

КАПИТЕЛ 5 / CHAPTER 5⁵

A COMBINATORIAL MATHEMATICAL MODEL OF THE DYNAMICS OF THE INCIDENCE OF COVID-19 ON THE EXAMPLE OF THE SITUATION IN THE UKRAINE

DOI: 10.30890/2709-2313.2024-32-00-011

Вступ

Життя людини беззаперечно є найбільшою цінністю. Важливою частиною його основ являється стан здоров'я людей. Однією із загроз життю та здоров'ю людства на поточний момент є масштабні епідемії та пандемії, викликані гострими респіраторно-вірусними інфекціями (ГРВІ), до яких за ознакою локалізації шляхів потрапляння до організму та первинного зараження людини можна віднести такі небезпечні інфекції, як коронавірусна, грип та інші подібні гострі захворювання. Усвідомлення механізмів їх передачі та динаміки захворюваності є ключем до аналізу та прогнозу дієвості протиепідемічних заходів, поведінки людини в умовах пандемії, керування та стабілізації рівнів захворюваності, наукового обґрунтування заходів з мінімізації шкоди, заподіяної інфекцією. Таким чином, задача розробки науково обґрунтованих математичних моделей розповсюдження ГРВІ являється важливою та життєво актуальною, тому цій проблемі присвячена велика кількість праць ближнього і дальнього зарубіжжя [6-14]. Метою роботи є створення науково обґрунтованих математичних моделей динаміки розповсюдження ГРВІ та проведення первинних етапів аналізу та верифікації розроблених математичних інструментів.

Об'єктом дослідження є офіційна статистика (рисунок 2) захворювання на COVID-19 [2] населення України в період пандемії 2020-2021 рр.

5.1. Методика

Прогноз розвитку небезпечних інфекцій є життєво важливим, тому було

⁵Authors: Horobets Volodymyr, Sablin Oleg, Zelenko Yuliia



виявлено достатню кількість спроб адекватного опису досліджуваних процесів.

Мови про моделювання конкретних більших епідемій у математичній теорії епідемій до недавнього часу майже не було [3]. Це наочно показав організований ВООЗ (Всесвітньою організацією охорони здоров'я) у листопаді 1970 р. Міжнародний симпозіум по кількісній епідеміології. На цьому симпозіумі були представлені, по суті, всі країни, що займаються теорією епідемій: США, Англія, Франція, ФРН, Японія, Канада та ін. У доповідях радянських учених були наведені результати по моделюванню майже 100 спалахів грипу в найбільших містах СРСР (рисунок 1).

Ідею використання принципів механіки суцільних середовищ [3] пропонувалося використовувати для побудови не тільки епідемічної динаміки, але і єдиного підходу до широкого кола медико-біологічних і медико-соціальних завдань. Постараємося сформулювати в постановку такого завдання. Нехай у кожному індивідуумі популяції P протікає безперервний медико-біологічний процес, для виміру якого прийняті величини $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \dots, \dots, \varphi_n$. Їхня сукупність називається станом індивідуума. Нехай величина f достатня для детермінованого опису процесу, тобто наступний стан індивідуума визначається попереднім, а саме:

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = f_i(\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (1)$$

Ці рівняння в певній мірі можна розглядати як модель процесу в індивідуумі. Будемо називати їх також рівняннями руху частки. Автору статті здається, що вказані рівняння мають всі ознаки моделі аналізу-прогнозу, викладені в статті [4], яка автоматично настроюється на збіг з базою вихідних даних та є адаптивним алгоритмом. Вид функцій f_i може бути всіякий і залежати від конкретних завдань. Відсутність t у правих частинах системи означає однорідність часу стосовно досліджуваного процесу. Структура f_i може містити й вплив, що міняється згодом, наприклад лікування. Помітимо, що не слід змішувати незалежність функцій f_i від часу з тими випадками, коли відбувається масовий вплив на популяцію, обумовлений календарним часом, скажемо,



здійснення за графіком яких-небудь медико-біологічних заходів. Подібна ситуація буде враховуватися іншими рівняннями, а рівняння (1) зіставляється з окремим індивідуумом. Нехай кожному індивідуумові відповідає частка, що його представляє, та безупинно рухається у фазовому просторі. Тоді система дає рівняння траєкторії окремої частки, а вектор, певний правими її частинами, - стаціонарне поле швидкостей у просторі для всього потоку. Даний механістичний підхід дозволив отримати достатньо непогану збіжність на рівні тижневих флуктуацій захворюваності, але, на жаль, не встановлює загальних тенденцій розвитку епідемії в цілому.

