

# Концептуальная модель управления эпидемическим процессом, в том числе COVID-19

Каминский Г. Д.<sup>a,\*</sup>, Простов Ю. И.<sup>a</sup>, Простов М. Ю.<sup>a</sup>, Пименов Н. Н.<sup>a</sup>, Веселова Е. И.<sup>a</sup>, Винокуров А. С.<sup>a</sup>, Карамов Э. В.<sup>a,b</sup>, Панова А. Е.<sup>a</sup>, Тургиев А. С.<sup>a,b</sup>, Чернецова В. В.<sup>c</sup>, Ломовцев А. Э.<sup>d</sup>, Васильева И. А.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, bld. 2 Dostoevskaya, Moscow, 127473, Russia*

<sup>b</sup>*Federal State Budgetary Institution National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 18 Gamalei, Moscow, 123098, Russia*

<sup>c</sup>*National Research University Moscow Power Engineering Institute, 17, bld.3 Krasnokazarmennaya, Moscow, 111250, Russia*

<sup>d</sup>*The Department of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for Tula Region, 114 Oboronnaya, Tula, 300045, Russia*

---

## Abstract

В данной статье основное внимание уделяется оценке интенсивности эпидемического процесса и управлению эпидемиями с помощью математического моделирования. Мы изучили специфику параметров инфекционного и эпидемического процесса, а также параметры управления. Получены формулы управления эпидемическим процессом для расчета критических уровней воздействия и времени достижения результата. Концептуальная модель управления была разработана как для новых, так и для возвращающихся инфекционных заболеваний. Продемонстрирована адекватность модели на основе реальных данных, а также примеры интервенционных кампаний.

*Keywords:* управление эпидемическим процессом, порог, интервенционная кампания, параметры эпидемического процесса, математическая модель

---

\*gregkaminski.gk@gmail.com

## 1. Введение

### 1.1. Принципы математической теории эпидемий

Математическая теория распространения инфекционных заболеваний является бурно развивающейся отраслью знания (Anderson, 2013; Fraser et al., 2004). Она позволяет понять механизм развития эпидемического процесса (Koivu-Jolma and Annala, 2018). Внимание к математической теории распространения инфекционных заболеваний усилилось в связи с пандемией COVID-19 (Biggerstaff et al., 2020; Ferretti et al., 2020; Shao and Wo, 2020).

Доказана эффективность как самых простых, так и самых сложных моделей. Классическим примером является модель Кермака и МакКендрика (Kermack and McKendrick, 1927).

Было показано, что дифференциальные эпидемические модели (предполагающие экспоненциальное распределение профилей заразности) прекрасно подходят для описания повторяющихся эпидемий кори (Cauchemez and Ferguson, 2008). Агентные модели, реализованные на суперкомпьютерах, продемонстрировали высокую эффективность при COVID-19 на разных территориях и среди различных групп (Datta et al., 2022; Zatselin et al., 2021). Эти модели эпидемий оказались очень похожими на физические модели распространения элементарных частиц.

Математическое моделирование эпидемического процесса используется для управления инфекционной заболеваемостью населения (Zumla et al., 2017).

В 1960-х годах Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разрабатывала модели и методы борьбы с инфекционными заболеваниями, которые могут вызвать чрезвычайную ситуацию в системе охраны здоровья в международном масштабе. Данным инфекциям свойственна высокая контагиозность, летальность, возможность возникновения эпидемии. Международные медико-санитарные правила (ММСП) были впервые приняты на 22-й сессии ВОЗ 26 июля 1969 г. Большинство этих инфекций требуют государственного контроля, чтобы ограничить передвижение потенциально инфицированных людей ВОЗ (WHO, 2005).

Современная эпидемиология оперирует терминами возникающих и повторно возникающих заболеваний. Данный подход учитывает эволюционный потенциал патогенных микроорганизмов и динамичность отношений между микроорганизмами, хозяевами и окружающей средой (Morens et al., 2004).

Свод методов управления эпидемическим процессом приведен в компендиуме *Control of Communicable Diseases Manual* (Heymann, 2008), ранее известном как *Control of Communicable Diseases in Man* (Benenson, 1981).

Цель управления – обеспечить систематическое снижение заболеваемости (новых случаев инфекции) вплоть до полного исчезновения на данной территории (Beliakov, 1974). В качестве синонима может быть использован термин «интервенция» - интервенционный подход к обеспечению инфекционной безопасности населения (Matsuki and Tanaka, 2019).

Моделирование эпидемического процесса используется как для описания естественного течения эпидемии, так и для обоснования эффективных мер воздействия (Knock et al., 2021). Появление эффективных вакцин привело к глобальной (натуральная оспа) и региональной (полиомиелит, корь, дифтерия) ликвидации инфекционных болезней. Разработана специальная теория математического моделирования управления эпидемическим процессом за счет вакцинации населения. Модели используются для обоснования необходимости вакцинации при той или иной инфекции (Brauer and Castillo-Chavez, 2019).

Надлежащая вакцинация приводит к ликвидации болезни, ограниченная вакцинация – к внезапным вспышкам (Anderson and May, 1992). Специальные работы посвящены глобальным программам искоренения болезней (Thompson and Kalkowska, 2020).

Математические модели помогают определить экономическую эффективность различных способов борьбы с эпидемическим процессом, в том числе вакцинации населения (Arifin et al., 2019), и выявить пробелы в контроле (Cutts et al., 2020).

Большое значение имеют работы по моделированию эпизоотического процесса (распространение инфекционного заболевания у животных) с выявлением инфекционно-иммунологических закономерностей при возвращающихся эпидемиях (Atkins et al., 2013).

Важный метод управления инфекционной заболеваемостью – своевременное выявление, изоляция и лечение источников возбудителей инфекции, а также отслеживание контактов. В последнее время появились работы по математическому моделированию данного вида управления (Sturniolo et al., 2021). Эпидемия COVID-19 показала важность немедицинских вмешательств с двумя различными стратегиями: подавление и смягчение последствий (Ferguson et al., 2020). Также имеются спе-

циальные работы, посвященные моделированию локдауна (Padmanabhan et al., 2021).

### *1.2. Типы моделей эпидемий*

В настоящее время не существует единой модели эпидемий и имеются лишь единичные работы по доказательству сопоставимости одних моделей с другими. Кроме того, недостаточно изучен вопрос областей применимости каждой из моделей: например, какая модель актуальна для описания динамики в равновесии, а какая модель описывает вспышки или падения заболеваемости вдали от стационарного состояния; чем отличаются формы эпидемических кривых в различных моделях. В большинстве случаев модели имеют большое, в ряде случаев, избыточное, число параметров. Типы моделей эпидемий представлены в таблице 1.

Таблица 1: Типы моделей эпидемий.

|   | Модель   | Область применения и особенности модели  |
|---|--|--|
| 1 | Дифференциальная модель                        | Данная модель содержит дифференциальные уравнения для классов восприимчивых, подверженных (лиц в инкубационном периоде), инфицированных, носителей, изолированных, иммунных, пролеченных, вакцинированных, умерших. К данному типу также относятся структурированные модели, в которых эпидемии в каждом городе (территории) Agona et al. (2021); Cano (2020); Demongeot et al. (2020). Профили параметров экспоненциальны во времени.   |
| 2 | Интегральная модель                            | <p>Вычислительно наиболее точная, так как средний профиль заразности записывается по дням заболевания. Своевременность обнаружения и нейтрализации заразности источников возбудителя инфекции отмечается в виде профиля. Также записываются профиль сохранения невосприимчивости (потери иммунитета) и профиль утраты поствакцинального иммунитета. Число новых случаев заболеваний в интегральной модели определяется по формуле :</p> $A(t) = R \left( \int_0^t A(t - \tau) e^{-\mu\tau} \rho(\tau) d\tau \right) X(t)$ <p><math>A(t)</math>, заболеваемость; <math>\rho(\tau)</math>, профиль заразности (нормированный), <math>\int_0^t \rho(\tau) d\tau = 1</math>; <math>\mu</math>, приток/отток восприимчивых; <math>R</math>, контактное число. Интегральная модель в ряде случаев эквивалентна многоклассовой дифференциальной модели или дифференциальной модели с задержками (Feßler, 2020; Fodor et al., 2020).</p> |
| 3 | Агентная модель                                | Адекватно описывает изменения системы при увеличении и уменьшении числа контактов, активации механизма передачи инфекции. В территориально-агентной модели контактного числа ( $R$ ) не существует. Вместо этого имеется вероятность встреч инфицированных и восприимчивых и вероятность заразиться за один контакт. При необходимости проводится территориальная привязка, привязка к инфраструктуре, социально-возрастным группам населения. В территориально-агентной модели, как и в интегральной, имеется возможность задания профилей распределенными (по дням). Модель более точно описывает некоторые виды динамик, а именно участки цепочно-биномиальной передачи инфекции (Silva et al., 2020).  |
| 4 | Рандомизированная модель                       | Вариант в моделях 1-3, где на каждом шаге контактное число $R$ , приток восприимчивых $\mu$ , число вновь инфицированных представляется случайным образом распределенным. Модель позволяет получить ожидаемые средние значения, а также верхние и нижние доверительные границы (Chen-Charpentier and Stanescu, 2010; Popkov et al., 2021).   |
| 5 | Модели, основанные на теории игр среднего поля | Модель основана на связанной паре дифференциальных уравнений в частных производных: уравнения Фоккера-Планка (Колмогорова), эволюционирующего вперед во времени и определяющего распределение взаимодействующих субъектов по пространству состояний; и Гамильтона-Якоби-Беллмана, эволюционирующего назад во времени, которое отвечает за оптимальность выбранной стратегии (Bensoussan et al., 2013; Gao et al., 2021).   |

## 2. Цель и задачи исследования

Целью данной работы является создание концептуальной модели управления эпидемическим процессом для оценки интенсивности эпидемического процесса (силы инфекции), определения трансмиссивности инфекционного заболевания и соразмерно необходимой интенсивности контроля.

