

Covid-19: от предельного цикла к устойчивому фокусу.

Соколов Александр Витальевич

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН,

Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН.

e-mail: alexander.v.sokolov@gmail.com.

Аннотация. Численные эксперименты с моделью эпидемии Covid-19 в Москве показали, что при репродукционном числе R_0 около 4 происходит качественное изменение поведения (бифуркация) системы “вирус-человек”. Ниже этой величины (что мы наблюдали до 2022 г.) длительный (многолетний) прогноз стремиться к незатухающим колебаниям, выше – описывается затухающими колебаниями: амплитуды волн эпидемии становятся все меньше и меньше, при постоянном, очень высоком фоновом уровне заболеваемости, поддерживающем состояние естественного иммунитета на уровне близком к 100% (для современного значения R_0 около 16 получаем 93.7%). В пределе система стремится к устойчивой точке равновесия. Дальнейшее увеличение контагиозности вируса меняет картину несущественно – более заразных штаммов можно не опасаться. Основным предположением данного исследования является неизменность функции сохранения иммунитета (в том числе для различных штаммов).

Ключевые слова: заболеваемость, COVID-19, иммунитет, моделирование, бифуркация, сбалансированная идентификация

Ссылка для цитирования:

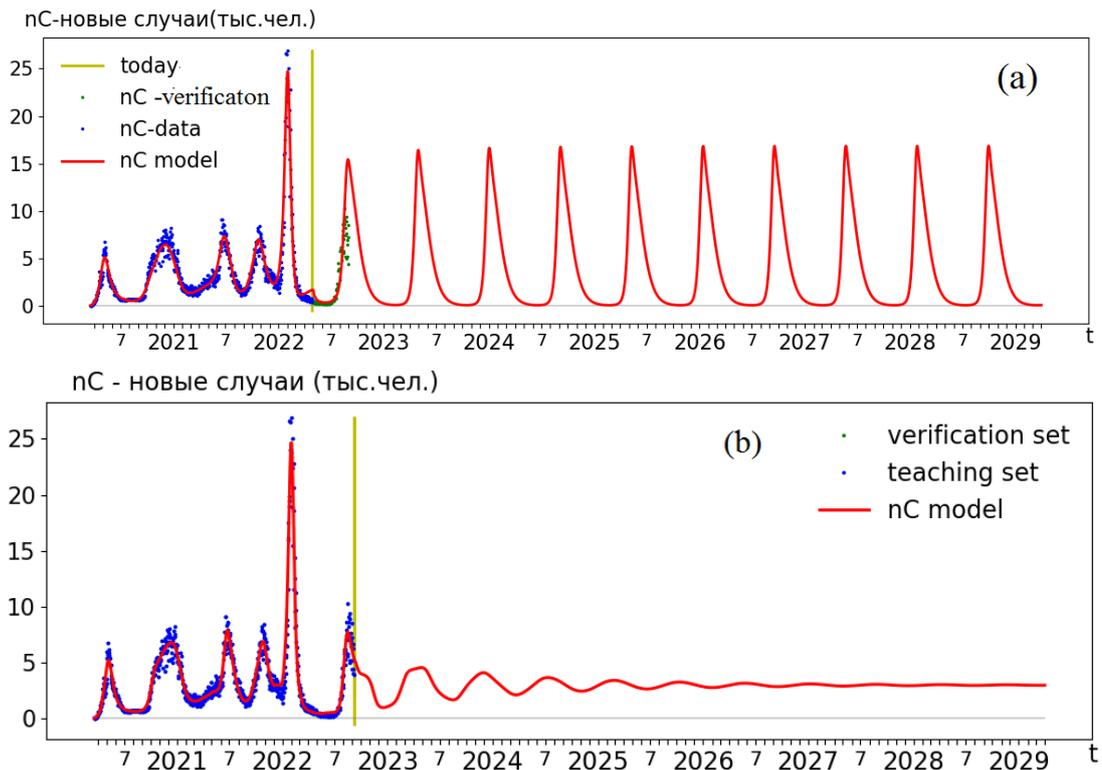
Соколов А. В., Соколова Л. А. 2022. Covid-19: от предельного цикла к устойчивому фокусу. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU.

<https://doi.org/10.21055/preprints->

Введение.

На рисунке 1 представлены результаты прогнозов новых выявленных случаев заражения (nC), полученные на основе (идентифицированных на реальной данных по Москве) модели [1] от 27.04.22 и 06.09.22. На первом рисунке 1а динамика выходит на режим незатухающих колебаний с периодом около 8 месяцев и с максимумом около 15 тысяч человек, во втором – на режим затухающих колебаний около (фоновое) значения 3.5 тысяч человек и с периодом около 7 месяцев, амплитуда каждой волны ниже предыдущей на 30%.

