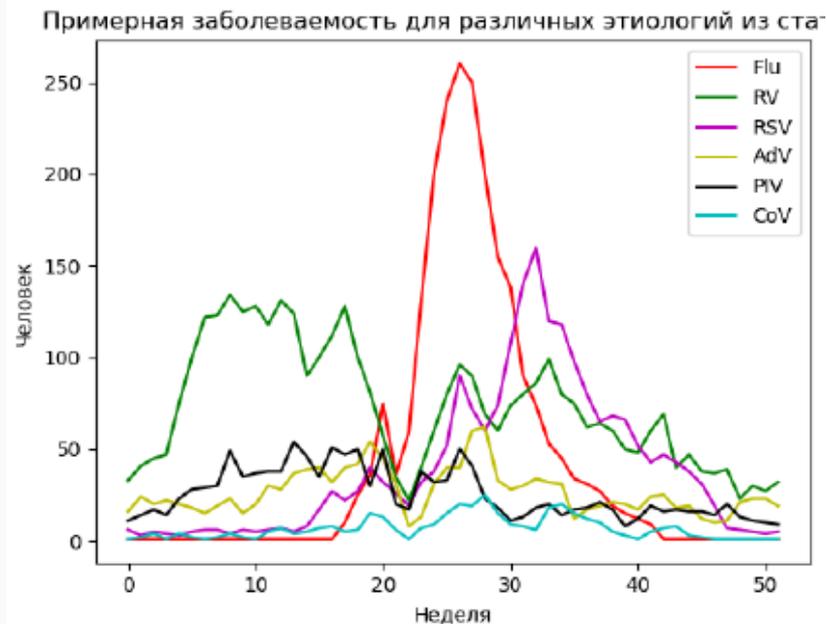
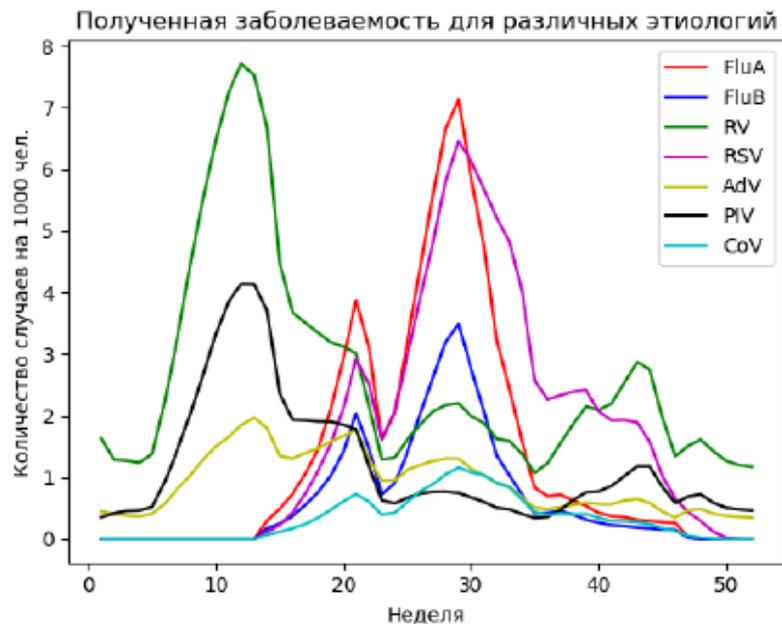