Модель должна описывать, как минимум, двучленные паразитарные системы, состоящие из двух взаимодействующих популяций – паразита и хозяина (модели с переносчиками и сохранением в окружающей среде являются по определению более сложными и должны рассматриваться отдельно).

Модель должна качественно и количественно (хотя бы приближенно) описывать эпидемический процесс основных инфекций. Так как некоторые опасные инфекции (например, ВИЧ-инфекция) имеют высокую смертность, модель должна работать с изменяющимся размером популяции. Переменные указываются в абсолютных числах.

Уравнения в модели должны обеспечивать получение формул управления, которые удобны в практическом использовании.

Прекращение эпидемии должно быть достигнуто с помощью различных сочетаний мер управления. В работе дана оценка комбинированных мер управления инфекционными заболеваниями.

## 3. Построение модели

### 3.1. *Отбор и характеристика параметров инфекционного и эпидемического процесса*

Контактное число инфекции (базовая скорость репродукции)  $R$  – основной параметр эпидемического процесса (Guerra et al., 2017). Он показывает, какое количество восприимчивых заражается от одного инфицированного при условии всеобщей восприимчивости популяции. Чем больше  $R$ , тем больше скорость нарастания и размер подъема заболеваемости населения. Несмотря на выраженное давление отбора, способствующее размножению более вирулентных паразитов, параметр  $R$  не растет бесконечно. Для объяснения данной закономерности разработана концепция компромисса (Alizon and van Baalen, 2005), однако причины указанного феномена окончательно не изучены.

Контактное число инфекции – комплексный (multi-faceted) параметр, который отражает биологические (вирулентность возбудителя), экологические (скученность населения, уровень сточных вод) и социальные факторы (режимно-ограничительные мероприятия, в том числе локдаун).

Имеются оценки контактного числа  $R$  в зависимости от нозологии, вынесенные (Anderson, 1982, 2013). В этой же работе показана значительная вариабельность  $R$  внутри инфекций (нозологий). Поэтому контактное число  $R$  следует признать вариабельным в зависимости от территорий, групп населения, временных периодов (в зависимости от санитарных условий). Оценки контактного числа  $R$  могут осуществляться как в эпидемических очагах (Shah et al., 2020) так и путем решения обратной задачи воспроизводства динамики по кривым заболеваемости (Hadelar, 2011).

Параметр интенсивности инфекции (заражения)  $\alpha$  характеризует длительность инфекционного процесса (Zhou et al., 2019). Сопряженным параметром является интенсивность выздоровления  $\beta$ . При инфекциях без смертности  $\alpha = \beta$ . Если коэффициент смертности  $\epsilon$  существует, то  $\alpha = \beta + \epsilon$ . Если выздоровление отсутствует, то человек заражает в течение всей жизни  $\alpha = \mu, \beta = 0$ .

Естественное движение населения (приток и отток) обозначается параметром  $\mu$ . При рассмотрении организованного населения с внутренней (в группе) циркуляцией возбудителя параметр  $\mu$  имеет смысл обратного времени пребывания в группе (например, время пребывания в детском дошкольном учреждении, время пребывания в школе). В этом случае нужна корректировка, потому что, например, часть детей приходят в школу из детского сада с выработанным иммунитетом. Также для некоторых инфекций параметр  $\mu$  имеет смысл пребывания в группе риска; например, известно, что среднее время пребывания в популяции потребителей внутривенных психоактивных веществ составляет 2-5 лет, что включает в себя высокую смертность от наркозависимости. При детских инфекциях параметр  $\mu$  определяется по среднему возрасту заболевших.

Особую эпидемиологическую опасность представляют группы с высоким и частичным обновлением (например, воинские формирования); в этих группах формируются самый высокий уровень заболеваемости. Параметр оттока населения является относительным коэффициентом, т. к. указано значение переменной. Параметр притока населения является абсолютной величиной и обозначает количество людей, входящих в состав населения каждый день. При детских инфекциях - это число ежедневных

рождений. Для удобства он обозначается как  $N\mu$ , где  $N$  действительное целое число.

Еще одним важным параметром является коэффициент потери иммунитета  $k$ . При инфекциях с пожизненным иммунитетом он равен нулю (корь). Среднее значение данного коэффициента для COVID-19 составляет 0,0055 (1/180 дней) (Sevik et al., 2021). Высокое значение коэффициента потери иммунитета обуславливает большее значение заболеваемости.

### *3.2. Отбор и характеристика параметров управления.*

В физических и технических системах имеется четкое понимание управления, причем эффективное управление всегда подразумевает достижение целевого значения путем выбора правильной траектории, получение результата. В эпидемиологических системах возникают сложности в выборе правильной траектории. В глобальном плане управление эпидемическим процессом представляет собой систему направленных воздействий, результатом которых является систематическое снижение заболеваемости населения, вплоть до прерывания эпидемического процесса и его ликвидации. Основным параметром управления является интенсивность вакцинации (и доконтактной профилактики) восприимчивых  $\lambda_1$  и переболевших  $\lambda_2$ . Параметр  $\lambda_2$  используется для инфекций с потерей иммунитета. Контроль посредством изоляции, выявления и лечения делится на две части:  $\delta_1$  - для лиц с острой инфекцией,  $\delta_2$  - для носителей. Выявление и лечение носителей имеет большое значение, так как без этого ликвидация эпидемий невозможна. Воздействие на механизм передачи определяется коэффициентом управления  $r$ , снижающим вероятность эффективного контакта  $rR$ . Меры воздействия на механизм передачи включают в себя все способы уменьшения эффективных контактов, то есть локдаун, межгрупповую изоляцию, безопасное поведение, санитарные меры.

**Note 1.** *Выявление инфицированных проводится при помощи клинических, эпидемиологических и лабораторных методов. Клинические методы предполагают выявление ярких симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, потеря обоняния и вкуса). Эпидемиологические методы – сужение круга поиска среди лиц, находящихся в непосредственном контакте или потенциальном контакте (группа риска). Лабораторные*

методы включают обследование на ДНК/РНК и/или антиген возбудителя инфекции. С целью большего выявления источников возбудителей инфекции, в том числе на ранних стадиях заболевания, проводится тестирование в окружении источников возбудителей инфекции и повторные (скринирующие, сатурационные) тестирования, в том числе с применением неинвазивных тестов.

**Note 2.** Лечение выявленных заболевших приводит к снижению концентрации возбудителя в организме человека, снижению инфекционной активности и уменьшению распространения болезни. При некоторых инфекциях возможна изоляция выявленного больного на дому или в стационаре. В этом случае человек переходит в класс Q - карантинизированные.

**Note 3.** Профилактика заражения восприимчивых лиц включает вакцинацию и профилактическое лечение (до и после контакта). Вакцинация предполагает ревакцинацию, что обеспечивает сохранение иммунитета.

**Note 4.** Воздействие на механизм передачи инфекции включает санитарные мероприятия в отношении среды обитания человека, а также режимно-ограничительные мероприятия (например, введение режима самоизоляции). Восприимчивых людей не пускают в зараженную зону.

### 3.3. Переменные модели и дифференциальные уравнения

Система уравнений эпидемического процесса в условиях достаточности ресурсов управления – **концептуальная модель управления** - состоит из 7 независимых дифференциальных уравнений, отражающих

динамику 7 основных переменных:

$$\left\{ \begin{array}{l} S(t)' = -\frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} + \\ \quad + \mu N - \mu S(t) + k_1R(t) + k_2V(t) - \lambda_1S(t) \\ E(t)' = \frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)} - (\gamma_1 + \mu)E(t) \\ A(t)' = \gamma_1E(t) - (\beta_1 + \gamma_2 + \epsilon_1 + \delta_1 + \mu)A(t) \\ C(t)' = \gamma_2A(t) - (\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)C(t) \\ R(t)' = \beta_1A(t) + \beta_2C(t) + \delta_3Q(t) - (\lambda_2 + k_1 + \mu)R(t) \\ V(t)' = \lambda_1S(t) + \lambda_2R(t) - (k_2 + \mu)V(t) \\ Q(t)' = \delta_1A(t) + \delta_2C(t) - (\delta_3 + \mu)Q(t) \end{array} \right. \quad (1)$$

Диаграмма, разъясняющая модель, дана на рис. 1. Скрытой остается переменная, которая зависит от других, и включает людей, которые покинули популяцию и умерли из-за инфекции и естественных причин (класс  $DW$  - *Dead and Withdrawn*). Перед лечением больных выявляют и изолируют, формируя класс  $Q$ . Таким образом, класс  $Q$  и класс  $DW$ , не представлены для взаимодействия в качестве контактов, как потенциально эффективных ( $S$ ), так и потенциально неэффективных (классы  $E$ ,  $A$ ,  $C$ ,  $R$ ,  $V$ ). Очень важно не пустить классы  $DW$  и  $Q$  в массовое действие (взаимодействие). Поскольку модель записана в абсолютных числах, абсолютное число восприимчивых – числитель  $S(t)$  должен иметь знаменатель  $S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)$ , чтобы показать вероятность контактов инфицированных и восприимчивых. Таким образом, модель хорошо представляет массовое действие в случае, если общая численность населения меняется, либо растет, либо остается стабильной, либо уменьшается.