В роботі [5] наведено основні положення системи прогнозування епідемій грипу на території СРСР.

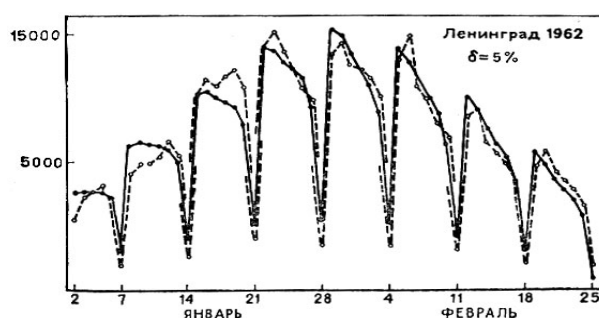


Рисунок. 1 - Моделювання розвитку епідемії грипу в СРСР.

Вона складалася (на 1971 р.) з чотирьох підсистем:

- 1) ВЦГ (Всесоюзний центр з грипу);
- 2) обчислювальний центр із використанням ЕОМ ЄС 1022, пізніше ЕОМ ЄС 1032;
- 3) автоматизована база даних із можливістю оперативного й ретроспективного епідеміологічного аналізу інформації;
- 4) комплекс програм для ЕОМ моделювання і прогнозування епідемій грипу.

Звичайно, найбільший інтерес представляла б четверта підсистема, але наслідуючи загальноприйняту в Радянському Союзі політику приховування інформації, верифікація підсистеми в статті обмежується думкою з цього приводу академіків Глушкова і Гнеденка.



В науковій праці [6] колективом авторів Інституту обчислювальної математики та математичної геофізики РАН РФ, Математичного центру Академістечка та Новосибірського державного університету (Росія) зокрема зроблено огляд сучасних уявлень та математичних систем моделювання розвитку епідемій.

Розглянемо ці моделі детальніше. У відповідності до [7] існує чотири базові моделі:

- **SIRS**: .Сприйнятливі > Інфіковані > Видужалі > Сприйнятливі. (Модель для опису динаміки захворювань с тимчасовим імунітетом).

- **SEIR**: .Сприйнятливі > ті, що контактували з інфекцією (Exposed) > інфіковані > видужалі. (Модель для опису поширення захворювань із інкубаційним періодом).

- **SIS**: .Сприйнятливі > інфіковані > сприйнятливі. (Модель для поширення захворювання, до якого не виробляється імунітет).

- **(MSEIR)**: .Наділені імунітетом від народження (Maternally derived immunity) > сприйнятливі > ті, що контактували з інфекцією (Exposed) > інфіковані > видужалі.. Модель, що враховує імунітет дітей, придбаний внутрішньоутробно.

Математичні моделі, які реалізують циклічні послідовності станів спільнот при епідеміях, складаються з 5-7 диференційних рівнянь. При необхідності, наприклад, відпрацювання керування перебігом епідемії, вони доповнюються цільовими функціями у вигляді диференціальних рівнянь або функціоналів. Нажаль, як видно з даних, наведених в роботі [6], спроба отримати точну оцінку перебігу епідемії, включно короткочасні (тобто високочастотні зміни) флуктуації, не можна вважати надто вдалимими.

З початком пандемії COVID-19 закономірно виникла ідея застосувати розроблені раніше моделі поширення ГРВІ (наприклад, грипу). Отож, внаслідок актуальності проблеми, публікуються наукові праці, пов'язані з моделюванням та прогнозуванням розвитку пандемії [17-22]. Традиційно використовуються системи нелінійних звичайних диференційних рівнянь (ЗДР) різного (три [17] і



більше, до 11 [18]) порядку доповненні функціональними залежностями змінних в рамках застосованої системи поглядів на явище або відповідної бази знань. Найбільш застосовною удається математична модель з системи 9 диференціальних рівнянь [20-22].

