

РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПОШИРЕННЯ ЕПІДЕМІЇ COVID-19 В УКРАЇНІ



Ігор Бровченко
доктор фіз.-мат. наук,
заступник директора
Інституту проблем
математичних машин і систем
НАН України,
м. Київ

У зв'язку зі спалахом гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, стрімким зростанням у світі та в Україні кількості захворювань та летальних випадків, пов'язаних із зазначеною хворобою, враховуючи розпорядження Кабінету Міністрів України від 03.02.2020 № 93-р «Про заходи щодо запобігання занесенню і поширенню на території України гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом 2019-nCoV», та з метою прогнозування наслідків пандемії та своєчасного вжиття заходів розпорядженням Президії НАН України від 3 квітня 2020 р. № 198 було створено робочу групу з математичного моделювання проблем, пов'язаних з епідемією коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні.

До складу групи увійшли провідні фахівці та установи з Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України та Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

А саме, від НАН України: **Ігор Бровченко**, заступник директора з наукової роботи Інституту проблем математичних машин і систем НАН України, доктор фіз.-мат. наук (голова); **Роман Беженар**, старший дослідник Інституту проблем математичних машин і систем НАН України, канд. фіз.-мат. наук (секретар); **Марк Железняк**, завідувач відділу Інституту проблем математичних машин і систем НАН України, доктор фіз.-мат. наук; **Марія Скрипниченко**, керівник відділу ДУ «Інститут економіки та прогнозування НАН України», доктор економ. наук, член-кореспондент НАН України; **Олександр Хімич**, завідувач відділу Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, доктор фіз.-мат. наук, член-кореспондент НАН України; **Андрій Пилипенко**, пров. наук. співроб. Інституту математики НАН України, доктор фіз.-мат. наук; **Іван Ясковець**, пров. наук. співроб. Інституту фізики НАН України, доктор фіз.-мат. наук; **Анатолій Жохін**, ст. наук. співроб. Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України, канд. фіз.-мат. наук.

Від КНУ імені Тараса Шевченка: **Олександр Кукуш**, професор, доктор фіз.-мат. наук; **Ростислав Майборода**, професор, доктор фіз.-мат. наук.

Від Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського» НАМН України: **Тетяна Сергеева**, заступник директора, доктор мед. наук; **Наталія Винник**, учений секретар, канд. мед. наук; **Ігор Маричев**, завідувач лабораторії, канд. мед. наук.

Базовою установою робочої групи є Інститут проблем математичних машин і систем (ІПММС) НАН України.

Використовуючи світовий досвід, аналіз відкритих даних та консультуючись з фахівцями щодо базових медичних параметрів, членами робочої групи розроблено власну математичну модель, яка належить до класу детермінованих SEIR-моделей¹. Розроблена модель дає змогу враховувати наявність безсимптомних хворих, має три рівні складності перебігу хвороби для хворих із симптомами і дозволяє обчислювати кількість пацієнтів, які перебувають на госпіталізації.

¹Полігамні моделі в епідеміології, які слугують базовими математичними моделями і надають можливість зрозуміти складну динаміку та основні особливості цих систем. У найпростішому випадку населення поділяють на дві групи: сприйнятливих до захворювання осіб (позначають як S — від англ. *susceptible*) та осіб, інфікованих патогеном (позначають як I — від англ. *infected*). У подальшому використанні цих моделей також описується кількість осіб, які одужали (позначають як R — від англ. *recovered*), кількість контактних, тобто осіб, що знаходяться в інкубаційному періоді (E — від англ. *exposed*), та інші компартменти.

ВСТУП

Метою розробки математичної моделі є обчислення короткострокових прогнозів щодо кількості захворювань, моніторинг ситуації в країні, оцінка та планування контр-заходів щодо запобігання поширенню захворювання.

На основі найпростішої двопараметричної SIR-моделі було отримано базові оцінки для коефіцієнта репродукції та періоду інфекційності. Поступовим ускладненням моделі було введено можливість враховувати інкубаційний період, карантинні заходи, наявність безсимптомних хворих, різні рівні складності протікання хвороби, навантаження на лікарні та смертність.

Параметри чисельної моделі було калібровано на декількох країнах та застосовано для обчислення прогнозу для України.

МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ

SIR модель

SIR клас математичних моделей є системою балансових звичайних диференціальних рівнянь, що описують динаміку кількості населення, що поділено на три групи: здорові (S), інфіковані (I) та ті, що одужали (R).



Головними припущеннями є

1. Швидкість збільшення кількості інфікованих пропорційна кількості інфікованих
2. Хворі люди одужують через певний середній проміжок часу.
3. Люди, що одужали, не можуть захворіти повторно

Рівняння:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I \quad \frac{dI}{dt} = \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{I}{T_{inf}} \quad \frac{dR}{dt} = \frac{I}{T_{inf}} \quad (1)$$

Тут S — здорові, I — інфіковані, R — ті, що одужали або померли, N — загальна кількість населення.

SIR-модель має всього два параметра:

R_0 — коефіцієнт репродукції, середня кількість заражень, що спричиняє одна хвора людина; T_{inf} — активний період, в цей час хворий заразний.

За оцінками Оксфордської моделі для Covid-19, $R_0 \approx 2.25$, $T_{inf} = 4.5$. При цьому T_{inf} — це характеристика саме вірусу та організму людини, тобто параметр на який не можна вплинути. А R_0 — параметр, який залежить від поведінки людей, тобто на нього можна впливати.

З рівнянь можна одразу отримати, що в початковий момент часу, коли $I+R < S$, кількість інфікованих зростає за експоненціальним законом:

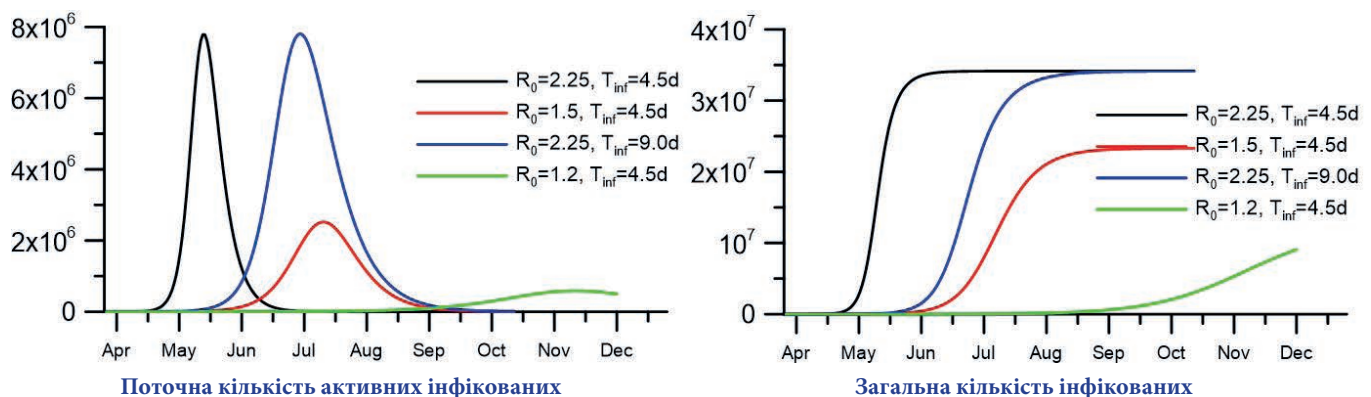
$$I(t) = I_0 \exp((R_0 - 1)/T_{inf} \cdot t), \text{ де } I_0 = I(0) \text{ — початкова умова.} \quad (2)$$

Також, з умови рівності нулю dI/dt можна знайти загальну кількість інфікованих, коли поточна кількість активних інфікованих перестає зростати, тобто досягає максимуму:

$$S(I_{max}) = N / R_0. \quad (3)$$

Це означає, що пік кількості активних інфікованих настає, коли заразиться $N(R_0 - 1)/R_0$ людей. При $R_0 = 1.5$ пік настане коли перехворіє третина населення, а при $R_0 = 3$ — дві третини.

Оцінимо чутливість результатів розрахунків на значення параметрів. За дату початку візьмемо дату настання 100-ї зареєстрованої хвороби в Україні, 25-те березня. І проведемо розрахунки з чотирма наборами параметрів. Чорною кривою позначені розрахунки з параметрами, що оцінені оксфордською моделлю.



Висновок до SIR моделі.

1. Зменшення R_0 приводить до значного зменшення максимальної кількості хворих, але збільшує тривалість епідемії
2. Збільшення тривалості хвороби збільшує тривалість епідемії, але не змінює кількість хворих
3. Зменшенням R_0 і вибором часу для його зменшення можна досягти оптимальної кількості тривалості епідемії та піку захворюваності.

SEIR моделі

Моделі класу SEIR відрізняються додатковим компартментом E — це хворі в інкубаційному періоді, коли вони ще не є заразними. За різними оцінками, середній інкубаційний період для COVID-19 змінюється від 1-го до 5 днів.