Переменные, параметры инфекционного и эпидемического процесса, параметры управления приведены в таблице 2.

Переменные:  $S$  - количество восприимчивых,  $E$  - количество подвергшихся воздействию, но еще не заразившихся,  $A$  - количество остро инфицированных,  $C$  - количество хронически инфицированных,  $R$  - количество устойчивых,  $V$  - количество имеющих поствакцинальный иммунитет,  $Q$  - количество изолированных для лечения (на карантине).

Параметры инфекционного процесса:  $\alpha$  - интенсивность заражения,  $\beta$  - интенсивность выздоровления,  $k$  - интенсивность потери иммунитета,

Таблица 2: : Переменная и параметры концептуальной модели управления эпидемическим процессом

| Обозначение   | Описание   |
|---|--|
| Переменные  |  |
| $S$   | восприимчивый  |
| $E$   | подверженный, но еще не заразный   |
| $A$   | острая инфекция  |
| $C$   | хроническая инфекция (носители)  |
| $R$   | иммунный - устойчивый  |
| $V$   | иммунный - вакцинированный   |
| $Q$   | изолированные  |
| Параметры   |  |
| $\alpha_1$  | интенсивность заражения остро инфицированных   |
| $\alpha_2$  | интенсивность заражения хронически инфицированных  |
| $\beta_1$   | интенсивность выздоровления остро инфицированных   |
| $\beta_2$   | интенсивность выздоровления хронически инфицированных  |
| $\gamma_1$  | интенсивность перехода в острую инфекцию   |
| $\gamma_2$  | интенсивность перехода инфекции в хроническую  |
| $k_1$   | интенсивность потери естественного иммунитета  |
| $k_2$   | интенсивность утраты вакцинного иммунитета   |
| $\epsilon_1$  | смертность от острых инфекций  |
| $\epsilon_2$  | смертность хронически инфицированных   |
| $R_1$   | частота контактов остро инфицированных   |
| $R_2$   | частота контактов с хронически инфицированными   |
| $\mu$   | интенсивность оттока   |
| $\mu N$   | интенсивность притока  |
| Коэффициенты управления (коэффициенты интенсивности управления) |  |
| $\lambda_1$   | интенсивность вакцинация восприимчивых и доконтактная профилактика   |
| $\lambda_2$   | интенсивность вакцинации переболевших  |
| $\delta_1$  | интенсивность выявления, выделения и лечения остро инфицированных  |
| $\delta_2$  | интенсивность выявления, изоляции и лечения хронически инфицированных                                      |
| $\delta_3$  | интенсивность возврата из изоляции с иммунитетом   |
| $r$   | добавленный компонент управления контактным числом инфекции за счет реализации безопасных и санитарных мер |

$\epsilon$  - уровень смертности, связанной с инфекционной болезнью.

Параметры эпидемического процесса:  $R$  - контактное число инфекции,  $\mu$  - интенсивность оттока населения,  $\mu N$  - интенсивность притока населения.

Коэффициенты управления (коэффициенты интенсивности управления):  $\lambda_1$  - интенсивность вакцинации восприимчивых и доконтактной профилактики,  $\lambda_2$  - интенсивность вакцинации выздоровевших (они, возможно, потенциально утратили иммунитет и поэтому нуждаются в вакцинации),  $\delta_1$  - интенсивность выявления, изоляции и лечения остро инфицированных,  $\delta_2$  - интенсивность выявления, изоляции и лечения хронически инфицированных,  $r$  - влияние на контактное число инфекции с добавлением компонента контроля за счет осуществления мер безопасности и санитарно-гигиенических мероприятий.

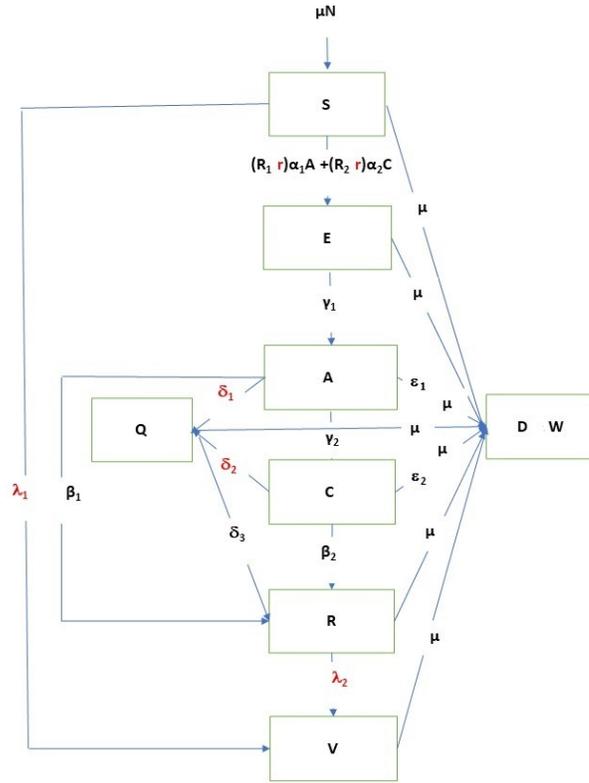


Рис. 1: Диаграмма модели. Переменные в блоках, параметры эпидемии и инфекции выделены черным, параметры управления выделены красным.

Чтобы получить сезонные колебания заболеваемости, следует добавить сезонную вариабельность к контагиозности остро и хронически инфицированных:

$$\begin{cases} R_1(t) = R_{10} \left( 1 + \iota \sin \left( \frac{2\pi t + \theta}{T} \right) \right) \\ R_2(t) = R_{20} \left( 1 + \iota \sin \left( \frac{2\pi t + \theta}{T} \right) \right) \end{cases} \quad (2)$$

Параметры эпидемического процесса:  $R_10$  – базовое значение контактного числа для больных острой формой заболевания,  $R_20$  – базовое значение контактного числа для больных хронической формой заболевания,  $\iota$  – интенсивность сезонных колебаний,  $\theta$  – продолжительность фазового сдвига, указывающего на сезонный максимум,  $T$  – размерность (интервал наблюдения: 365,25 дней, 12 месяцев, 52,18 недель).

Система дифференциальных уравнений (1) отображает количество новых случаев, полученных от инфицированных в острой фазе заболевания и хронической фазе заболевания (носителей). Абсолютное число новых случаев.

$$\frac{rS(t)(R_1\alpha_1A(t) + R_2\alpha_2C(t))}{S(t) + E(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t)}$$

Основным параметром управления является вакцинация восприимчивых  $S(t)$  с интенсивностью  $\lambda_1$ . При инфекциях с пожизненным иммунитетом ( $k = 0$ ) как естественный, так и искусственный иммунитет приводят к пожизненному иммунитету. И вакцинация, и ревакцинация необходимы для формирования пожизненного иммунитета. Модель для  $k \neq 0$  предполагает необходимость вакцинации выздоровевших пациентов. Интенсивность вакцинации выздоровевших больных обозначена как  $\lambda_2$ . В некоторых случаях люди вакцинируются без клинических и серологических данных о перенесенном заболевании. В этом случае,  $\lambda_1 = \lambda_2$ .

В модели введено допущение, что изолированные лица переносят заболевание и возвращаются с иммунитетом.

Система эпидемического процесса действует в абсолютных цифрах.