В роботах, присвячених проблемі пандемії COVID-19 найбільш часто вирішуються проблеми динаміки поширення інфекції, переважно в окремих державах [22-22] або відокремлених територіях. Трапляються питання стримування інфікування населення [21], моделювання перебування людей [18] в різних станах згідно моделей перебігу захворювання .

Однак зауважимо, що підвищення складності математичних моделей робить їх менш керованими та спостережними. Тому отримані прогнози впливу окремих параметрів на перебіг пандемії можуть виявитися менш адекватними із ростом складності математичної моделі.

Слід прийняти, що кожен випадок зараження породжує логічну послідовність пов'язаних з ним подій (інкубаційний період, активна фаза захворювання, одужання або загибель) з оцінюваними статистично характеристиками. Тоді, якщо певним чином нам відома функція кількості інфікованих людей від часу, наслідки цих заражень в середньому визначаються повністю детерміністичним підходом.

Запропонована в цій роботі математична модель складається з одного рівняння приросту головного показника – денної кількості знов інфікованих (рівняння, подібне ЗДР), поточне значення функції якого від часу ініціює певну послідовність логічних станів, відповідних побудованій статистично моделі, наприклад SIRS. Пропонована математична модель фактично містить єдиний основний параметр - середню вірогідність передачі інфекції. Це робить маловірогідними помилки, пов'язані з визначенням численних параметрів, їх функціональних властивостей і взаємодії в моделі.

Взагалі, намагання отримати найкращу збіжність моделі з натурними даними «в деталях» дуже часто провокує гіршу збіжність моделі в віддалених тенденціях (ефект, так би мовити, надмірного порядку апроксимації, або «спроба



знайти те, чого немає»), тому, на наш погляд, для стратегічного аналізу, по можливості, слід віддавати перевагу більш простим моделям.

На відміну від наведеного вище огляду, в цій роботі застосовано метод математичного моделювання динамічних процесів з використанням відповідних положень комбінаторного аналізу [1].

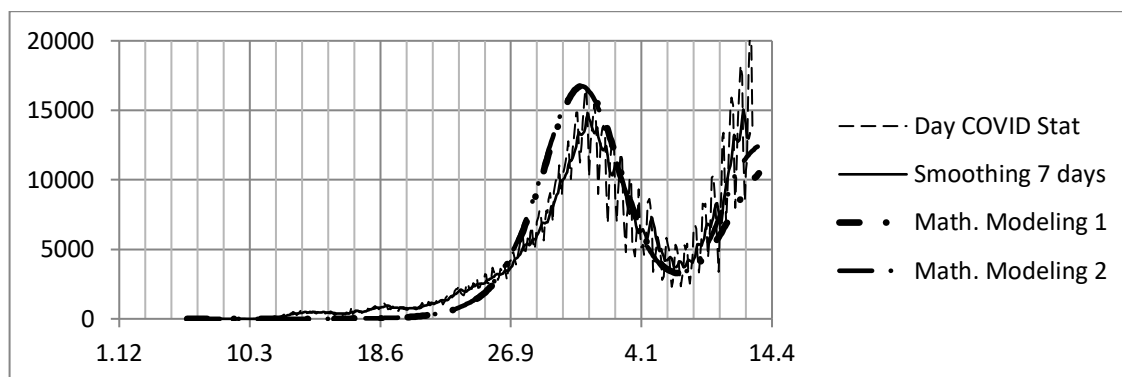


Рисунок. 2 - Офіційна статистика захворюваності на COVID-19 в Україні станом на 30.03.2021 р. та результати її математичного моделювання.