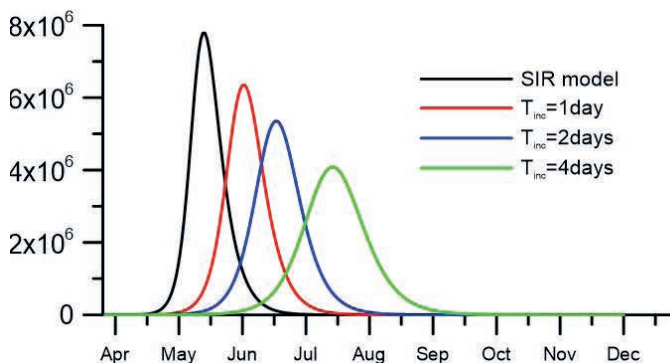


Рівняння:

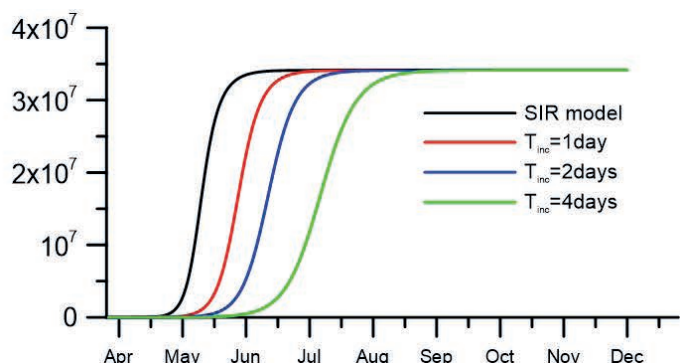
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I \quad \frac{dE}{dt} = \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{E}{T_{inc}} \quad \frac{dI}{dt} = \frac{E}{T_{inc}} - \frac{I}{T_{inf}} \quad \frac{dR}{dt} = \frac{I}{T_{inf}} \quad (4)$$

З'явився один додатковий параметр T_{inc} — латентний, або інкубаційний період.

Порівнюємо його тепер з результатами SIR моделі.



Поточна кількість активних інфікованих



Загальна кількість інфікованих

Висновок до SEIR моделі.

Інкубаційний період зменшує пікову кількість активних хворих та пропорційно збільшує тривалість епідемії. При цьому загальна кількість перехворівших не змінюється.

Ефект самоізоляції здорових

Якщо деяка частина населення повністю ізолюється, то це приведе до зменшення загальної кількості населення, що бере участь у контактах і поширенні епідемії. Наслідком цього є пропорційне зменшення пікової кількості активних хворих і загальної кількості перехворівших.

Ізоляція (самоізоляція) частини захворівших

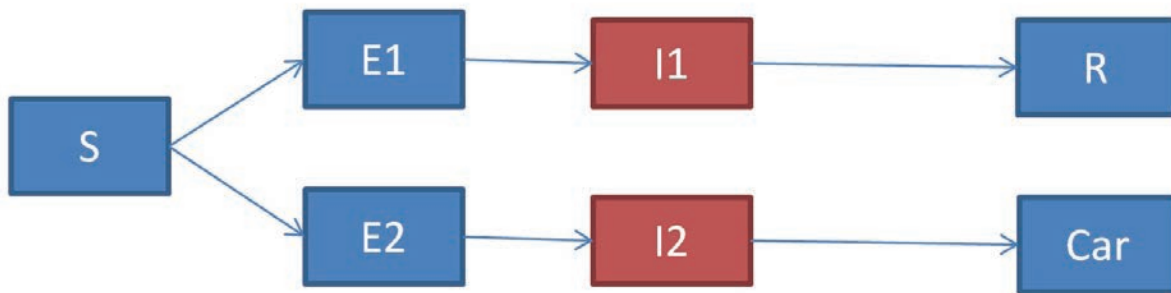
Частина інфікованих хворіє безсимптомно, тому для них, нічого не змінюється. Але деяка частина при появі симптомів самоізолюється, або потрапляє в лікарню. Для врахування цього введемо паралельну гілку пацієнтів, що потрапляють на карантин протягом періоду T_{car} після появи симптомів.

Маємо таку систему рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I \\ \frac{dE_1}{dt} &= p_{asym} \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{E_1}{T_{inc}} \\ \frac{dE_2}{dt} &= (1 - p_{asym}) \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{E_2}{T_{inc}} \\ \frac{dI_1}{dt} &= \frac{E_1}{T_{inc}} - \frac{I_1}{T_{inf}} \\ \frac{dI_2}{dt} &= \frac{E_2}{T_{inc}} - \frac{I_2}{T_{car}} \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{I_1}{T_{inf}} \\ \frac{dCar}{dt} &= \frac{I_2}{T_{car}} \end{aligned} \quad (5)$$

Тут з'явилися 2 нові параметри: T_{car} — час до ізоляції після настання симптомів, p_{asym} — частина безсимптомних хворих.

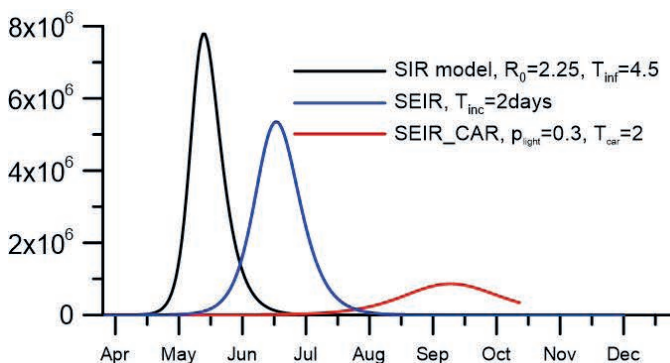
При цьому маємо таку структуру компартментів:



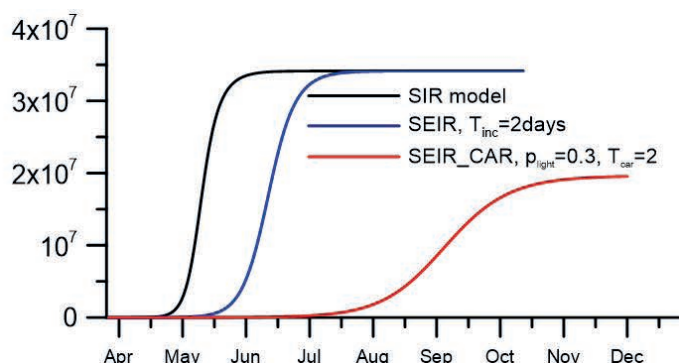
Тут гілка 1 – безсимптомні хворі, гілка 2 – ті, що після появи симптомів потрапляють на карантин. Червоним позначені заразні компартменти. Різниця між двома гілками в тому, що період потрапляння на карантин (ізоляцію) є меншим від періоду, коли хворий заразний T_{inf} .

Необхідно зазначити, що p_{asym} – це фракція саме безсимптомних хворих, а не тих хто не звернувся по допомогу і не попав в офіційну статистику. Є великий відсоток тих, хто має симптоми і лікується самостійно.

Проілюструємо приклад, коли є 30 % хворих і безсимптомних, а решта протягом 2-х днів ізолюється і перестає заражати інших.



Поточна кількість активних інфікованих



Загальна кількість інфікованих

Висновок:

Ізоляція частини хворих приводить до значного зменшення кількості активних хворих і загальної кількості перехворівших.

Карантинні заходи

З точки зору математичного моделювання, карантинні заходи впливають двома різними шляхами:

1. Зменшення кількості населення N . За рахунок локалізації спалахів та самоізоляції частини населення зменшується загальна кількість населення, що бере участь у контактах і зараженнях

2. Зменшення R_0 . Заборона масових заходів, закриття транспорту і шкіл, носіння масок, дезинфекція та особиста гігієна приводить до зменшення кількості «успішних» контактів для кожної ураженої людини.

Запровадження карантинних заходів має відтермінований ефект від часу їх запровадження за рахунок інерційності, необхідного часу на впровадження і для засвоєння нових звичок поведінки, та через те що кожен має своє особисте коло спілкування (сім'я та близькі родичі), тобто контакти, яких не можна уникнути. А також за рахунок запізнення офіційної статистики через те, що тестування проводиться після настання симптомів, плюс час на самолікування, звернення про допомогу тестування та очікування результатів тестування. Тому затримка ефекту карантинних заходів може бути 2–3 тижні. На початковій стадії розвитку епідемії можна оцінити ефективний R_{0eff} за часом подвоєння кількості інфікованих. З формули (1) слідує, що якщо за час Δt кількість хворих збільшується вдвічі, то має місце співвідношення:

$$\frac{R_{0eff} - 1}{T_{inf}} \Delta t = \ln 2 \quad (6)$$

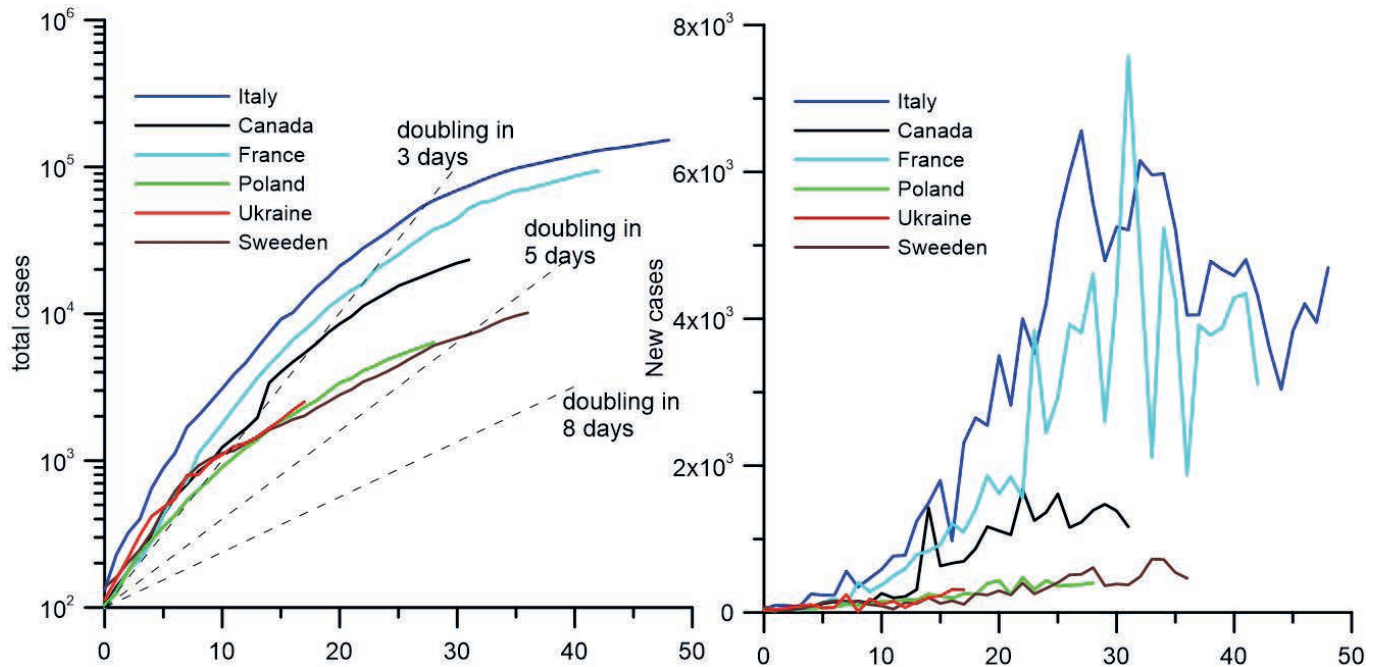
Звідси

$$R_{0eff} = 1 + \frac{T_{inf} \ln 2}{\Delta t} \quad (7)$$

Якщо маємо період спадання, то тоді таким же чином використовуючи період зменшення вдвічі, отримаємо оцінку для R_{0eff} :