#### 3.4. Свойства системы

Тривиальное стационарное решение системы дифференциальных уравнений (1):

$$\begin{aligned} E1 &= A1 = C1 = Q1 = 0 \\ S1 &= \frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda_1 + \mu} \\ V1 &= \frac{N\lambda_1}{k_2 + \lambda_1 + \mu} \end{aligned}$$

Матрица Якоби для тривиального решения Яс 1 показана на рисунке 2.

$$\text{Jac1} = \begin{pmatrix}
-\mu - \lambda l & 0 & -\frac{r(k_2 + \mu)N\alpha_1 l}{(k_2 + \lambda l + \mu)\left(\frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda l + \mu} + \frac{N\lambda l}{k_2 + \lambda l + \mu}\right)} & -\frac{r(k_2 + \mu)N\alpha_2 m}{(k_2 + \lambda l + \mu)\left(\frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda l + \mu} + \frac{N\lambda l}{k_2 + \lambda l + \mu}\right)} & k_1 & k_2 & 0 \\
0 & -\gamma l - \mu & \frac{r(k_2 + \mu)N\alpha_1 l}{(k_2 + \lambda l + \mu)\left(\frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda l + \mu} + \frac{N\lambda l}{k_2 + \lambda l + \mu}\right)} & \frac{r(k_2 + \mu)N\alpha_2 m}{(k_2 + \lambda l + \mu)\left(\frac{(k_2 + \mu)N}{k_2 + \lambda l + \mu} + \frac{N\lambda l}{k_2 + \lambda l + \mu}\right)} & 0 & 0 & 0 \\
0 & \gamma l & -\beta l - \gamma^2 - \epsilon l - \delta l - \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \gamma^2 & -\beta_2 - \epsilon_2 - \delta_2 - \mu & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \beta l & \beta_2 & -k_1 - \mu - \lambda_2 & 0 & \delta_3 \\
\lambda l & 0 & 0 & 0 & \lambda_2 & -k_2 - \mu & 0 \\
0 & \varrho & \delta l & \delta_2 & 0 & 0 & -\delta_3 - \mu
\end{pmatrix}$$

Рис. 2: Матрица Якоби для тривиального стационарного решения

Характеристический полином многочленный, все 7 коэффициентов были определены, упрощены и подвергнуты сравнению.

**Formula 1.**

$$r > \frac{(\lambda_1 + k_2 + \mu)(\gamma_2 + \epsilon_1 + \mu + \beta_1 + \delta_1)(\gamma_1 + m\mu)(\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)}{(R_1(\beta_2 + \epsilon_2 + \delta_2 + \mu)\alpha_1 + R_2\alpha_2\gamma_2)\gamma_1(k_2 + \mu)}$$

В случае, указанном в формуле, все 7 коэффициентов характеристического полинома  $\text{Jac1}$  положительны, и тривиальное стационарное решение устойчиво (инфекция исчезла из популяции). В противном случае, по меньшей мере один коэффициент отрицательный, что означает, что тривиальное стационарное решение неустойчиво, и инфекция может существовать. Результат не зависит от параметров  $\mu N$ , интенсивности утраты естественного иммунитета  $k_1$ , перехода карантинизированных в переболевшие  $\delta_3$ . Тем не менее, время достижения «нулевой» инфицированности может зависеть от данных параметров.

Если условия управления близки к пороговым, время исчезновения инфекции значительно. Это особенно проявляется при хронических инфекциях (малая величина  $\alpha_1$ ), носительстве (малая величина  $\alpha_1$ ), временном иммунитете, что затрудняет движение к тривиальному равновесию. Конкретное время достижения критически малой концентрации может быть получено при помощи численного решения дифференциальных уравнений. Также была получена формула управления эпидемическим процессом. Она содержит уровни интервенции, при которых эпидемический процесс заканчивается – время ареста эпидемии.

Ниже приведена формула (2), которая описывает за время  $t$  достижение критической концентрации  $n$  источников инфекции,  $\delta$ - интенсивность выявления и лечения заболевших,  $\lambda$  - интенсивность вакцинации,

$S_0$  - число восприимчивых до начала интервенционной кампании,  $I_0$  - число инфицированных до начала интервенционной кампании. Формула позволяет выявить конкретные значения  $\delta$  и  $\lambda$  для ограничения эпидемического процесса в течение конкретного времени. Вывод формулы представлен в Приложении Б

**Formula 2.**

$$\begin{aligned}
\delta = & ((RI_0\alpha - k)((k + \lambda + \mu)^2(RY_0\alpha + \lambda + \mu)^2 \ln(I_0/n) - R^2I_0((Y_0 - 1)(\mu t + 1)k^2 + \\
& + ((2t\mu^2 + (\beta t + 2\lambda t + 1)\mu + \lambda t\beta + \lambda + \beta)I_0 - (2(\lambda + \mu)(t\mu + (1/2)S_0 + 1/2))k + \\
& + (\lambda + \mu)^2(t(\mu + \beta)I_0 - t\mu - S_0))\alpha^2 - 2(((t\mu^2 + (\lambda t + (1/2)t\beta + 1/2)\mu + \\
& + (1/2)\lambda t\beta + (1/2)\lambda + (1/2)\beta)I_0 - (1/2)\lambda - (1/2)\lambda t\mu - (1/2)t\mu^2)k^2 + \\
& + 2(\lambda + \mu)((t\mu^2 + (\lambda t + (3/4)t\beta + 1/4)\mu + 3\lambda t\beta(1/4) + \\
& + (1/4)\lambda + (1/2)\beta)I_0 - (1/2)t\mu^2 + (-(1/2)\lambda t - (1/4)S_0 + 1/4)\mu - (1/4)(S_0 + 1)\lambda)k + \\
& + (\lambda + \mu)^2(t(\mu + \beta)(\lambda + \mu)I_0 - (1/2)t\mu^2 + \\
& + (-(1/2)\lambda t - (1/2)S_0 + 1/2)\mu - (1/2)S_0\lambda))R\alpha - t(\lambda + \mu)^2 \\
& (k + \lambda + \mu)^2(\mu + \beta))e^{t(RI_0\alpha + k + \lambda + \mu)} - (-k(RI_0\alpha + \lambda + \mu)^2 \\
& ((S_0 + I_0 - 1)k + (\lambda + \mu + \beta)I_0 + (S_0 - 1)(\lambda + \mu)) \\
& e^{RI_0\alpha t} + (k + \lambda + \mu)^2(R^2S_0I_0^2\alpha^2 + I_0((I_0 - 1)k + (S_0 - 1)\mu + S_0\lambda)R\alpha + \\
& ((\lambda + \mu + \beta)I_0 - \lambda)k)e^{tk})R\alpha) / \\
& /((((\lambda t + \mu t + 1)k + t(\lambda + \mu)^2)R^2I_0^2\alpha^2 + (2(\lambda + (1/2)k + \mu) \\
& ((\lambda t + \mu t + 1)k + t(\lambda + \mu)^2)RI_0\alpha + t(\lambda + \mu)^2(k + \lambda + \mu)^2) \\
& (RI_0\alpha - k)e^{t(RI_0\alpha + k + \lambda + \mu)} - \\
& - ((RI_0\alpha + \lambda + \mu)^2e^{RI_0\alpha t} - e^{tk}(k + \lambda + \mu)^2)Rk\alpha I_0)
\end{aligned}$$

**Rule 1.** Чем больше влияние вакцинации и доконтактной профилактики и чем интенсивнее выявление и ограничение источников инфекционного агента, тем меньший объем изоляции необходим. Чем выше уровень вакцинации и доконтактной профилактики, тем ниже может быть уровень выявления источников возбудителя инфекции. Соотношение между параметрами управления, параметрами управления и временем до достижения результата - изображаются на эпидемических диаграммах. Эпидемические диаграммы визуализируют необходимые уровни воздействия, чтобы остановить эпидемию.

### 3.5. Эпидемическая диаграмма (цветной график эпидемии)

Эпидемическая диаграмма визуализирует формулу борьбы с эпидемией и показывает условия потери устойчивости между основными параметрами управления:  $r$ ,  $\delta$  ( $\delta_1$  и/или  $\delta_2$ ),  $\lambda$  ( $\lambda_1$  и/или  $\lambda_2$ ).

Эпидемическая диаграмма (эпи-диаграмма) представляет собой функцию двух аргументов, а именно значений воздействия на контактное число  $r$ , в зависимости от интенсивности выявления, изоляции и лечения источников инфекции  $\delta$  и объема вакцинации  $\lambda$ . Пример диаграммы показан на рис. 3. При высокой интенсивности  $\delta$  и  $\lambda$  снижение контактного числа инфекции (например, локдаун) не требуется ( $r=0$ , синий цвет). При низкой интенсивности  $\delta$  и  $\lambda$ , требуется резкое снижение контактного числа инфекции ( $r = 1.6$ , желтый цвет).

Таким образом, цветной график эпидемии показывает, что при значительных усилиях по выявлению источников инфекции и вакцинации уровни изоляции могут быть ниже. Диаграмма является цифровой и показывает конкретные значения.

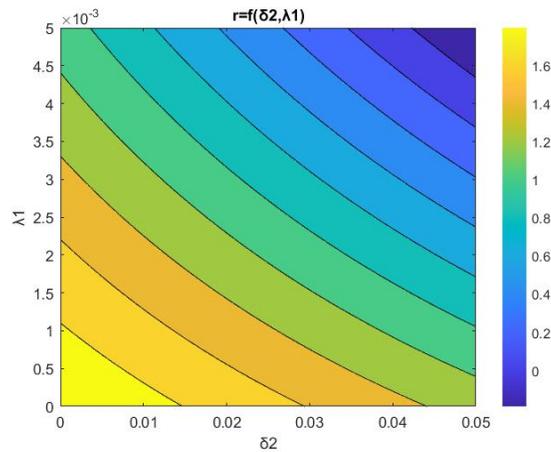


Рис. 3: Эпидемическая диаграмма (цветной график эпидемии). Для инфекций с параметрами  $R = 3$ ,  $\mu = 0.000157$ ,  $\alpha = \beta = 0.074$ ,  $k = 0.0055$ ,  $\lambda_2 = 0.0001$ ,  $\delta_1=0$ .