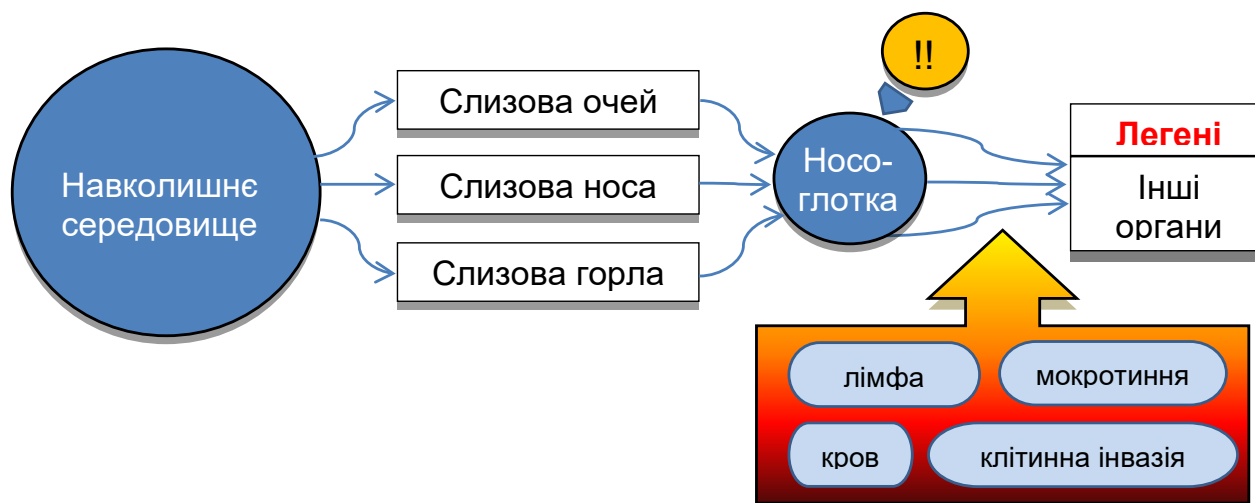


Рисунок. 3 - Передбачувані шляхи розповсюдження COVID-19 організмом людини.

Розглянемо можливі комбінації подій контакту-інфікування людей (орієнтований граф, рисунок 4). Звичайно, можлива ситуація, коли одна інфікована людина заражає велику кількість інших людей за один акт контакту (наприклад, в громадському транспорті), але з урахуванням неодноразового перекриття таких подій, та їх щоденного повторення не буде великою помилкою



віднести такі сплески до певного усередненого показника – ймовірності інфікування при контакті P_{inf} . Контакт тут розуміється в широкому сенсі як акт разового відкриття шляху передачі інфекції.

Очевидним є той факт, що з усіх можливих комбінацій актів контакту інфікованих та неінфікованих людей, єдиним варіантом інфікування є передача інфекції тільки від хворої (*sick*) до здорової (*helthy*) людини, в той час, коли комбінації *sick-sick*, *helthy-sick*, *helthy-helthy* ніяк не впливають на факт інфікування. Розгляд випадків масового зараження, або коли здорова людина виконує роль носія інфекції та тому подібних, легко враховуються підбором усередненої величини P_{inf} .

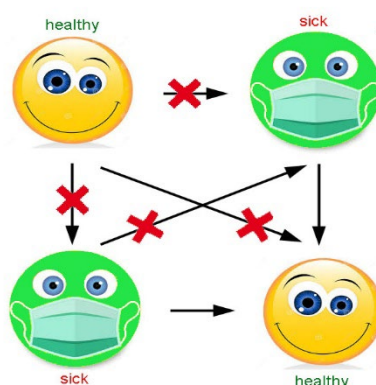


Рисунок. 4 - Варіанти напрямків акту передачі COVID інфекції.

З цього витікає вже не такий очевидний факт: загальну людську популяцію припустимо умовно розділити на дві *незалежні* частини (підгрупи): хворих (*sick*) та здорових (*helthy*).

З урахуванням вище викладеного та положень [1], основна розрахункова формула математичної моделі динаміки захворюваності на COVID-19 або подібних інфекцій пропонується як обчислення поєднань в наступному вигляді:

$$\begin{aligned}\Delta n_{inf}(t) &= N(t) \cdot [P(t) - N(t)] \cdot P_{inf} \\ N(t + \Delta t) &= N(t) + \Delta n_{inf}(t)\end{aligned}\tag{2}$$

в системі рівнянь (2): $n_{inf}(t)$ - кількість нових інфікованих за завданий відрізок часу $(t, t + \Delta t)$; N - кількість інфікованих на момент обчислення; $[P(t) - N(t)]$ - кількість здорових людей на момент обчислення t ; $P(t)$ - об'єм людської



популяції на момент часу обчислення t ; P_{inf} - ймовірність зараження.