$$R_{0eff} = 1 + \frac{T_{inf} \ln 0.5}{\Delta t} \quad (8)$$

Порівняння динаміки розвитку інфекції різних країн



Виходячи з графіку трендів, можна обережно припустити, що Україна на поточний момент рухається приблизно по траєкторії, подібній до Швеції та Польщі. Період подвоєння (нахил кривої) зараз приблизно дорівнює 8–10 днів, та має тенденцію до збільшення. Застосувавши співвідношення (7), можна оцінити поточне значення R_{0eff} . Для системи рівнянь (5) R_{0eff} обчислюється за параметрами моделі таким чином:

$$R_{0eff} = R_0 \left(p_{asym} + (1 - p_{asym}) \frac{T_{car}}{T_{inf}} \right) \quad (9)$$

З цього співвідношення можна знайти параметр моделі для забезпечення ефективного коефіцієнта репродукції в розрахунках. Методи обчислення ефективного коефіцієнта репродукції наведено детально в роботах [6, 12, 15].

Нижче наведений розрахунок для таких параметрів.

$R_0 = 1.65$ Оцінка поточного R_0 , при $R_{0eff} = 1.25$ (за періодом подвоєння 10 днів)

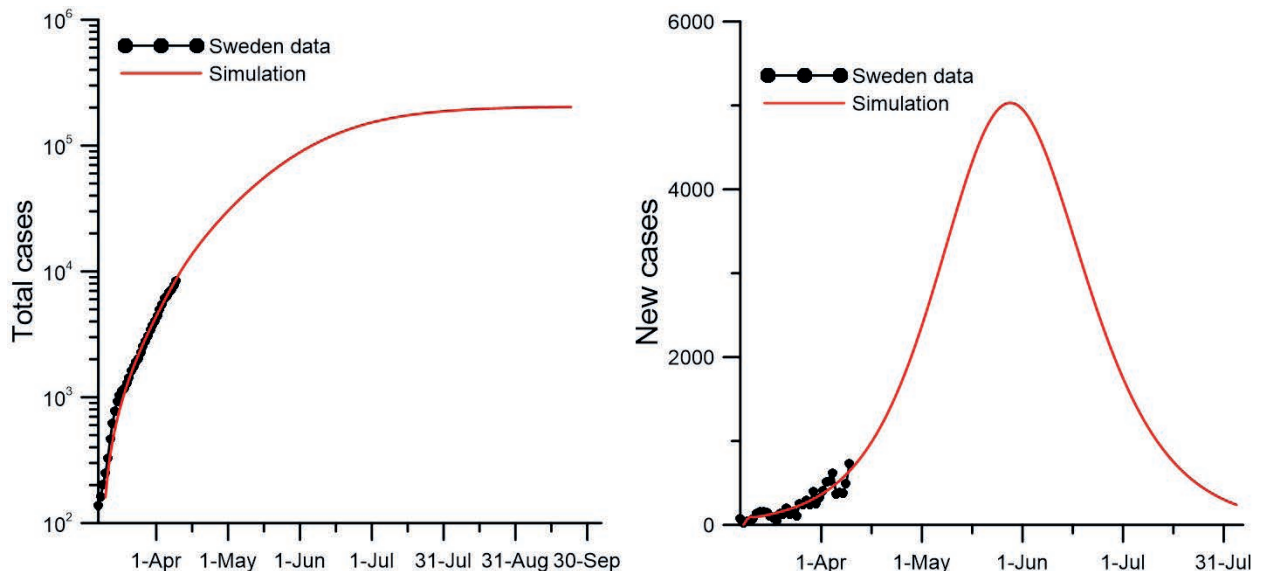
$p_{asym} = 0.3$ — відсоток безсимптомних (рухо дані за клінічними дослідженнями за хворими)

T_{inf} — середній період заразності і одужання (за різними джерелами 2-5 днів)

$T_{car} = 1.0$ — час переходу на ізоляцію для симптомних

$T_{car} = 1.0$ - латентний період (американська модель)

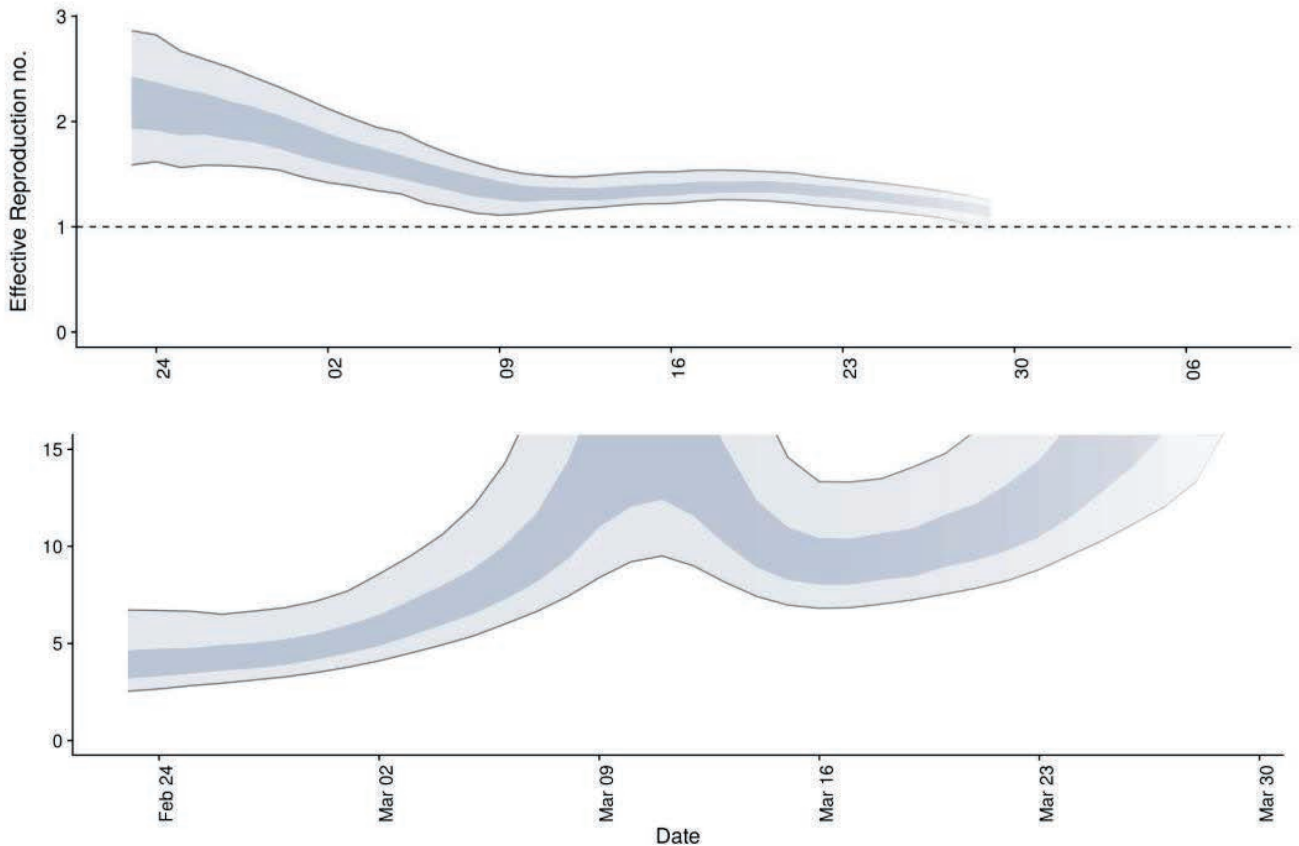
Оцінки параметрів моделей досліджувалися в роботах [1, 3, 4, 5, 10, 11].