### 3.6. Эпидемический коридор

Для формирования эпидемического коридора от времени к целевому уравнению закладывают два граничных условия управления: 1 – с максимальной величиной параметров управления  $r$ ,  $\delta$ ,  $\lambda$ ; 2 – с минимальной, но достаточной величиной параметров управления  $r$ ,  $\delta$ ,  $\lambda$ . Пересечение этих

кривых с осью абсцисс представляет собой время достижения цели (минимальной концентрации источников возбудителя инфекции) при условии минимальной и максимальной интенсивности контроля. На рис. 4, минимальное время достижения цели составило 200 дней, максимальное время достижения — 500 дней. В ходе реализации интервенционной программы интенсивность параметров контроля меняется, но траектория управления остается в пределах эпидемического коридора. При компенсации недостаточного влияния одного из параметров на другие параметры, траектория управления находится в середине эпидемического коридора.

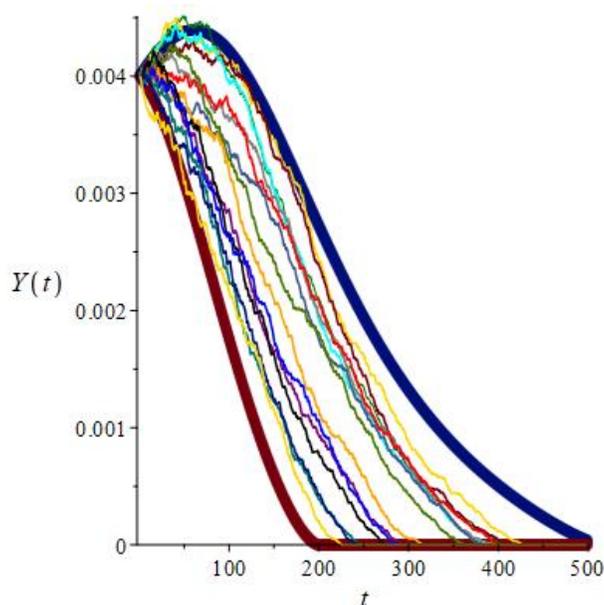


Рис. 4: Эпидемический коридор. Для инфекций с параметрами  $R = 5.1$ ,  $\mu = 0.000273973$ ,  $\alpha = \beta = 0.071428571$ ,  $k = 0.0001$ ,  $\lambda_{min} = 0.0001$ ,  $\delta_{min} = 0.0001$ ,  $\lambda_{max} = 0.0002$ ,  $\delta_{max} = 0.0002$ .

Таким образом, эпидемические графики демонстрируют взаимозаменяемость параметров управления и их улучшение для достижения цели в наилучшее время.

### 3.7. Эпидемический куб

Эпидемический куб — это еще одна форма эпидемической диаграммы. Элементом куба является время до результата. Целевым результа-

том является состояние с менее чем 1 инфицированным человеком за период максимальной продолжительности инфекции. Соответствующая эпидемиологическая диаграмма представлена на рис. 5.

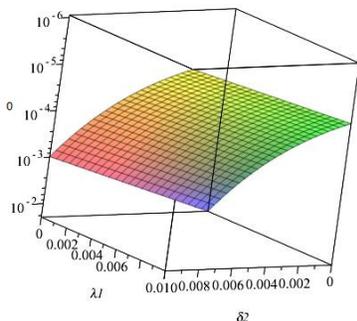


Рис. 5: Эпидемиологическая диаграмма: взаимозависимости между выявлением и ограничением источников возбудителя  $\delta_2$ , вакцинацией  $\lambda_1$ , порядок уменьшения зараженного населения  $o$ . Время достижения целевой концентрации  $t = 300$  дней.  $\mu = 0.00157$ ;  $R = 3$ ;  $k = 0.0055$ ;  $\mu = 0.00157$ ;  $\lambda_2 = 0.0001$ ;  $\alpha = \beta = 0.074$ ,  $\delta_1 = 0$ ,  $Y_0 = 0.005$ ,  $X_0 = 0.33$ .

При достижении количества инфицированных меньше 1 кванта (человека) означает местную элиминацию.

Таким образом, управление является активным и агрессивным. Оно должен охватывать все возможные параметры управления, с заданной на основании расчетов интенсивностью для достижения целей по прекращению эпидемического процесса. Если все три фактора управления остаются на более высоком уровне, время прерывания эпидемического процесса сокращается и прекращение эпидемического процесса достигается.

#### 4. Использование модели для измерения силы эпидемического процесса

##### 4.1. Эпидемические данные и оценка параметров

В качестве материалов использовались данные медицинских организаций о числе регистрируемых случаев 11 острых инфекций: корь, краснуха, эпидемический паротит, вирусный гепатит А, грипп А, COVID-19, коклюш, ветряная оспа, скарлатина, дизентерия Зонне, гонорея; и

2 хронических инфекций (вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция) – всего 13 инфекций. Период наблюдения охватывал: корь – 60 лет (1961-2021), краснуха – 46 лет (1975-2021), эпидемический паротит – 60 лет (1961-2021), вирусный гепатит А – 51 год (1970 – 2021), грипп А – 29 лет (1992-2021), COVID-19 – 665 дней (01.03.2020-25.12.2021), коклюш – 30 лет (1991-2021), ветряная оспа – 30 лет (1991-2021), скарлатина – 33 года (1961-1994), дизентерия Зонне – 30 лет (1991-2021), гонорея – 30 лет (1991-2021), вирусный гепатит С – 30 лет (1991-2021), ВИЧ-инфекция – 30 лет (1991-2021).

Всего проанализировано 413 887 случаев: корь – 17 485, краснуха – 18 049, эпидемический паротит – 19 350, вирусный гепатит А – 4 826, грипп А – 196 890, COVID-19 – 85 997, коклюш – 1 558, ветряная оспа – 26 633, скарлатина – 15 838, дизентерия Зонне – 3 332, гонорея – 8 694, вирусный гепатит С – 1 468, ВИЧ-инфекция – 13 767.

Данные по кори, краснухе, эпидемическому паротиту, вирусному гепатиту А, ветряной оспе и скарлатине собраны в городе Новомосковске Тульской области; данные о гриппе А, коклюше, дизентерии Зонне, гонорее собраны в городе Туле; вирусному гепатиту С и ВИЧ-инфекции – в Тульской области; COVID-19 – в городе Хасавюрте Республики Дагестан.

Интервал наблюдения за инфекциями варьировался. По гриппу А и COVID-19 собраны ежедневные данные; по кори, краснухе, эпидемическому паротиту, вирусному гепатиту А, коклюше, ветряной оспе, скарлатине, дизентерии Зонне и гонорее – недельные данные; вирусному гепатиту С и ВИЧ-инфекции – месячные данные.

Параметры эпидемического процесса, а именно контактное число  $R$ , интенсивность сезонных колебаний  $\iota$  определялось путем поиска наилучшего сопоставления модельных данных с реальными. Длительность фазового сдвига  $\theta$  определялась по дню максимальной заболеваемости на кривой сезонности. Время пребывания в группе  $\mu$  определялось по среднему возрасту заболевших и принадлежности заболевших к организованным дошкольникам/школьникам. Сведения о параметрах инфекционного процесса  $\alpha$  и  $k$  взяты из доказательных литературных источников (Приложение А).

Сопоставление модельных данных с реальными проводили путем вы-

числения Евклидова расстояния  $D$  по формуле:

$$D = \sqrt{\frac{\sum_0^P (I_t - M_t)^2}{P}}$$

где  $I_t$  – фактическое значение числа новых случаев за интервал наблюдения  $t$ ,  $M_t$  – модельное значение числа новых случаев за интервал наблюдения  $t$ ,  $P$  – длительность наблюдения. Подбор (оптимизация) параметров проводился путем минимизации Евклидова расстояния с использованием метода универсального градиентного спуска; осуществлялся индивидуальный, попарный и групповой подбор параметров в заданных пределах с применением 3-5 итераций (Fazakas-Anca et al., 2021).

#### 4.2. Аэрозольные инфекции с пожизненным иммунитетом

Проанализирована (в довакцинальные периоды) еженедельная динамика числа новых случаев заболеваний корью, эпидемическим паротитом, ветряной оспой в городе с численностью 140 тысяч человек (г. Новомосковск); коклюшем – в городе с численностью 500 тысяч человек (г. Тула). Наблюдение за динамикой эпидемического процесса кори проводилось с 1961 по 1968 (7 лет), эпидемического паротита – с 1961 по 1984 (23 года), ветряной оспы – с 1991 по 2021 (30 лет), коклюша – с 1991 по 1995 (4 года). В данный интервал времени вакцинация от указанных инфекций не осуществлялась и эпидемический процесс развивался как автономная система.

Изучение вирусных инфекций (корь, краснуха, эпидемический паротит) дополнено изучением бактериальной инфекции - коклюш (возбудитель *Bordetella pertussis*).

Основная масса заболеваний встречалась у организованных дошкольников и младших школьников. Соответственно время средней продолжительности жизни в группе составляло 506.3 недели, или 9.7 лет ( $\mu = 0.002$ ).