Запропонована модель (назвемо її *PN-моделью*) складається з ОДНОГО диференційного рівняння і є достатньо простою, що спрощує розуміння принципів її функціонування та аналізу.

Додаткові співвідношення запропонованої математичної моделі мають залежний, підпорядкований характер, тому їх фізичний сенс та взаємодія в рамках даного обговорення не наводяться, але вони мають таку ж достатньо чітку мотивацію їх використання, як і рівняння (2).

5.2. Результати досліджень

Етап I («Ідеальний» однократний спалах інфекції). На прикладі ідеалізованого процесу, який за класифікацією [7] можна віднести до примітивної категорії **SI** (*sensitive-infectid*), проведемо аналіз тенденцій розповсюдження ГРВІ (COVID-19). Ознаками «ідеальності» епідемії приймемо наступні:

- кожна людина інфікується одноразово;
- після захворювання людина набуває незнищеного імунітету;
- інфікована людина продовжує розповсюджувати інфекцію достатньо тривалий проміжок часу;
- смертельні наслідки зараження складають обумовлений заздалегідь процент від кількості захворювань.

Останнє припущення не вносить великої похибки моделювання при аналізі достатньо коротких проміжків часу, тим більше, така модель є добрим прикладом для проведення подальшого практичного аналізу.

На рисунку 5 наведено результати одиничного «спалаху» інфекції з використанням моделі *PN-SI*.

Розгляд наведеної інформації, яка була отримана з використанням правдоподібних вихідних даних, дозволяє зробити такі зауваження (зауважимо,



для «ідеального» спалаху):

- 1) захворює, в кінцевому випадку, все населення (рисунок 5а);
- 2) кількість населення зменшується на величину загиблих (рисунок 5б);
- 3) денний обсяг заражень має куполоподібну форму, відрізняється стрімким злетом та спадом, що свідчить про наявність в системі позитивного зворотного зв'язку, обмежуваного тільки джерелом заражень по типу феномена горіння, а саме, «спалаху», який закінчується при вичерпанні цього джерела (рисунок 5в);
- 4) кількість загиблих складає попередньо обумовлений відсоток летальних випадків, обумовлених схильністю людей до такого перебігу захворювання;
- 5) зменшення ймовірності передачі інфекції не впливає на кінцеву кількість летальних випадків.