Рисунок 1. Длительные прогнозы для Москвы: (а) Прогноз от 27.04.22 при уровне вакцинации 20т/день, уровне тестирования 1.4 теста/1000/день и репродукционном числе $R_0=3.8$. (б) Прогноз от 06.09.22 при уровне вакцинации 2т/день, уровне тестирования 2 теста/1000/день и репродукционном числе $R_0=16.6$



Примечание к рисунку: Начало моделирования 19.03.2020. На оси t нанесены отметки, соответствующие месяцам и годам. Вертикальная желтая линия соответствует дате начала прогноза. Модельные кривые (красного цвета), полученные (идентифицированные) на обучающем наборе данных (синие точки) можно сравнить с тестирующей набором (зеленые точки).

Основным параметром, определяющим качественные различия динамики прогнозов, является репродукционное число R_0 . В первом прогнозе значение $R_0=3.8$ (с учетом вакцинации 2.7) во втором - $R_0=16.6$ (с учетом вакцинации 15.6).

Таким образом, изменение заразности вируса приводит к качественному изменению поведения системы “вирус-человек”.

Приведенные примеры подчеркивают актуальность более полного исследования используемой модели: определению стационарных состояний и предельных циклов, их устойчивости в зависимости от критического (бифуркационного) параметра R_0 , т.е. построения бифуркационной диаграммы системы.

Редуцированная модель и ее исследование.

При определенных, достаточно простых предположениях (таких, как отсутствие изоляции больных, нуливая миграции и т.д.) используемая модель [1] может быть существенно упрощена и приведена к виду:

$$B(t) = R_0(1 - Im(t)) \int_0^A b(t')B(t - t')dt' \quad (1)$$

$$Im(t) = \frac{1}{N} \int_0^I fIm(t')B(t - t')dt' \quad (2)$$

где $B(t)$ – количество инфицированных в момент времени t , R_0 – репродукционное число, $Im(t)$ – доля населения, имеющая иммунитет (в момент времени t), A – максимальная длительность болезни (14 дней), $b(t')$ – нормированная (интеграл равен 1) заразность как функция от длительности заболевания t' (количества дней с момент заражения), N – размер популяции, I – максимальная длительность сохранения иммунитета, $fIm(t')$ – доля инфицированных, сохранивших иммунитет через t' дней после заболевания.

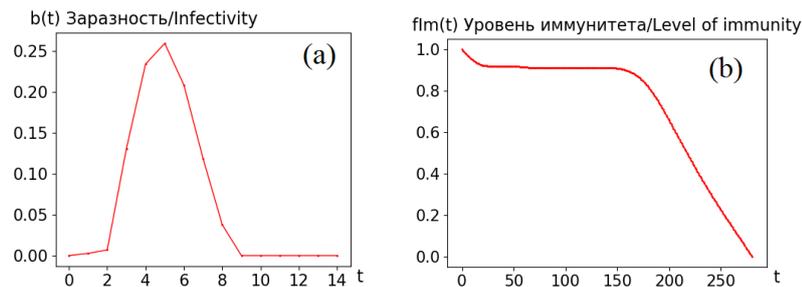
Уравнение (1) описывает появление новых зараженных как произведение репродукционного числа R_0 (сколько человек может заразить один больной) на долю населения, не имеющего иммунитета ($1-Im(t)$), и на количество больных (с разным временем

от момента заболевания), просуммированное с учетом различной заразности больного (в зависимости от времени от начала заболевания).

Уравнение (2) описывает долю носителей естественного иммунитета как количество инфицированных, сохранивших к моменту t иммунитет, деленное на полное количество населения N .

Функции $b(t)$ и $fIm(t)$ приведены на рисунке 2. Они были получены ранее при идентификации полной модели [1] для Москвы. Именно эти функции вместе с параметром R_0 и определяют поведение системы.

Рисунок 2. Основные функции, определяющие динамику модели (1)-(2): (а) Нормированная (интеграл равен единице) заразность как функция от длительности заражения (дни). (б) Уровень иммунитета (1 соответствует 100%) как функция времени, прошедшего с момента заболевания (дни).