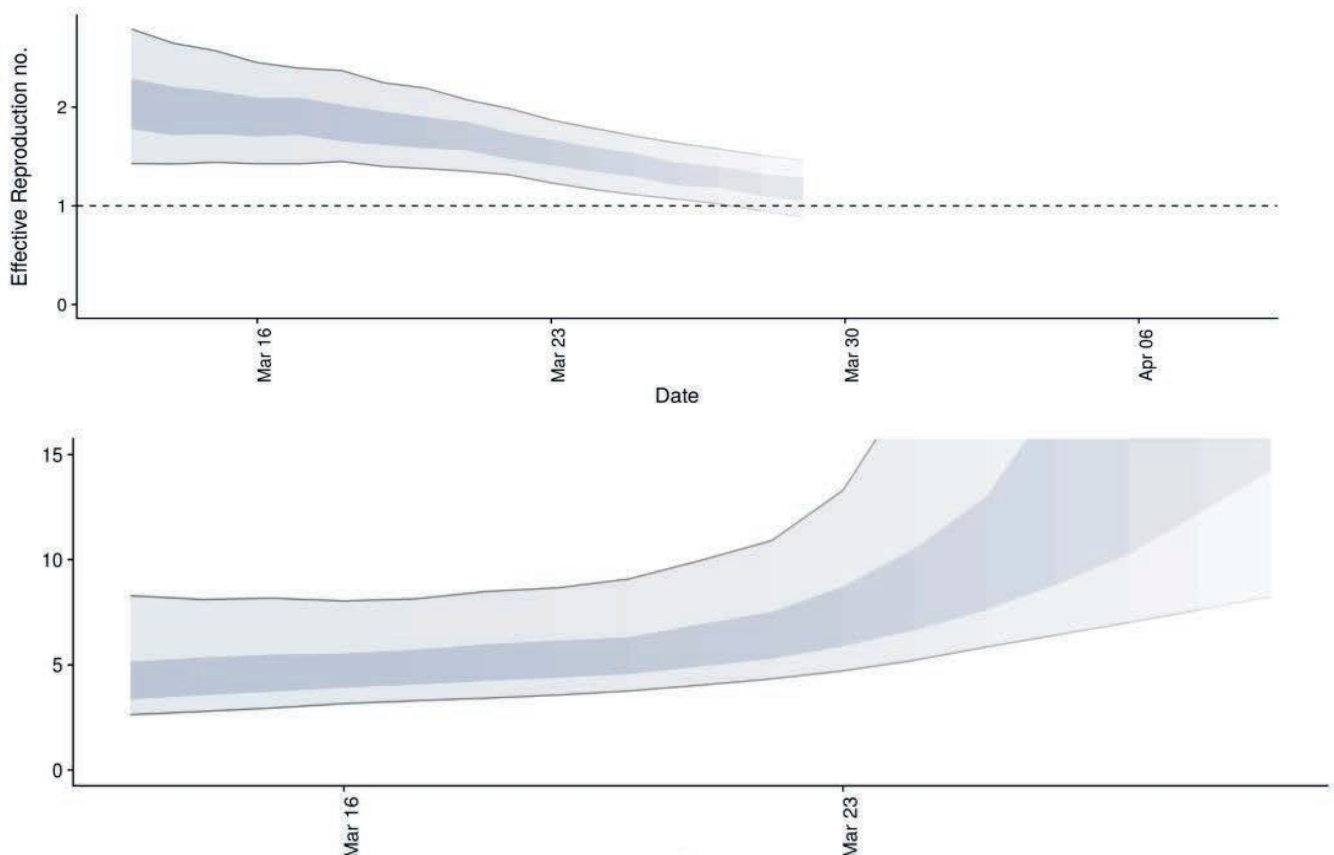
Дата настання 100-ї інфекції для Швеції – **7 березня**, а для України – **25 березня**. Виходячи з результатів моделювання, маємо всього 300 тисяч перехворілих та пікові значення нових хворих близько 5000 в день (для того випадку, якщо кількість контактів залишиться незмінною).

Оцінка параметрів

Центр математичного моделювання інфекційних хвороб при London School of Hygiene and Tropical Medicine провів оцінку для епідеміологічних параметрів для багатьох країн світу, в тому числі для України та Швеції. (<https://epiforecasts.io/covid/reports.html#Europe>). Зокрема, оцінювалися базові для нашої моделі параметри: ефективний репродуктивний коефіцієнт R_{eff} та період подвоєння:



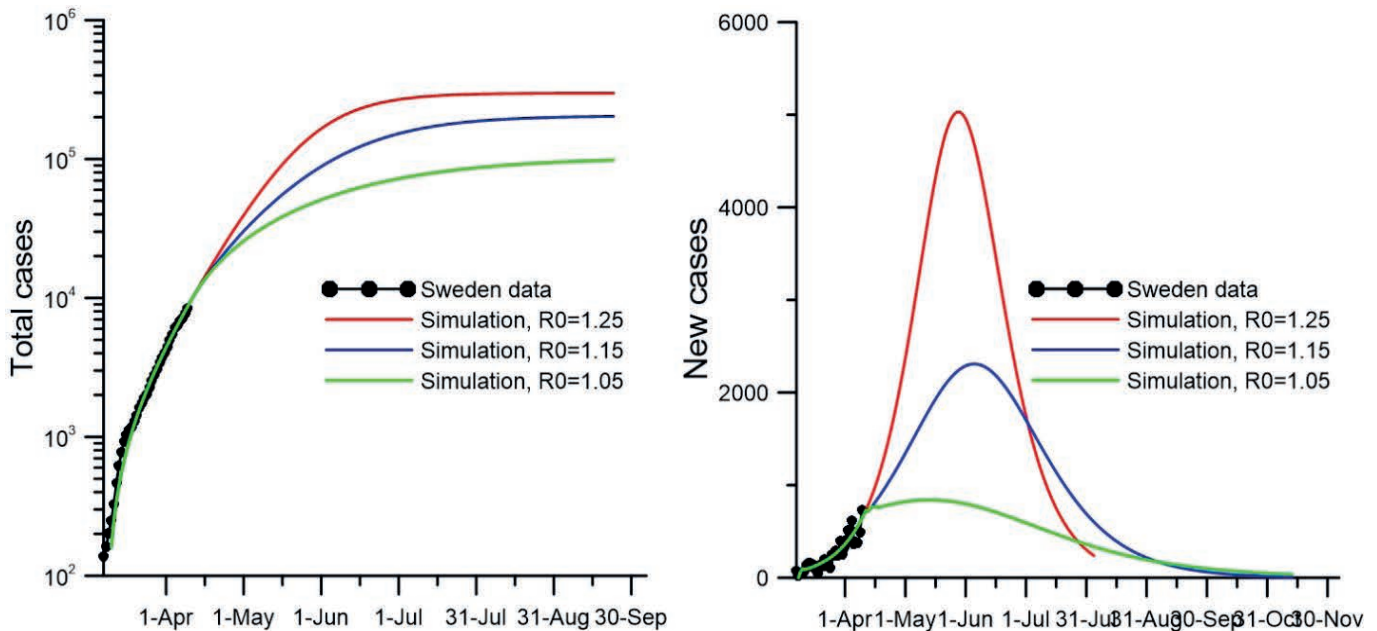
Ефективний репродуктивний коефіцієнт та період подвоєння для Швеції



Ефективний репродуктивний коефіцієнт та період подвоєння для України

Враховуючи приблизно 10-ти денне запізнення між статистикою та фактичною динамікою, бачимо що отримані оцінки для R_{eff} та періоду подвоєння є адекватними. Прогнозований період подвоєння має тенденцію збільшитися до 15 днів протягом наступного тижня. За формулою (6) періоду подвоєння 15 відповідає $R_{eff} = 1.15$.

На наступному графіку показано 3 варіанти розвитку подій: 1) Зберігається поточна кількість контактів $R_{eff} = 1.25$ (червона крива); 2) з 10 квітня згідно прогнозу буде період подвоєння 15 днів і $R_{eff} = 1.15$ (синя лінія); 3) – ще через тиждень репродуктивний коефіцієнт стане $R_{eff} = 1.05$ (зелена лінія)



Сценарії розвитку подій в Швеції (червоний – песимістичний, синій – реалістичний, зелений оптимістичний сценарії)

Госпіталізація та смертність

Ту частину хворих, що попадають на ізоляцію через виявлені симптоми можна розділити на три групи:

Mild – легкі, що одужують самостійно не потребуючі госпіталізації;

Severe – важкі хворі, що потребують госпіталізації та врешті одужують;

Fatal – хворі що попадають в лікарні, та врешті помирають.

Введення нових компартментів не впливає на динаміку кількості інфікованих. Вони вводять для аналізу кількості хворих з різними сценаріями протікання хвороби та для врахування часової затримки на госпіталізацію, одужання та смерть.

Рівняння моделі SEIR_U

Модифікована структура виглядатиме так:



Запишемо розширену систему рівнянь (10), де нові змінні такі:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I$$

$$\frac{dE_1}{dt} = p_{asym} \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{E_1}{T_{inc}}$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (1 - p_{asym}) \frac{R_0}{T_{inf}} \frac{1}{N} S \cdot I - \frac{E_2}{T_{inc}}$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \frac{E_1}{T_{inc}} - \frac{I_1}{T_{inf}}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{E_2}{T_{inc}} - \frac{I_2}{T_{car}}$$

$$\frac{dMild}{dt} = \frac{p_{mild}}{p_{mild} + p_{severe} + p_{fatal}} \frac{I_2}{T_{car}} - \frac{Mild}{T_{recovery_mild}}$$

$$\frac{dSevere}{dt} = \frac{p_{severe}}{p_{mild} + p_{severe} + p_{fatal}} \frac{I_2}{T_{car}} - \frac{Severe}{T_{hospital_lag}}$$

$$\frac{dFatal}{dt} = \frac{p_{fatal}}{p_{mild} + p_{severe} + p_{fatal}} \frac{I_2}{T_{car}} - \frac{Fatal}{T_{hospital_lag}}$$

$$\frac{dHosp_Severe}{dt} = \frac{Fatal}{T_{hospital_lag}} - \frac{Hosp_Severe}{T_{recovery_severe}}$$

$$\frac{dHosp_Fatal}{dt} = \frac{Fatal}{T_{hospital_lag}} - \frac{Hosp_Fatal}{T_{death}}$$

$$\frac{dR_1}{dt} = \frac{I_1}{T_{inf}}$$

$$\frac{dR_1}{dt} = \frac{Mild}{T_{recovery_mild}}$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \frac{Hosp_Severe}{T_{recovery_severe}}$$

$$\frac{dDeath}{dt} = \frac{Hosp_Fatal}{T_{death}}$$

p_{mild} , p_{severe} , p_{fatal} — пропорції легких, важких та критичних хворих. Причому $p_{mild} + p_{severe} + p_{fatal} + p_{asym} = 1$

Mild — компартмент легких симптомних хворих, що одужують без госпіталізації

Severe — компартмент важких симптомних хворих, що попадуть в лікарню, та, зрештою одужають

Fatal — компартмент критичних симптомних хворих, що потраплять в лікарню, та, зрештою помруть

Hosp_Severe — компартмент важких симптомних хворих, що знаходяться в лікарні

R_1 — компартмент одужавших після безсимптомного протікання хвороби.