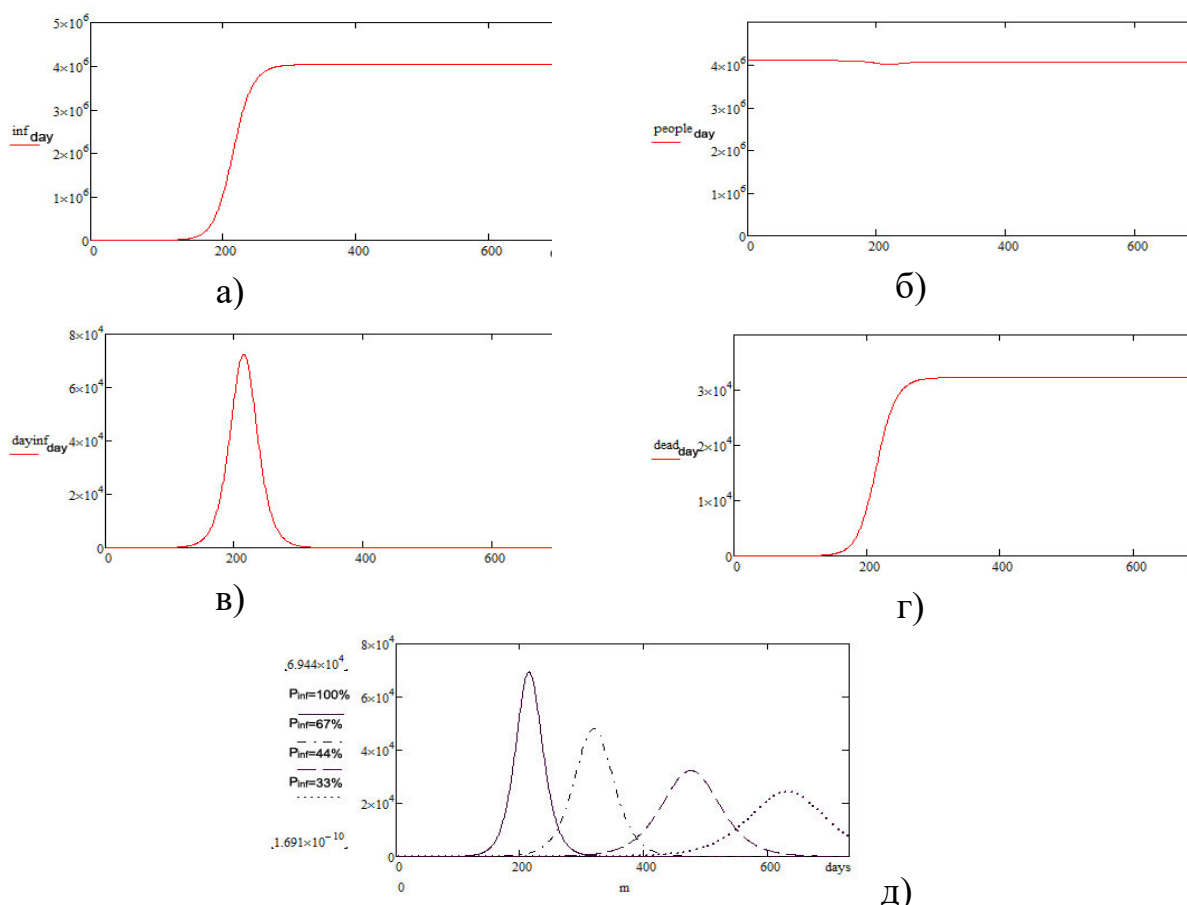


Рисунок. 5. Результати моделювання однократного «спалаху» інфекції із застосуванням *PN-SI* математичної моделі (на графіках *inf* – інфіковані; *people* – обсяг популяції; *dayinf* – денне інфікування; *dead* – померлі).

Тоді, чи взагалі є сенс носіння захисних масок? Чи варте це наших з вами



зусиль, зміни звичок та стилю життя, коли підсумкова кількість померлих залишається однаковою, запрограмованою генетичною схильністю? Безперечно, сенс є! Якщо ми подивимось на рисунок 5д, ми зрозуміємо, що разом зі зменшенням величини P_{inf} зменшується також і максимальна величина денного обсягу інфікувань (при цьому відношення дисперсії процесу до його максимального значення залишається постійним в межах похибки). Це дозволяє уникнути колапсу системи охорони здоров'я, як це і казали представники вітчизняного МОЗ.

Тепер, перейдемо до наступного етапу досліджень.

Етап II (Рециркуляція (відновлення) інфекції). На прикладі використання удосконаленої моделі, яка за класифікацією [7] може бути віднесена до категорії **SIRS** або **SEIR**, продовжимо теоретичний аналіз тенденцій розповсюдження ГРВІ.

З цією метою, базова модель (2) доповнюється логікою, яка визначає перехід, виключення, або додавання груп осіб з однієї підгрупи до іншої і навпаки.

Основні параметри удосконаленої моделі *PN-SIRS* наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Керуючі параметри моделі *PN-SIRS*

№ з/п	Назва параметру	Позначення
1	2	3
1.	Ймовірність зараження	P_{inf}
2.	Тривалість активної фази зараження.	T_{inf}
3.	Тривалість імунізації	T_{rec}
4.	Відсоток повторного інфікування, %.	N_r
5.	Відсоток важкого перебігу захворювання від кількості інфікованих	N_h
6.	Відсоток летальних випадків від кількості інфікованих.	N_d
7.	Початковий об'єм популяції населення.	N_0

Вибір поведінкової моделі інфекції виду **SIRS** обумовлений наявністю відкритих даних щодо неодноразового повторного інфікування людей, які вже



перехворіли на COVID-19, тобто наявний ефект поступового зникнення імунітету до нього (рециркуляція інфекції, або схильність коронавірусу до суттєвих мутацій та відновлення хвороботворності). Справедливості раді треба відзначити, щолюбий сценарій перебігу епідемії легко вкладається в запропоновану в роботі модель шляхом додання відповідної логіки яка визначає перехід, виключення, або додавання осіб з однієї підгрупи P до N і навпаки.