Численность организованных дошкольников и младших школьников, находящихся в контакте и вовлеченных в воздушно-капельный путь передачи кори, эпидемического паротита, ветряной оспы в городе Новомосковске ( $N$ ), составила 18 000 человек. Численность населения, вовлеченного в активный контакт при коклюше в городе Тула, составила 3 000, так как данная инфекция часто протекает в легкой и стертой форме (Cherry, 2013), а большинство случаев заболеваний приходится на детей до 5 лет (Greenberg et al., 2005).

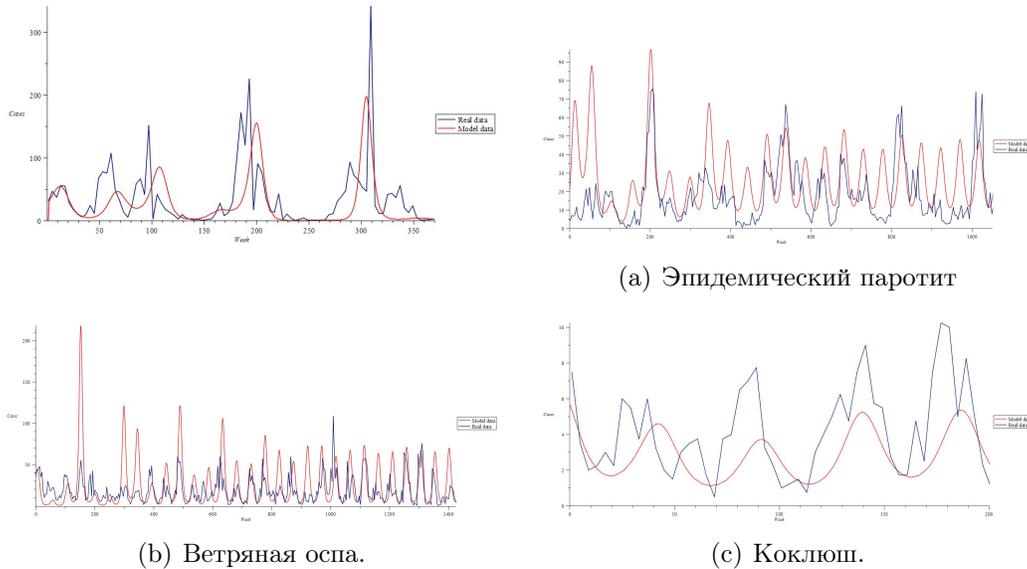


Рис. 6: Реальные данные и модельные данные о новых случаях аэрозольных инфекций с пожизненным иммунитетом.

Среднее время продолжительность жизни группы организованных дошкольников составило 313.2 недели, или 6 лет. Длительность заражения (и, соответственно, выздоровления) при кори составила 1.6 недель (11 дней), эпидемическом паротите – 3.1 недель (22 дня), ветряной оспе – 3.0 недель (21 день), коклюше – 2.7 недель (19 дней). Для данных инфекций характерно формирование пожизненного иммунитета ( $k=0$ ). Интенсивность сезонных колебаний  $\iota$  варьировала от 0.13 при кори до 0.45 при ветряной оспе. Максимальная заболеваемость корью, эпидемическим паротитом, ветряной оспой пришлась на январь, коклюшем – на сентябрь. Наибольшая контагиозность отмечалась у кори ( $R = 5.1$ ), наименьшая – у коклюша ( $R = 3.0$ ).

Параметры инфекционного и эпидемического процесса и начальные условия его развития даны в таблице 4.

На рисунке 6 представлена еженедельная динамика новых случаев детских инфекций.

Из рисунка 6 видно, что модель воспроизводит сезонные и циклические колебания заболеваемости, причем циклические колебания заболеваемости обусловлены наложением синусоидальных возмущений на собственную частоту колебания системы. При кори отмечается подъемы 1

раз в 2 года (biennial peaks), что и описывалось в классических работах по эпидемиологии (Marguta and Parisi, 2016).

Модель заболеваемости эпидемическим паротитом воспроизвела 3-4 летнюю периодичность, модель ветряной оспы – 4-летнюю периодичность, однако модельные кривые к концу наблюдения находятся ближе к стационарным значениям, в то время как по реальным данным периодические колебания продолжают. Реальные системы эпидемического процесса испытывают больше возмущений. Поскольку интервал наблюдения при коклюше занял 4 года, он недостаточен для оценки периодичности, отчетливо видна только сезонность.

#### 4.3. Аэрозольные инфекции с потерей иммунитета

Изучение динамики заболеваний краснухой и респираторной стрептококковой инфекцией, скарлатиной проводилось в городе Новомосковске; гриппом А – в городе Туле; COVID-19 – в городе Хасавюрте Республики Дагестан с населением 146 тыс. человек. Таким образом, изучение вирусных инфекций дополнено изучением бактериальной инфекции (*Streptococcus pyogenes*). Период наблюдения за эпидемическим процессом краснухи охватывал 31 год (с 1975 по 2006), скарлатины – 24 года (с 1961 по 1985), гриппа А – 5 лет (с 1992 по 1997), COVID-19 – 1.8 лет (с марта 2020 по декабрь 2021).

Среднее время жизни группы при краснухе и скарлатине составило 9.7 лет – так же, как и при других детских инфекциях; при гриппе и COVID-19 – 20 лет, что соответствовало возрастной структуре населения на момент наблюдения. Численность населения, вовлеченного в активный контакт, при краснухе и скарлатине составила 18000. Ввиду большей численности населения города, в активную передачу гриппа вовлечено 60000 человек, COVID-19 – 13500 человек. Больной является заразным 19 дней при краснухе, 7 дней при скарлатине, 5 дней при гриппе и 14 дней при COVID-19.

Данные инфекции характеризуются возможностью потери иммунитета ( $k \neq 0$ ), причем эти возможности неодинаковы. При краснухе повторные случаи заболевания возможны, но являются редкими ( $k = 0.000251$ ; 1/неделя). При скарлатине скорость потери иммунитета больше:  $k = 0.000383$  (1/неделя). При гриппе  $k = 0.00005$  (1/день), COVID-19 -  $k = 0.0055$  (1/день) - COVID-19 характеризуется значительной скоростью потери иммунитета.

При краснухе сезонные колебания более выражены с максимальным подъемом в январе. Максимальная заразительность скарлатиной пришлась на октябрь, гриппом и COVID-19 – на сентябрь. Контактное число  $R$  колебалось от 1.6 при скарлатине до 5.7 при COVID-19.

Рассмотрим соответствие модели реальным данным более подробно на примере краснухи. Краснуха – аэрозольная вирусная инфекция, поражающая в основном детей в возрасте от 1 до 9 лет. Медико-социальная значимость инфекции – воздействие на плод, приводящее к развитию энцефалита, инсулинозависимого сахарного диабета, а также к гибели плода. По данной инфекции получен максимальный ряд данных по наблюдению в довакцинальном периоде (31 год), поэтому на ней останавливаемся. Подъемы заболеваемости до начала интервенционных кампаний (2007 год) отмечались ежегодно. За 31 год зафиксировано 7 подъемов заболеваемости, длительность цикла составила 4 года.

Заболеваемость до начала вакцинальной кампании оставалась динамически стабильной и сохранялась на высоком уровне. Модель воспроизводит динамическую стабильность (повторяющиеся эпидемии) краснухи.

В то же время наложение пиков не является абсолютным: 4 подъема совпадают по времени, 3 подъема – не совпадают. Однако выявлено совпадение в уровнях заболеваемости. Начало цикла в области высокой восприимчивости населения с постепенным (за 2 года) ростом заболеваемости. Высокий подъем начинается при значительной межсезонной заболеваемости значительной восприимчивости населения. После высокого подъема два годовых подъема происходят в области низкой восприимчивости населения.

Частичное несовпадение фаз отмечается и в двух других моделях: респираторная стрептококковая инфекция, скарлатина и грипп, при этих инфекциях имеет значение изменчивость возбудителя.

Наше исследование показало, что при всех инфекциях, кроме COVID-19, стартовая точка была близка к равновесию. При COVID-19 колебания осуществлялись вдали от равновесия, эпидемия началась на фоне восприимчивости населения. Получена очень хорошая сопоставимость реальных и модельных данных.