R_2 — компартмент одужавших після легкого симптомного протікання хвороби.

R_2 — компартмент одужавших після важкого протікання хвороби і після госпіталізації.

Death — компартмент померлих

$T_{recovery_mild}$ — середній період одужання легкого симптомного хворого

$T_{recovery_severe}$ — середній період одужання важкого симптомного хворого в лікарні

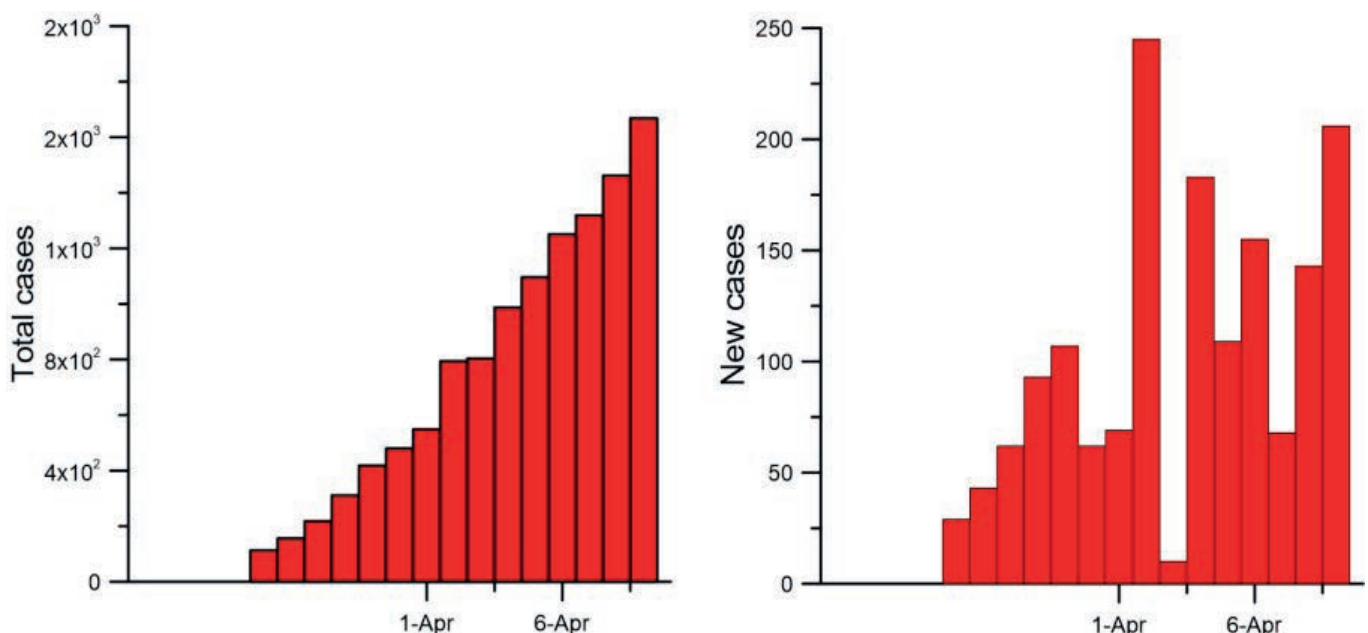
$T_{hospital_lag}$ — середній час перебування в лікарні

T_{death} — середній період до настання смерті в лікарні

Історія хвороби та пропорції симптомних хворих, що перебувають на ізоляції не впливають на поширення епідемії серед здорових людей (за умови ефективної ізоляції, звісно). Ці параметри здають зсув у часі для одужання, смерті та навантаження на лікарні.

СЦЕНАРІЇ ДЛЯ УКРАЇНИ

Після фіксації 100-го інфікованого хворого, яке відбулося 25 березня пройшло близько двох тижнів. Це закороткий період для надійних висновків. Тим більше, що статистика по Україні досить неоднорідна в часі (див. графік).

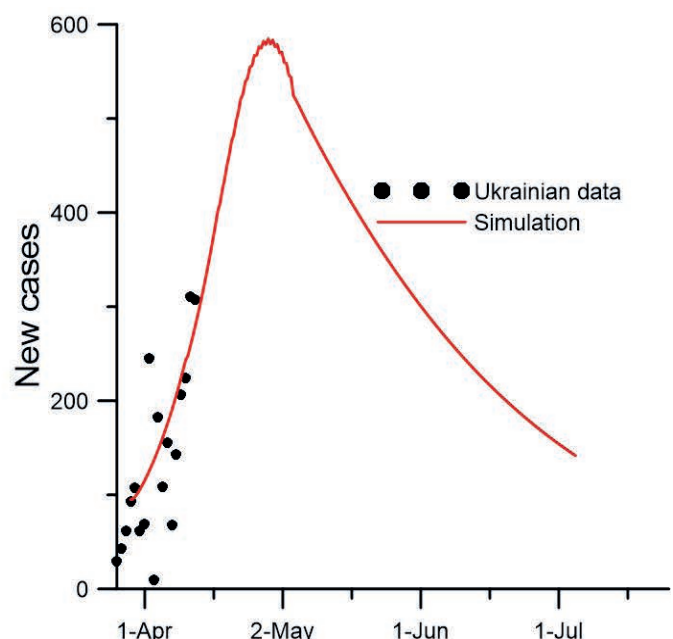
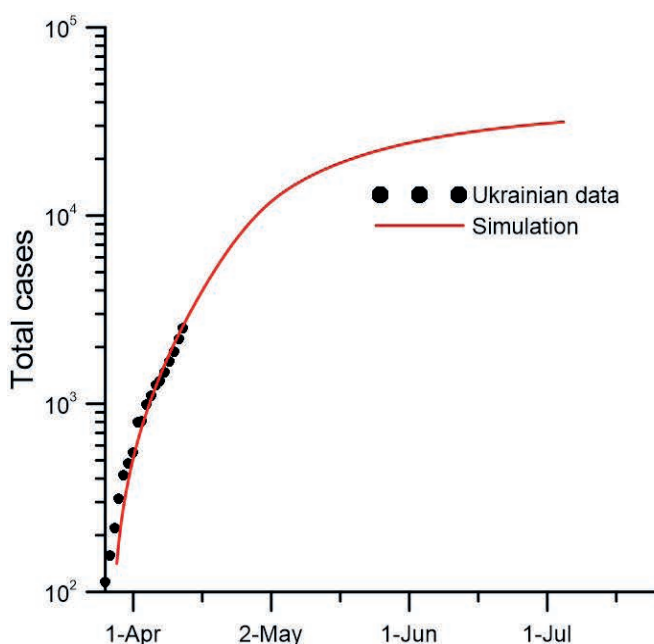
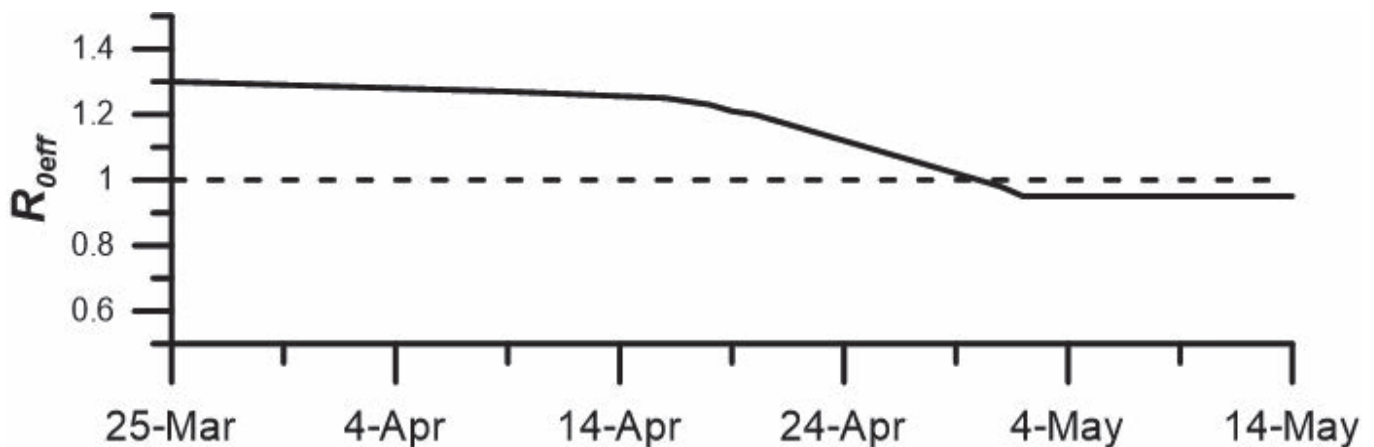


Аналіз відкритих даних для України та інших країн дав можливість дійти до таких висновків або припущень:

1. На початковому етапі розвитку епідемії динаміка розвитку дуже подібна до Швеції
2. В країнах, які запровадили жорсткі карантинні обмеження пік захворюваності (згідно статистики) відбувся приблизно через 14-19 днів. Близько половини цього періоду – це запізнення статистичної інформації від реальної динаміки. І близько одного тижня – це відтермінований ефект карантину, який складається з інерційності введення заходів та періодів протікання хвороби.
3. Тривалість протікання епідемії в країнах, які вчасно запровадили карантин і вже мають стійке спадання щоденної кількості захворювань приблизно однакова. Момент введення карантину суттєво впливає на загальну кількість захворівших, але не дуже сильно на тривалість.
4. Останнім заходом щодо введення карантину в Україні вважається 6-те квітня: заборона прогулянок, дитячих майданчиків та збирання більше двох
5. На поточний момент аналіз періоду подвоєння кількості хворих дає оцінку для ефективного коефіцієнту репродукції $R_{\text{eff}} = 1.25$, що узгоджується з дослідженнями London School of Hygiene and Tropical Medicine (<https://epiforecasts.io/covid/reports.html#Europe>).
6. З високою ймовірністю можна очікувати зменшення R_{eff} в наступні кілька тижнів і настання піку захворювання (згідно статистики) на кінець квітня-початок травня.
7. До даних статистики та даних моделювання не слід відноситись як до реальної фактичної кількості хворих в країні. Тому що 30% безсимптомних хворих, та ще 50% хворих з легкими симптомами тестування не проходять та в статистику не попадають. Важким і критичним хворим тестування роблять не всім. Тому, за дуже грубими оцінками, реальна кількість в 10-50 разів більша.

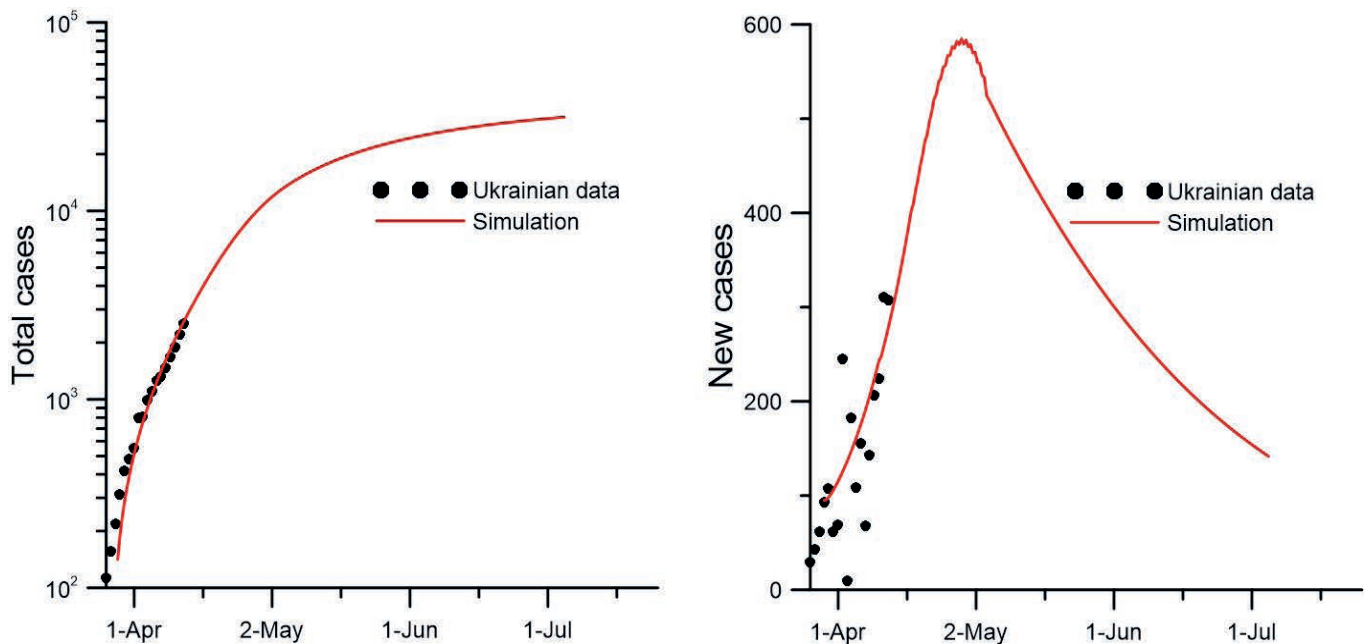
За реалістичний сценарій для України обрано такий:

1. З 25-березня до 10 квітня $R_{\text{eff}} = 1.25$ (шведський сценарій)
2. З 10 квітня по 25 квітня R_{eff} поступово спадає до значення 0.95 і далі залишається незмінним.



Порівняння загальної кількості інфікованих та нових випадків в день результатами моделювання

Результати моделювання отримано згідно припущень, що карантинні заходи запроваджені 6-го квітня призведуть до ефективної зупинки епідемії, що населення дотримуватиметься правил ізоляції та гігієни та що методика та інтенсивність тестування не зміниться з часом.



Порівняння загальної кількості смертельних випадків та нових смертей за день результатами моделювання

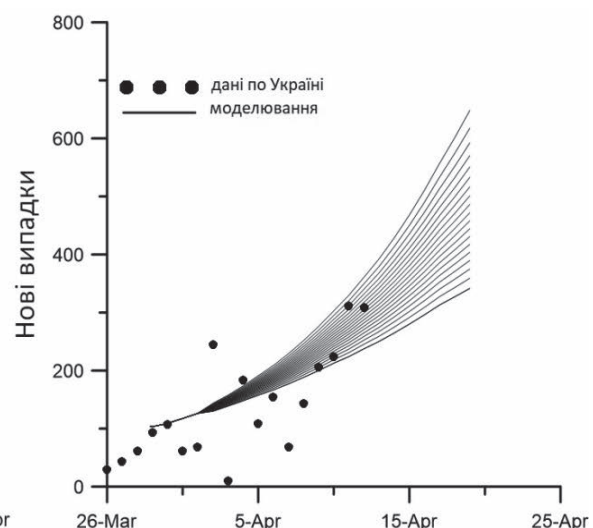
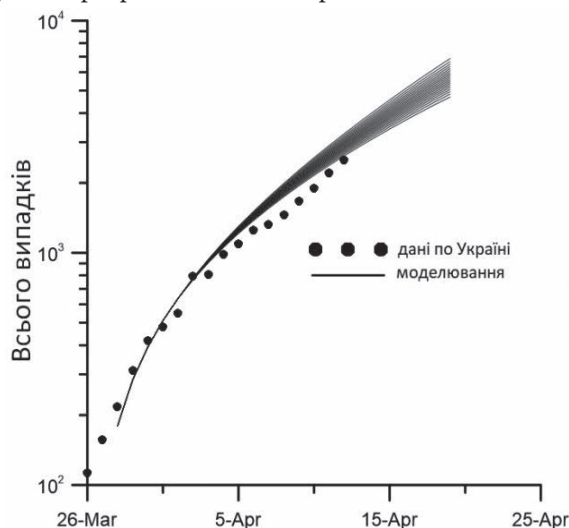
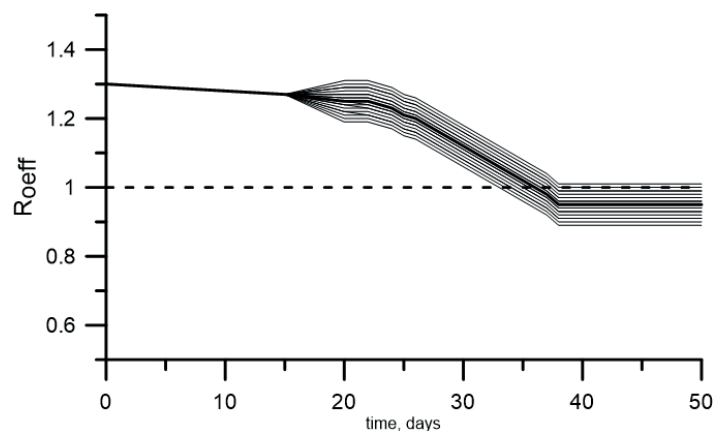
Ансамблеве моделювання. Прогноз на тиждень (13.4-20.04.2020) для України

Результати обчислень дуже чутливі до вибору чисельних параметрів моделі. Одним з найважливішим параметром є ефективний коефіцієнт репродукції та його передбачення.