Нижче, на рисунку 6 наведено результати моделювання захворюваності на з використанням моделі. $PN-SIRS$.

Однією з особливостей розробленої моделі є те, що інтенсивність заражень вірусом певної мутації за рахунок рециркуляції інфекції має поступово знижуватися (Рисунок 6а та лінія math modeling 1, рисунок 1) та це, мабуть, якась фундаментальна властивість розробленої моделі.

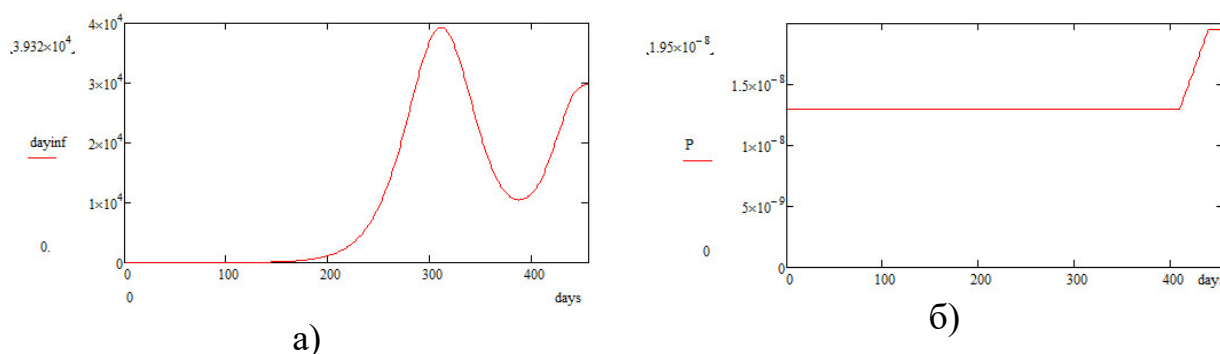


Рисунок. 6. Результати моделювання перебігу інфекції із застосуванням $PN-SIRS$ математичної моделі (на графіках P – ймовірність інфікування; $hardinf$ – кількість хворих середньої або великої важкості денного інфікування).

Тому це прийшлося врахувати введенням з початку 2021 року «англійської мутації» коронавірусу (Рисунок 6б та лінія math modeling 2, рисунок 2), на 50% заразнішої, ніж попередня для кращого збігу зі згладженою статистикою захворюваності (лінія Smoothing 7 days, рисунок 2).