#### *4.4. Кишечные инфекции*

Динамика заболеваемости гепатитом А представлена по городу Новомосковску, дизентерией Зонне – по городе Туле. Длительность наблюдения за динамикой заболеваемости гепатитом А составила 27 лет (с 1970

Таблица 3: Параметры и начальные условия эпидемического процесса аэрозольных инфекций с пожизненным иммунитетом.

|             | Корь   | Эпидемический паротит | Ветряная оспа | Коклюш |
|-------------|--------|-----------------------|---------------|--------|
| $R$         | 5.1    | 3.6                   | 3.3           | 3.0    |
| $\iota$     | 0.13   | 0.24                  | 0.45          | 0.20   |
| $\theta$    | -40    | -37                   | -37           | -22    |
| $\mu$       | 0.002  | 0.002                 | 0.002         | 0.003  |
| $k$         | 0      | 0                     | 0             | 0      |
| $\alpha$    | 0.636  | 0.318                 | 0.33          | 0.368  |
| $\beta$     | 0.636  | 0.318                 | 0.33          | 0.368  |
| $N$         | 18,000 | 18,000                | 18,000        | 3,000  |
| $S_0$       | 3,600  | 5,400                 | 4,500         | 990    |
| $A_0$       | 45     | 20                    | 90            | 8      |
| $T$         | 52.18  | 52.18                 | 52.18         | 52.18  |
| Размерность | Неделя | Неделя                | Неделя        | Неделя |

Таблица 4: Параметры и начальные условия эпидемического процесса аэрозольных инфекций с потерей иммунитета.

|             | Краснуха | Скарлатина | Грипп А  | COVID-19 |
|-------------|----------|------------|----------|----------|
| $R$         | 2.4      | 1.6        | 4.4      | 5.7      |
| $\iota$     | 0.33     | 0.10       | 0.12     | 0.12     |
| $\theta$    | -40      | -26        | 200      | 200      |
| $\mu$       | 0.002    | 0.002      | 0.000137 | 0.000137 |
| $k$         | 0.000251 | 0.000383   | 0.00005  | 0.0055   |
| $\alpha$    | 0.368    | 1          | 0.2      | 0.074    |
| $\beta$     | 0.368    | 1          | 0.2      | 0.074    |
| $N$         | 18,000   | 18,000     | 60,000   | 2,500    |
| $S_0$       | 6,300    | 11,880     | 19,800   | 2,225    |
| $A_0$       | 80       | 90         | 450      | 8        |
| $T$         | 52.18    | 52.18      | 365.25   | 365.25   |
| Размерность | Неделя   | Неделя     | День     | День     |

по 1997), дизентерией Зонне – 8 лет (с 1991 по 1999). Эти инфекции передаются от человека к человеку и часто возникают в организованных детских коллективах. За время наблюдения максимальная заболеваемость регистрировалась у детей дошкольного возраста и учащихся начальных классов. Средняя продолжительность жизни группы была 9,7 лет.

Численность человек, вовлеченных в активный контакт при гепатите А, составила 3000 человек в Новомосковске, при дизентерии Зонне – 500 человек в городе Туле, что связано с более благоприятной эпидемиологической обстановкой. Максимальная контагиозность гепатита А и дизентерии Зонне наблюдалась в организованных группах детей, сформированных в начале сентября (фактор «перемешивания»). Инфекционный период для гепатита А – 28 дней, для дизентерии Зонне – 10 дней. После гепатита А формируется стойкий иммунитет; после дизентерии иммунитет держится в среднем год. Контактное число гепатита А и дизентерии Зонне составило 2,9.

Модель воспроизвела 4-летнюю периодичность вирусного гепатита А.

Периодичности при дизентерии Зонне не выявлено, так как способность к исчезновению иммунитета «гасит» собственную периодичность. Отмечаются только сезонные подъемы заболеваемости.

Гепатит А является вирусной инфекцией, дизентерия Зонне - бактериальной (возбудитель *Shigella sonnei*).

#### 4.5. Гемоконтактные инфекции и инфекции с половым путем передачи

Изучены еженедельные данные числа новых случаев заболевания гонореей по городу Туле, месячные данные числа новых случаев заболевания вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией – по Тульской области в целом. Динамика заболеваемости гонореей изучалась с 1991 по 1996 (5 лет), вирусным гепатитом С – с 1991 по 2011 (20 лет), ВИЧ-инфекцией – с 1991 по 2021 (30 лет).

Проанализирована наркотическая вспышка заболеваемости гепатитом С, наркотическая и половая вспышка заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Средняя продолжительность жизни группы при гонорее составила 30 лет, при гепатите С и ВИЧ-инфекции средняя время жизни группы составило 25 лет при наркотическом пути передачи. Средняя время жизни группы при половом пути передачи ВИЧ-инфекции составило 50 лет. Половой путь передачи гепатита С не рассматривался в связи с низкой интенсивностью (Tahan et al., 2005).

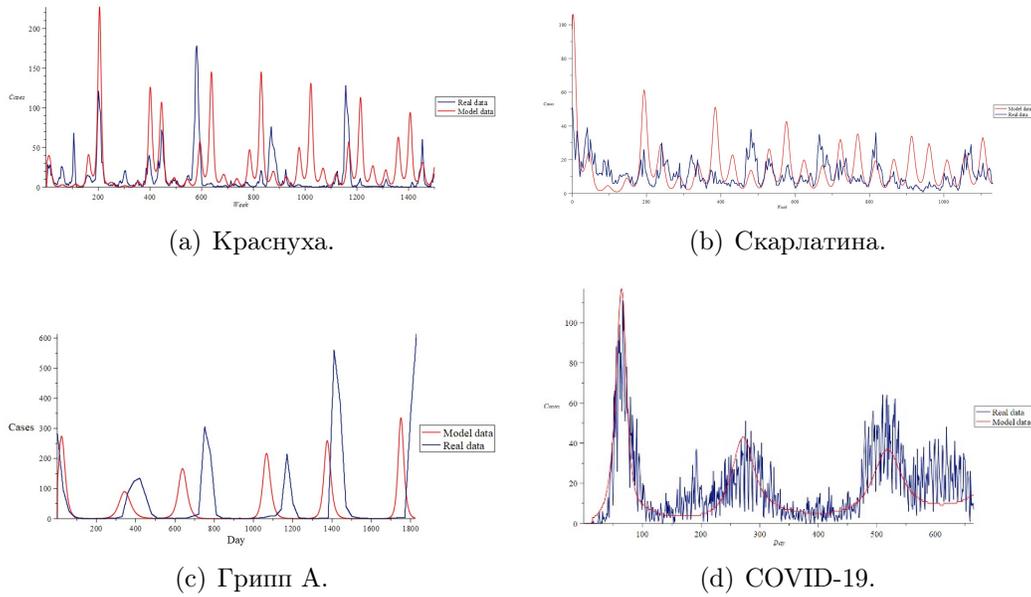


Рис. 7: Реальные и модельные данные новых случаев аэрозольных инфекций с возможной потерей иммунитета.

Таблица 5: Параметры и начальные условия эпидемического процесса кишечных инфекций.

|             | Вирусный гепатит А | Дизентерия Зонне |
|-------------|--------------------|------------------|
| $R$         | 2.9                | 2.9              |
| $\iota$     | 0.40               | 0.20             |
| $\theta$    | -19                | -17              |
| $\mu$       | 0.002              | 0.002            |
| $k$         | 0                  | 0.02             |
| $\alpha$    | 0.25               | 0.70             |
| $\beta$     | 0.25               | 0.70             |
| $N$         | 3,000              | 500              |
| $S_0$       | 1,020              | 250              |
| $A_0$       | 70                 | 20               |
| $T$         | 52.18              | 52.18            |
| Размерность | Неделя             | Неделя           |

Численность населения, вовлеченного в активный путь передачи, составила 1 200 при гонорее и гепатите С, 2 000 при наркотической вспышке ВИЧ-инфекции, 14 000 – при половой вспышке ВИЧ-инфекции.

Длительность заразного периода при гонорее составила 14 дней, при гепатите С – 5 лет, при ВИЧ-инфекции – 2.5 лет (при наркотической вспышке), 6 лет (при половой вспышке). При гонорее возможно повторное заражение через 12 недель, при гепатите С – через 10 лет (в среднем). При ВИЧ-инфекции выздоровление невозможно, иммунитета нет. Контактное число инфекции при гонорее составило 1.2, при гепатите С – 2.7, при ВИЧ-инфекции – 4.5 (наркотическая вспышка), 1.5 (половая вспышка). Для данных инфекций характерно отсутствие сезонности.

При вирусном гепатите С, в отличие от ВИЧ-инфекции, есть и выздоровление, и потеря иммунитета (разнообразие генотипов вируса). Несмотря на массовость заражения при половых контактах, из реальных и модельных данных видно, что наркотический путь передачи гепатита С и ВИЧ-инфекции сохраняет свою значимость.