# Качество приближения данных по возрастным группам (проблемы данных)

**Таблица 9:** Сумма квадратов отклонений в зависимости от возрастной группы.

Возрастная группа	RSS
0-2	4.85
3-6	3.1
7-14	8.6
15+	18.8
0-89	80.72

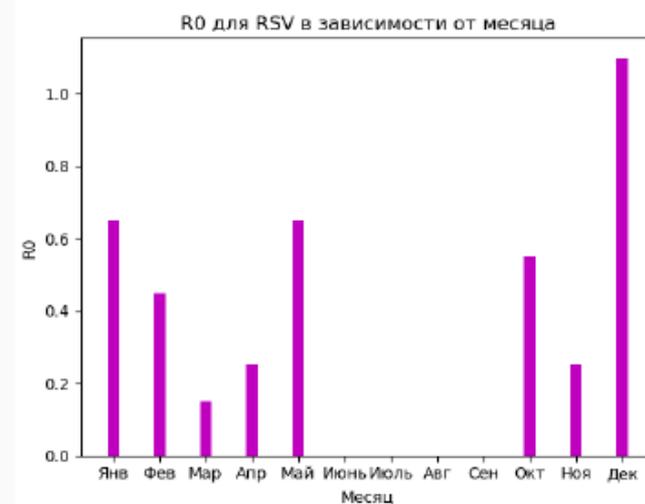
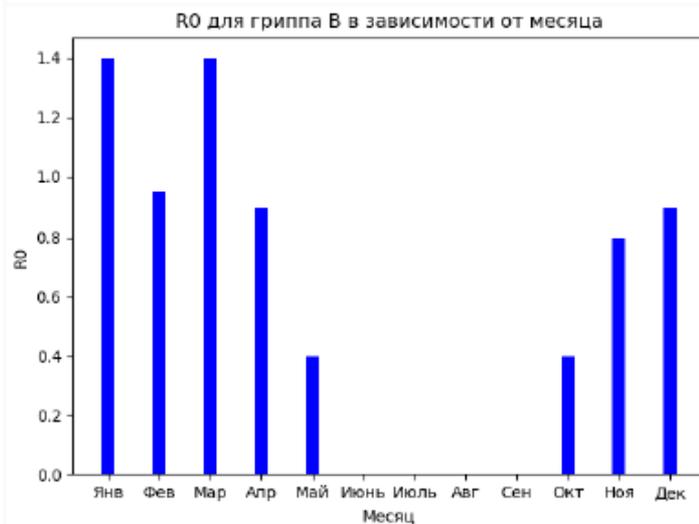
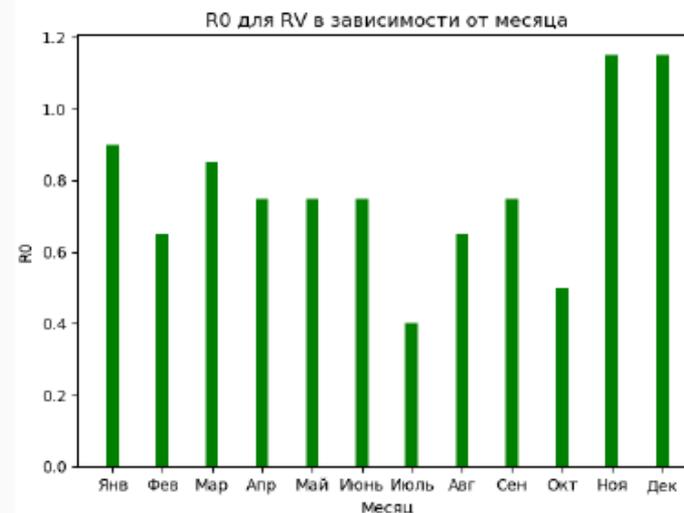
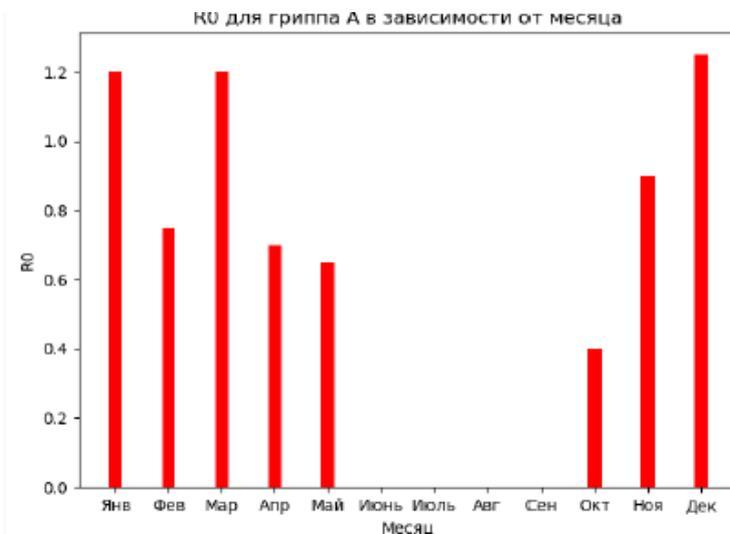
# Сопоставления с выборочными данными по ЭТИОЛОГИИ



Карпова Л.С., и др. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах.

# Оценка динамики $R_0$ – базового числа репродукции вируса

(Андерсон, Р., & Мэй, Р. (2004). Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль:



Спасибо за внимание