Не трудно найти стационарные (равновесные) решения (1)-(2):

$$\begin{aligned} B(t) &= B_0 \\ Im(t) &= Im_0, \end{aligned} \quad (3)$$

где точка равновесия:

$$Im_0 = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right); \quad B_0 = N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) / \int_0^I fIm(t') dt'$$

Для исследования устойчивости подставим (2) в (1),

$$B(t) = R_0 \left(1 - \frac{1}{N} \int_0^I fIm(t') B(t-t') dt'\right) \int_0^A b(t') B(t-t') dt', \quad (4)$$

линеаризуем (4) в точке равновесия: $B(t) = B_0 + \delta(t)$ и, пренебрегая слагаемыми 2-ого порядка, получим линейное интегральное уравнение

$$\delta(t) = \int_0^I \left[b(t') - (R_0 - 1) \frac{fIm(t')}{\int_0^I fIm(i) di} \right] \delta(t-t') dt' \quad (5)$$

или

$$\delta(t) = \int_0^I \Phi(t', R_0) \delta(t-t') dt'. \quad (6)$$

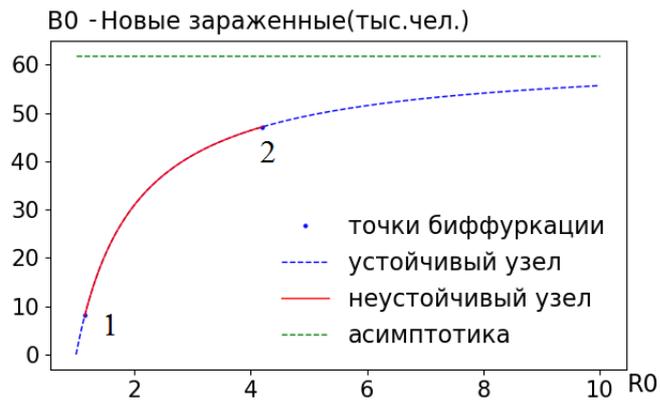
Численное исследование этого уравнения (поиск решения в виде $\delta(t) = e^{\lambda t}$ и анализ величины $Re(\lambda)$) позволяет определить устойчивость стационарных решений в зависимости от значения R_0 .

Результаты численного исследования и их обсуждение

Замечание. Приведенные ниже числовые значения носят приблизительный характер и могут быть уточнены, при необходимости.

На рисунке 3 приведена бифуркационная диаграмма изучаемой системы (1)-(2).

Рисунок 3. Бифуркационная диаграмма.



При увеличении R_0 , в точке 1 происходит превращение устойчивого узла в неустойчивый узел и цикл. В точке 2 происходит обратное превращение - неустойчивый узел и цикл переходят в устойчивый узел.

Проведем аналогичные, более наглядные построения в фазовом пространстве $B \times Im$.

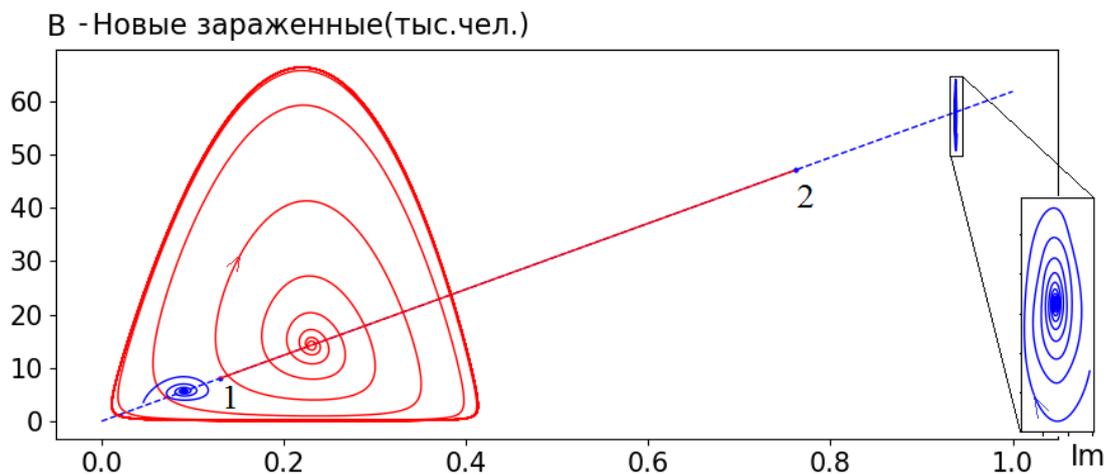


Рисунок 4. Фазовый портрет системы (1)-(2): 1 и 2 – точки бифуркации, устойчивые фокусы – синие, неустойчивый фокус и предельный цикл – красный.

На рисунке 4 приведен фазовый портрет системы (1)-(2). Левая точка прямой с координатами (0,0) соответствует $R_0 \leq 1$. Далее, прямая до точки бифуркации 1 (значение R_0 около 1.16) соответствует устойчивому фокусу. Приведенный здесь пример траектории (синий устойчивый фокус) соответствует значению $R_0=1.1$. В точке бифуркации 1 происходит качественное изменение динамических свойств системы – фокус становится неустойчивым и появляется предельный цикл. Приведенный пример траектории соответствует $R_0=1.3$. По мере продвижения к точке 2 амплитуда цикла сначала увеличивается (например, при $R_0=3$ амплитуда B достигает 700 тысяч), а затем начинает падать (при $R_0=3.6$ амплитуда B - около 80 тысяч) и цикл становится более сложным (с самопересечениями), а ближе к точке 2 движение системы возможно становится хаотическим (это утверждение требует дополнительного исследования). После точки бифуркации 2 качественное поведение системы опять описывается устойчивым фокусом. Приведенный пример соответствует $R_0=16$.