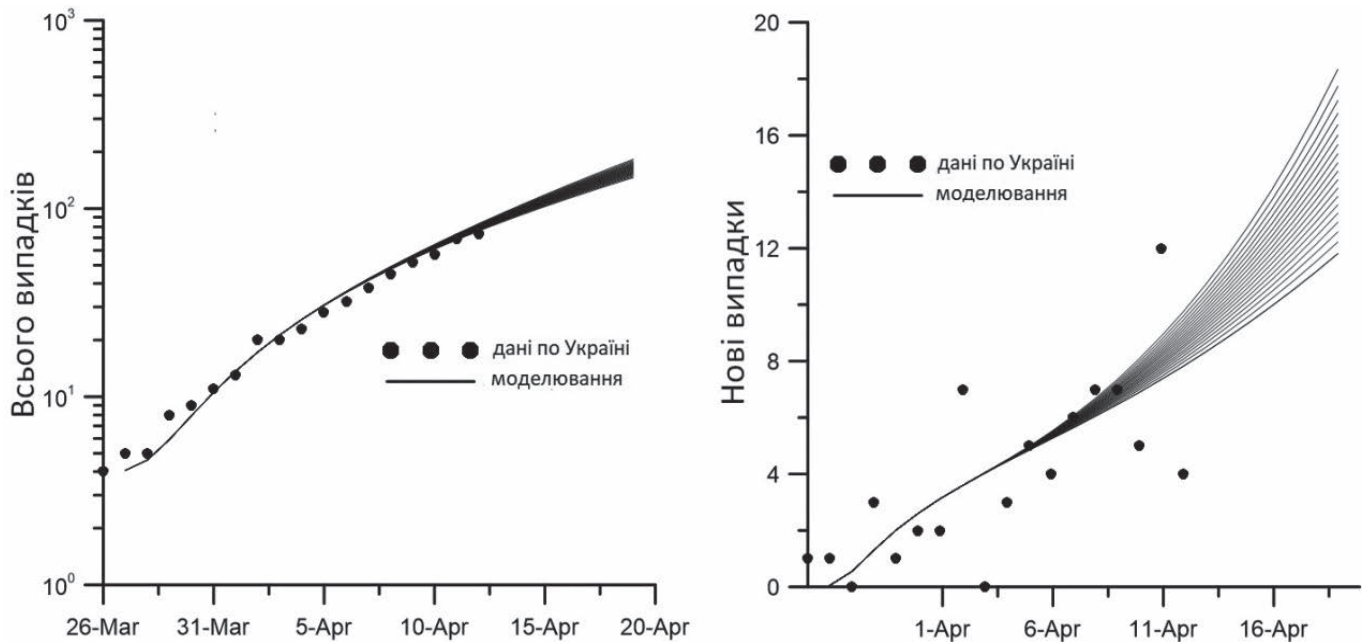
Якщо головним механізмом зупинення епідемії є зменшення кількості контактів, а не набуття колективного імунітету, то момент наближення ефективного коефіцієнту репродукції до одиниці позначає кінець епідемії і початок спадання кількості захворювань. Навіть невеликі похибки у передбаченні R_{oeff} можуть призводити до великої різниці в сценаріях розрахунків. Тому для оцінки можливого відхилення від заданого сценарію було проведено 15 різних сценаріїв, кожен з яких відрізняється від базового відхиленням від заданого R_{oeff} .

Припускаючи, що відхилення від обраного R_{oeff} має нормальний розподіл та сеченьоквадратичне відхилення 0.05, отримаємо ансамбль сценаріїв для R_{oeff} :

В результаті розраховано такий прогноз



Порівняння розрахунку загальної кількості виявлених інфікованих (зліва) і щоденних нових виявлених випадків (справа) з даними МОЗ України 26.03- 11.04 та прогноз розрахований на період 13.4-20.04

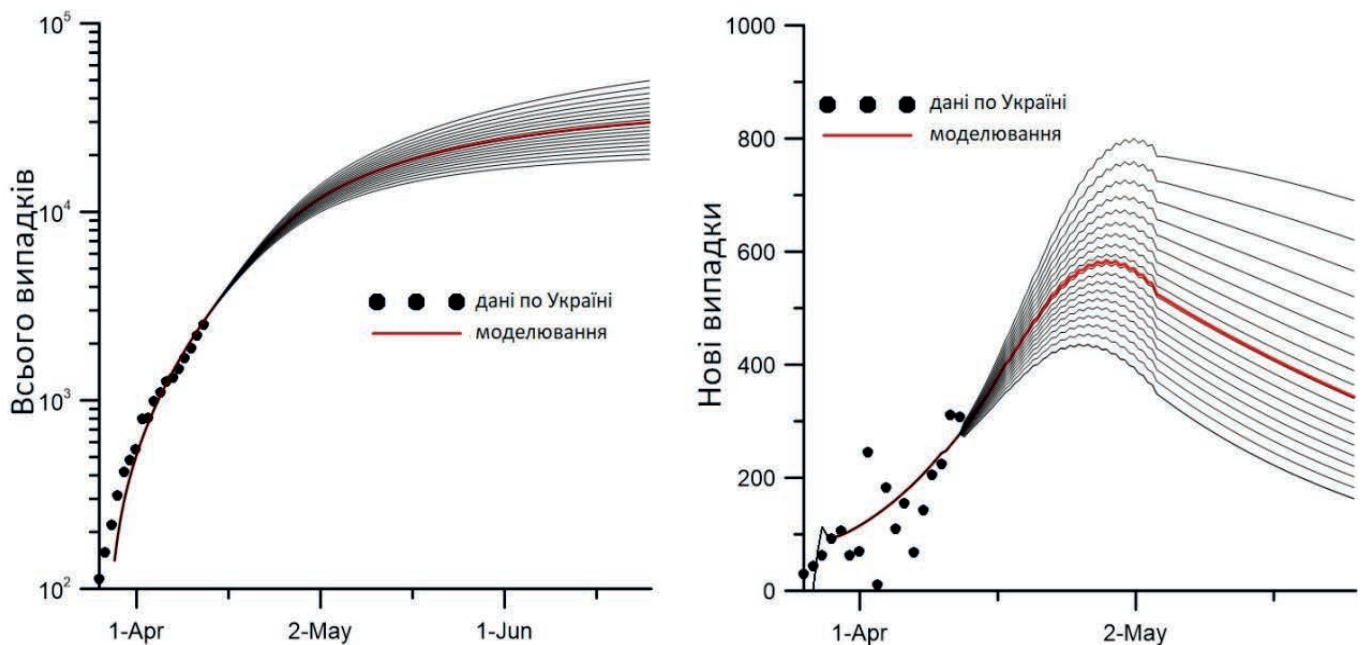


Порівняння розрахунку загальної кількості померлих (зліва) і щоденних нових смертей (справа) з даними МОЗ України 26.03- 11.04 та прогноз розрахований на період 13.4-20.04

Зростання кількості виявлених захворювань в день буде продовжувати збільшуватись протягом наступного тижня.

- Число нових виявлених випадків інфікування 20 квітня — медіанне значення 450 випадків в день при діапазоні значень від 330 до 620 випадків
- Кількість летальних випадків в день 20 квітня медіанне значення 13 при діапазоні від 12 до 17 смертей в день

Ансамблеве моделювання. Прогноз на місяць для України



Порівняння розрахунку загальної кількості виявлених інфікованих (зліва) і щоденних нових виявлених випадків (справа) з даними МОЗ України 26.03- 11.04 та сценарій розвитку епідемії розрахований на період до кінця травня

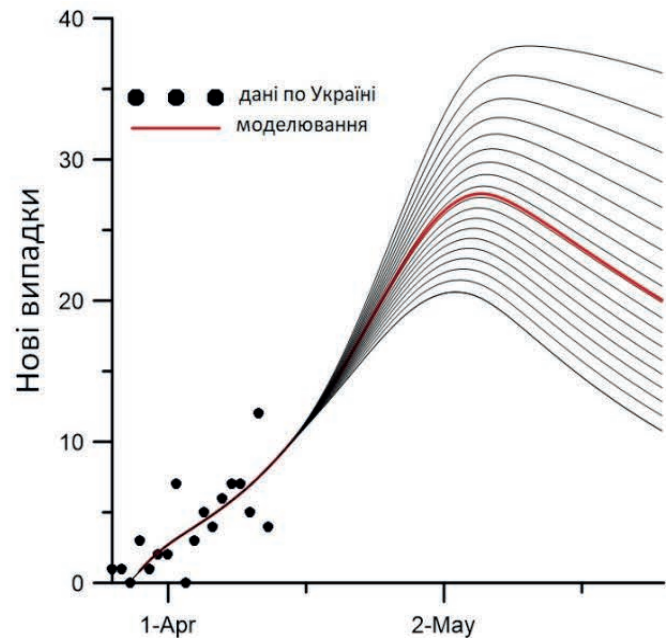
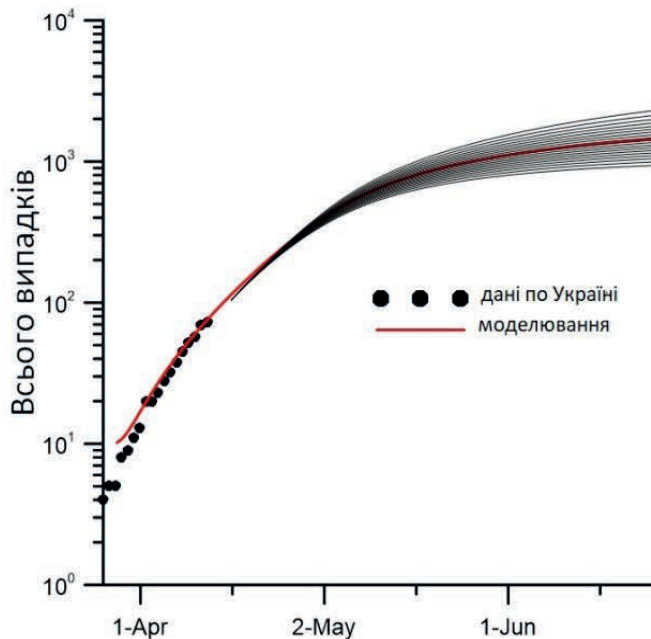
У зв'язку з тим, що Робоча група не володіє даними щодо числа захворілих, котрі прибули із-за кордону в кожній області з датами виявлення в них захворювань та іншими даними, прогностична оцінка моделі ситуації більш ніж на тиждень може мати значні похибки.

З урахуванням цих застережень вважаємо важливим представити розрахований сценарій розвитку епідемії до кінця травня:

* пік виявлених випадків інфекцій – 2–5 травня; пік числа летальних випадків в день – 3–8 травня;

* після досягнення піку зниження випадків нових інфікованих до кінця травня – до медіанного значення 400 випадків (діапазон прогнозованих значень – 200–700);

* після досягнення піку зниження випадків нових летальних випадків до кінця травня – до медіанного значення 20 випадків (діапазон прогнозованих значень – 12–37).