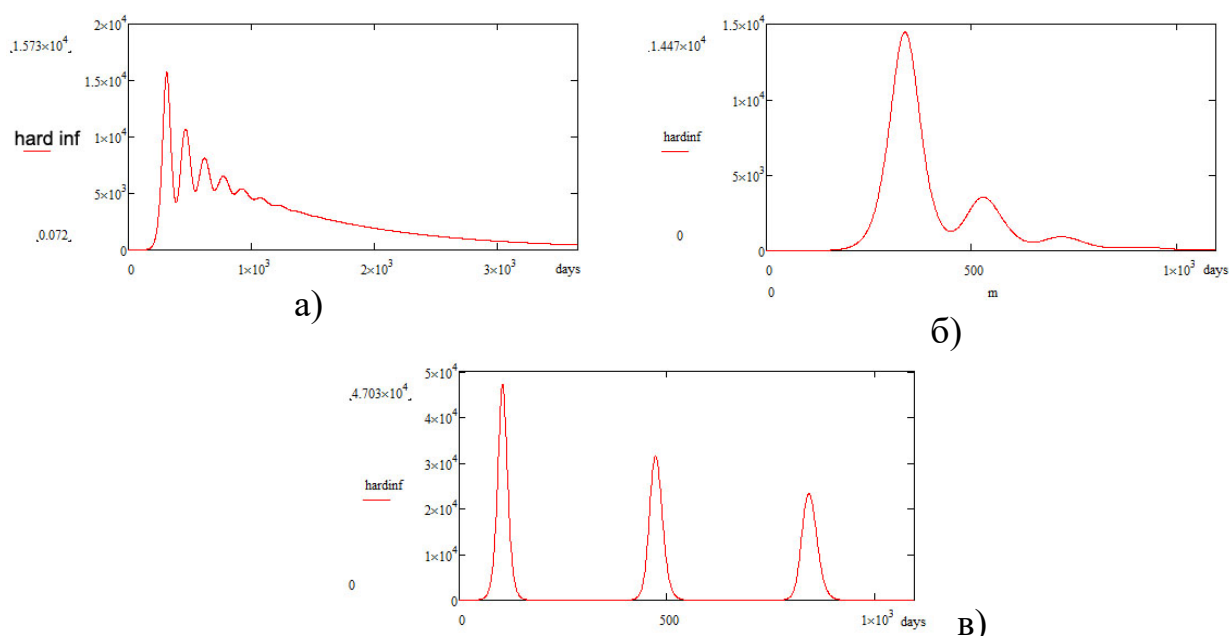


Рисунок. 7. Результати моделювання перебігу інфекції із застосуванням *PN-SIRS* математичної моделі (на графіках *P* – ймовірність інфікування; *hardinf* – кількість хворих середньої або великої важкості денного інфікування).

Подальша перспектива характеру динаміки захворювань може полягати в настанні динамічної рівноваги інтенсивності захворювань та одужань (Рисунок 7а), швидкого затухання пандемії (Рисунок 7б), або продовження циклічних епідемій (Рисунок 7в) в залежності від співвідношень параметрів моделі (таблиця 2).

Розглянемо тепер взяті з відкритих повідомлень в пресі найбільш ймовірні шляхи виникнення важких легеневих ускладнень COVID-19, а саме, важка інфекційна дихальна недостатність. Як видно з рисунку 3, єдине місце, в якому практично можливо знешкодити вірусу, є носоглотка в період попереднього розмноження (інкубації) вірусу, де його можна спробувати дезінфікувати.

Однак становище ускладнюється тим, що носоглотка – це теж слизова оболонка і вибір дезінфікуючих засобів вкрай обмежений, враховуючи необхідність уникнення пошкодження (опіку, некрозу) її та прилеглих тканин. Тому вважаємо, що є сенс спробувати сприйнятливий та нешкідливий засіб пригніблення вірусу, запропонований [15,16] в YouTube каналі «Зменшимо



сприйнятливості до COVID та грипу».

5.3. Практична значимість.

В роботі розроблені математичні моделі розвитку захворюваності на COVID-19 або інші подібні захворювання, які з урахуванням зменшення параметрів, що визначають властивості та поведінку об'єкту дослідження, більш керовані в плані оцінки заходів з полегшення перебігу захворювань. Мінімальна розмірність системи диференціальних рівнянь, яка описує перебіг епідемії, дозволяє більш змістовно оцінювати їх вплив на динаміку захворюваності. Вказана модель може відтворювати різні сценарії розвитку захворювання. Практична значимість дослідження полягає в тому, що дослідження дозволяють перевіряти ефективність різних методів обмеження захворювань на ГРВІ (COVID-19, або подібних) досліджувати перспективи розповсюдження захворювання.

Висновки

Запропоновано математичну модель динаміки захворювань на COVID-19 та інших подібних інфекцій. Проведені дослідження свідчать:

- а) запропонована PN-модель придатна для відпрацювання методів стримування розповсюдження інфекції COVID-19;
- б) знешкодження COVID-19 є найбільш перспективним на етапі інкубації в області носоглотки шляхом застосування м'яких дезінфекторів.

На даний момент проводяться дослідження впливу на динаміку та перспективи розповсюдження COVID-19 та інших ГРВЗ загальнозживаних заходів з його стримування (самоізоляція, карантин громадського транспорту, імунізація та інше.)