Приведем некоторые практические результаты.

В пределе система стремится к устойчивой точке равновесия. Уровень иммунитета в этой точке определяется формулой $(R_0-1)/R_0 \cdot 100\%$ - если репродукционное число

$R_0=10$, то для того, чтобы эпидемия остановилась нужно снизить его до 1, т.е. из 10 человек 9 должны иметь иммунитет и, следовательно, $(R_0-1)/R_0$.

В таблице приведены для Москвы стационарные решения (точки равновесия), рассчитанные для различных значений R_0 .

Таблица. Точки равновесия системы (1)-(2) для Москвы.

R_0	B_0 (тыс.чел./день)	Im_0 (%)
5	49,6	80
10	55,8	90
15	57,9	93,3
20	58,9	95

Анализ таблицы показывает, что при значениях репродукционного числа более 10, стационарные решения отличаются друг от друга несильно – более 90% носителей естественного иммунитета и полное (выявленные и невыявленные) количество заболевших от 55 до 60 тыс.чел./день. Таким образом, согласно рассмотренной модели, более заразных вирусов можно не опасаться.

При современном проценте бессимптомных зараженных, уровне тестирования, уровне лечения и самолечения и т.д. для 60 тысяч заболевших в день можно получить следующие грубые оценки других показателей:

- выявленные заболевшие - около 3 тыс.чел./день,
- госпитализированные - около 150 чел./день,
- умершие - около 20 чел./день.

Заключение

Математическое исследование редуцированной модели (1)-(2) эпидемии Covid-19 в Москве и соответствующие численные расчеты подтвердили предположение о качественном изменении поведения системы “вирус-человек” при возрастании заразности вируса. Критическим значением репродукционного числа R_0 является значение около 4. Ниже этой величины (что мы наблюдали до 2022 г.) длительный (многолетний) прогноз стремиться к незатухающим колебаниям (предельный цикл), выше – описывается затухающими колебаниями (устойчивый фокус): амплитуды волн эпидемии становятся все меньше и меньше, при постоянном, очень высоком фоновом уровне заболеваемости, поддерживающем состояние естественного иммунитета на уровне близком к 100%. Для современной ситуации в Москве (сентябрь 2022 г.) период волн - около 7,5 месяцев, амплитуда каждой волна ниже предыдущей на 30%.

Основным предположением данного исследования является постоянство функции сохранения иммунитета (см. рис. 2b), в том числе для различных штаммов. Приведенные здесь результаты и более подробные исследования конкуренции штаммов [2] позволяют пока считать это предположение оправданным. Существует мнение, что каждый новый геновариант вируса поднимает волну заболеваемости. Это не всегда так – появившийся в конце зимней волны 2022 г. “Стелс” смог вытеснить начальный вариант “Омикрон”, но не смог размножиться из-за высокой доли иммунизированных. Еще один пример, штамм “BA4/5” появился в мае-июне, но бурно расти начал лишь в июле, когда стал падать иммунитет от зимней волны.

В рамках рассмотренных моделей кажется сомнительным утверждение о будущем сезонном характере эпидемии Covid-19. Если под сезонностью подразумевается

сезонное увеличение заболеваемости из-за осеннего увеличения контактов между людьми, то при современном высоком уровне заразности и высокой доли иммунизированного населения увеличение контактов, скажем, на 30% (по сравнению с летом), приведет лишь к небольшой волне, к увеличению числа выявленных зараженных на величину около 10%. В реальных статистических данных сезонность так же не наблюдается. Например, последняя волна вируса в Москве пришлась на Август 2022 г..

Можно надеяться, что наш иммунитет научиться «запоминать» вирус на более длительное время (сейчас по расчетам [1] - около 200 дней) и тогда «дань» для поддержания иммунитета станет существенно меньше приведенных выше цифр. Другая надежда – вакцинация, в том числе более эффективными вакцинами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 20-57-82004 и 20-07-00701

Литература

1. Соколов А. В., Соколова Л. А. Мониторинг и прогноз динамики заболеваемости COVID-19 в Москве: 2020–2021 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(4): . <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4->
2. Соколов А. В., Соколова Л. А. 2022. Борьба штаммов COVID-19 в г. Москва: альфа, дельта, омикрон, стелс, ВА4/5 (август 2022). COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. <https://doi.org/10.21055/preprints-3112109>