Порівняння розрахунку загальної кількості померлих (ліва) і щоденних нових смертей (права) з даним МОЗ України 26.03- 11.04 та сценарій розвитку епідемії розрахований на період до кінця травня

ВИСНОВОК

Перше резонансне дослідження методами моделювання представлено в звіті національної лабораторії Великобританії Imperial College [4] опубліковано 16.02. 2010. На основі розподіленої стохастичної моделі було проведено прогностичний аналіз розповсюдження COVID-19 з урахуванням параметрів розповсюдження цієї інфекційної хвороби, що були виміряні на початковому етапі розвитку пандемії в основному в Китаї і Південній Кореї. Модель, що мала параметризації впливу різного виду заходів державної і місцевої влади на зниження трансмісійних чинників епідемії і відповідного зниження захворювань, яскраво продемонструвала катастрофічні для систем охорони здоров'я США і Великобританії наслідки сценарію "без контрзаходів" відповідно з 2.5 млн і 500 тис. померлих у цих країнах. Цей звіт Imperial College кардинально вплинув на зміну державної політики в США та Великобританії відносно протидії епідемії.

В період з початку епідемії вже опубліковано більше 70 наукових робіт присвячених розробці прогностичних моделей і методів прогнозування розповсюдження COVID-19 і калібрування параметрів цих моделей за даними статистики захворювань. Як вказано в публікації, присвяченій порівняльному аналізу методів і моделей по даним різних регіонів Китаю [14], найбільш успішними в прогнозуванні за статистичними критеріями були декілька варіантів епідеміологічних компартментних моделей класу *SEIR* «susceptible (*S*), exposed (*E*), infected (*I*), and resistant (*R*).» Моделі саме цього класу в детермінованому і стохастичному варіанті покладено в основу прогностичних технологій Imperial College, Стенфордської моделі, Оксфордської моделі, моделі Техаського університету, моделі Лондонського центру гігієни і тропічної медицини, резуль-

тати яких надаються державним органам в цих країнах. Поряд із компартментними моделями класу *SEIR* використовуються й інші моделі, засновані на статистичному аналізі даних захворювання, але важливою перевагою *SEIR* моделей є можливість моделювання сценаріїв впливу впровадження чи відміни карантину та інших контрзаходів.

З урахуванням цих факторів і успішного досвіду впровадження моделей класу *SEIR* в інших країнах (до перелічених вище додамо розробки і впровадження цих моделей, представлених в публікаціях [2, 7, 8, 9, 13, 14], Робоча Група при Президії НАН України розробила модель *SEIR_U*.

Модель *SEIR_U*, як інші моделі класу *SEIR*, розраховує балансові відношення для чотирьох груп: основні категорії населення під час епідемій *S* – сприйнятливих до захворювання, *E* – уражені, але без проявів хвороби, *I* – інфіковані з підтвердженою хворобою, *R* – ті що вже не можуть захворіти, бо мають імунітет до хвороби, чи ті, що померли. Така схема може нарощуватись введенням додаткових груп: наприклад, частина категорії *S*, яка на суворому карантині не хворіє; підкатегорія *R*, яка отримала вакцинації; підкатегорії *I*, які не мають симптомів і не потребують госпіталізації, і підкатегорія з госпіталізованих, яка потребує вентиляції легень, та інші підкатегорії. З огляду на гнучкість такої структури, моделі *SEIR* адаптують для специфічних особливостей різних інфекційних хвороб.

Поточна реалізація моделі *SEIR_U* дозволяє враховувати наявність безсимптомних хворих, має три рівні складності протікання хвороби для хворих із симптомами, дозволяє обчислювати кількість пацієнтів, що знаходяться на госпіталізації.

SEIR моделі можуть використовуватись і для кількісної оцінки ефективності обраних контрзаходів, зменшуючи з моменту їх впровадження коефіцієнти, які характеризують зниження передаточних коефіцієнтів інфекції, внаслідок введення обмежень на контакти між людьми, впровадження захисних масок та інших контрзаходів. Математичний апарат **SEIR** моделей – чисельний розв'язок систем детермінованих чи стохастичних звичайних диференціальних рівнянь.

1. Робоча група при Президії НАНУ на основі вивчення досвіду інших країн та статистичного аналізу даних епідемії в Україні і світі розробила модель прогнозу розвитку епідемії в Україні, перші результати якої представлено в цій статті.

2. Нemoжливiсть до цього часу для Робочої групи отримати вже iснуючi в Україні данi про хворих (данi про число iнфiкованих, що прибули з-за кордону в кожнiй областi з датами виявлення в них захворюва, та iнших даних) поки що залишає значний дiапазон невизначеностей в результатах прогнозування.

3. Розпочатi роботи з впровадження моделi типу **SEIR** може бути першим кроком для створення моделюючого iнструментарiю нацiонального i рiгiонального рiвнiв (систем рiвня областей i великих мiст)

4. Пiсля вiдповiдної подальшої розробки системи моделей i наповнення калiброваними для України параметрами, моделююча система може бути використана для оперативного прогнозування навантаження на медичнi заклади, що дозволить планувати необхiднi заходи з вiдмiни чи нового впровадження карантину

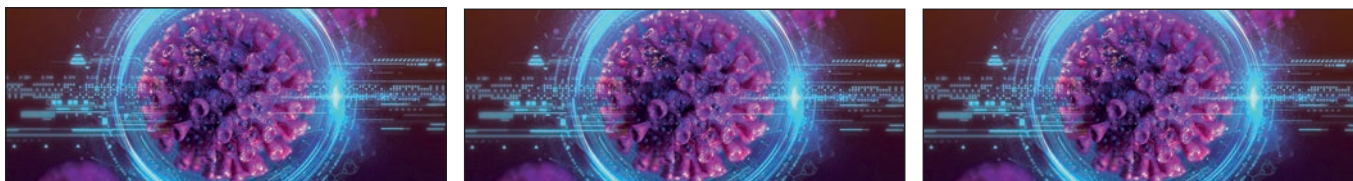
5. До даних статистики та даних моделювання не слiд вiдноситись як до реальнiй фактичнiй кiлькостi хворих у країні. Тому що значний вiдсоток безсимптомних хворих та хворих з легкими симптомами тестування не проходять та в статистику не попадають. Важким i критичним хворим тестування роблять не всiм. Тому, за дуже грубими оцiнками, реальна кiлькiсть в 10–50 разiв бiльша.

Математичне моделювання проведено при наступних припущеннях

1. Епiдемія пiде на спад не за рахунок набуття колективного iмунітету, а за рахунок зменшення соціальних контактів.

2. Тенденція до зменшення ефективної кiлькостi контактів продовжиться протягом наступних тижнiв внаслідок впровадження карантинних заходiв

3. Iнтенсивнiсть тестування не змiниться ■



Література

1. Althaus C.L., (2020) Real-time modeling and projections of the COVID-19 epidemic in Switzerland, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland 20 April 2020 <https://ispmbern.github.io/covid-19/swiss-epidemic-model>.
2. Cao Z., Zhang Q., Lu X., Pfeiffer D., Wang L. Song H., Pei T. Jia Z., Zeng D.D. (2020) Incorporating Human Movement Data to Improve Epidemiological Estimates for 2019-nCoV. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.20021071>.
3. Davies N.G., Kucharski A.J., Eggo R.M., Gimma A. (2020) The effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths and demand for hospital services in the UK: a modelling study. CMMID COVID-19 Working Group, W. John Edmunds medRxiv 2020.04.01.20049908; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049908>.
4. Ferguson Neil M et. al (2020) Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020 Imperial College COVID-19 Response Team.
5. Flaxman Seth et. al. (2020) Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 March 2020 Imperial College COVID-19 Response Team.
6. Hartemink N. A., Randolph I, S. E., Davis S. A., Heesterbeek I, J. A. P. (2008) The Basic Reproduction Number for Complex Disease Systems: Defining R0 for Tick-Borne Infections. The american naturalist june 2008 vol. 171, no. 6.
7. Jiwei J., Jian D., Siyu L., Guidong L., Jingzhi L., Ben D., Guoqing W., Ran Z. (2020) Modeling the Control of COVID-19: Impact of Policy Interventions and Meteorological Factors. <https://arxiv.org/abs/2003.02985>.
8. Lin Q., Zhaob S., Gao D., Lou Y., Yang S., Musa S. S., Wang M.H., Cai Y., Wang W., Yang L., He D. (2020) A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. International Journal of Infectious Diseases, 93, 211–216.
9. Liu Q., Liu Z, Li D., Gao Z., Zhu J., Yang J., Wang Q. (2020) Assessing the Tendency of 2019-nCoV (COVID-19) Outbreak in China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.09.20021444>.
10. Nicholas G. Davies, Petra Klepac, Yang Liu, Kiesha Prem, Mark Jit (2020) Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043018>.
11. Nishiuraa H., Lintona N.M., Akhmetzhanov A.R. (2020) Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. International Journal of Infectious Diseases, 93, 284–286.
12. Kiss I.Z., Miller J.C., Simon P.L. (2017) Mathematics of Epidemics on Networks. Springer International Publishing AG 2017 DOI 10.1007/978-3-319-50806-1.
13. Wu J.T., Leung K., Leung G.M. (2020) Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. The Lancet, V 395, Issue 10225, P689–697.
14. Zhang G., Pang H., Xue Y., Zhou Y., Wang R. (2020) Forecasting and Analysis of Time Variation of Parameters of COVID-19 Infection in China Using An Improved SEIR Model DOI: 10.21203/rs.3.rs-16159/v1.
15. Zhu G., Fu X., Chen G. (2012) Spreading dynamics and global stability of a generalized epidemic model on complex heterogeneous networks. Applied Mathematical Modelling, 36, 5808–5817.