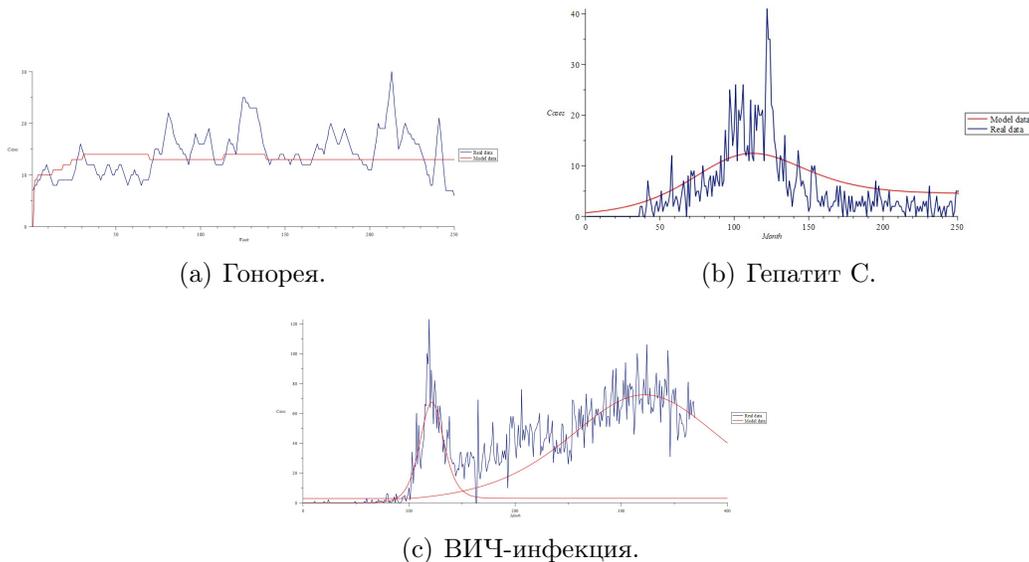
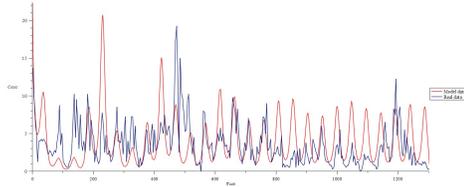
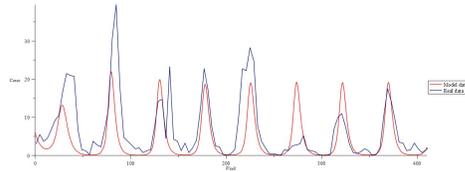


Рис. 9: Динамика инфекций с гемоконтактным и половым путем передачи. На графике числа новых случаев ВИЧ-инфекции сначала следует наркотическая вспышка, затем половая

Также получены еженедельные данные заболеваемости гонореей. Заболеваемость являлась стабильной со случайными колебаниями. Ста-



(a) Гепатит А.



(b) Дизентерия Зонне.

Рис. 8: Динамика кишечных инфекций.

Таблица 6: Параметры и начальные условия эпидемического процесса гемоконтактных инфекций и инфекций с половым путем передачи.

|             | Гонорея  | Вирусный гепатит С | ВИЧ-инфекция (наркотический/половой) |
|-------------|----------|--------------------|--------------------------------------|
| $R$         | 1.2      | 2.7                | 4.5/ 1.5                             |
| $\iota$     | 0        | 0                  | 0                                    |
| $\theta$    | 0        | 0                  | 0                                    |
| $\mu$       | 0.000694 | 0.00333            | 0.00333/ 0.00167                     |
| $k$         | 0.07777  | 0.00833            | 0                                    |
| $\alpha$    | 0.5      | 0.01666            | 0.03/0.0138                          |
| $\beta$     | 0.5      | 0.001666           | 0                                    |
| $N$         | 1,200    | 1,200              | 2,000/ 14,000                        |
| $S_0$       | 996      | 1,080              | 1,960                                |
| $A_0$       | 19       | 40                 | 40                                   |
| $T$         | 52.18    | 12                 | 12                                   |
| Размерность | Неделя   | Месяц              | Месяц                                |

бильность заболеваемости определяется практическим отсутствием иммунитета, связанным с изменчивостью *Neisseria gonorrhoeae*.

#### 4.6. Сравнительное изучение динамики инфекций

По параметрам инфекционного процесса инфекции разделились следующим образом: инфекции без иммунитета – ВИЧ-инфекция; инфекции с пожизненным иммунитетом – корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, коклюш, вирусный гепатит А; инфекции с возможностью потери иммунитета, в том числе за счет изменчивости микроорганизмов – краснуха, скарлатина, дизентерия Зонне, гонорея, вирусный гепатит С, грипп А, COVID-19. Модель воспроизводит количественные и качественные характеристики, а также динамику указанных заболеваний. Исследование показывает, что набор переменных и параметров является необходимым и достаточным.

Наибольшее контактное число инфекции  $R$  отмечалось при COVID-19 (5.7), кори (5.1), наркотическом распространении ВИЧ-инфекции (4.5), гриппе А (4.4), наименьшее при гонорее (1.2), половом распространении ВИЧ-инфекции (1.5), скарлатине (1.6). Диапазон контактного числа показывает, что возбудители указанных болезней находятся с человеческой популяцией в состоянии компромисса (Alizon et al., 2009).

Значение контактного числа  $R$  может варьировать в зависимости от пути передачи инфекции, чему прекрасным примером является ВИЧ-инфекция (van den Driessche, 2017).

Интересно, что инфекции с фекально-оральным механизмом передачи (гепатит А, дизентерия Зонне) схожи с инфекциями с аэрозольным механизмом передачи (краснуха, ветряная оспа). Это подтверждает возможность использования минимального набора параметров моделирования.

Также отсутствуют различия между вирусными и бактериальными инфекциями, но данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Наибольшие величины сезонных колебаний выявлены у ветряной оспы (0.45) и вирусном гепатите А (0.40), что связано с ролью формирования организованных коллективов (детских садов и школ) на конкретной территории изучения в сезонной активизации инфекции.

В целом модель хорошо описывает средние, минимальные, максимальные уровни заболеваемости, достигая совпадения пиков. Поэтому можно полагать, что она позволяет надежно измерить трансмиссивность и надежно оценить силу эпидемического процесса, а раз известна сила,

то будет и точное понимание управления. При колебаниях вокруг стационарного состояния модель позволяет определить долю восприимчивых без проведения дополнительных измерений.

Некоторое отставание по совпадению пиков заболеваемости демонстрирует коклюш, грипп А и респираторная стрептококковая инфекция, скарлатина, так как рост заболеваемости этими инфекциями частично опосредован антигенной изменчивостью возбудителя. Параметры всех вышеуказанных инфекций определены в исследовании, а также приведены в Приложение А.

## **5. Использование модели для проведения интервенционных кампаний**

Проанализировано 13 интервенционных кампаний, из них 11 по острым инфекциям и 2 по хроническим инфекциям (ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С). Реализовано 10 интервенционных кампаний, по 3 кампаниям подготовлены расчеты необходимых сил и средств. (Анализ материала по инфекциям осуществляется в том же порядке, в котором они располагались в разделе 4.1)

Необходимые силы управления рассчитывались по формуле и численному решению дифференциальных уравнений. Если эффективные меры отсутствуют, то это спонтанное развитие (SP). Если меры контроля только уменьшают заболеваемость, это субкритическое управление (SC). Если эпидемический процесс прерывается, управление эффективно (EF). Если кампания начинается с субкритического метода (SC) и заканчивается эффективным методом (EF), то такой метод управления называется кусочным (PW - piecewise).

### *5.1. Корь*

Кампания вакцинации против кори началась с 1968 года. В связи с высокой эффективностью вакцины предполагалось осуществление только вакцинальной кампании, без специальных мероприятий по выявлению источников возбудителя инфекции и уменьшения механизма активности передачи. Расчет по формулам показывал критический уровень вакцинации  $\lambda_1$  не менее 0.008168, время прекращения эпидемического процесса кори  $T$  должно было составить 249 недель. Вакцинация стартовала с меньшей интенсивностью, а именно  $\lambda_1 = 0.0079$ , время достижения снижения заболеваемости составило 340 недель, однако через 360 недель

от начала вакцинальной кампании вспышки заболеваемости корью периодически возникали (субкритическое управление). В апреле 1976 регистрировалось до 85 случаев заболеваний в неделю, май 1982 – до 48 случаев, март 1984, октябрь 1984, апрель 1985, июнь 1987, апрель 1988 – до 10-14 случаев.

В 1994 году кампания была пересмотрена: увеличилась интенсивность вакцинации до критического ( $\lambda_1 = 0.008168$ ). Особое внимание уделялось иммунизации лиц, поступающих в детские сады и школы. После 1994 года регистрировались лишь единичные случаи: 4 в июле 2003, 1 в августе 2003, 1 в сентябре 2003, 1 в октябре 2018, 7 в марте 2019. В настоящее время оказывается приоритетное внимание ревакцинации лиц старшего возраста. Общий период наблюдения составил 60 лет – с 1961 по 2021 годы.

### *5.2. Эпидемический паротит*

Вакцинальная кампания началась с 1982 года. Первоначальные расчеты показали следующие параметры интервенционной кампании:  $\lambda_1 = 0.00418$ ;  $\delta_1 = 0.03$ ;  $r = 0.2$ ;  $T = 186$  недель (размерность – неделя).

Поскольку расчеты выдают неудовлетворительно длительное время достижения результата, пересчитан объем интервенций, чтобы надежно отдалиться от критического уровня в сторону эффективности. С учетом возможностей системы здравоохранения был выбран уровень  $T = 125$  недель. Соответственно показатели кампании составили:  $\lambda_1 = 0.0086$ ;  $\delta_1 = 0.03$ ;  $r = 0.2$ . При данных параметрах кампания оказалась эффективной. Однако срок достижения результата оказался небыстрым – около 5 лет.

С января по апрель 1999 года отмечалась вспышка заболеваемости эпидемическим паротитом, связанная с заносом инфекции на территорию.

### *5.3. Ветряная оспа*

Вакцина от ветряной оспы в Российской Федерации не входит в национальный календарь прививок. В этой связи проведен расчет интервенционной кампании на будущее. С учетом определенной активности эпидемического процесса ветряной оспы разработана следующая интервенционная кампания:  $\lambda_1 = 0.003625$ ;  $\delta_1 = 0.02$ ;  $r = 0.3$ ;  $T = 102$  недели и ожидается ее реализация.

#### 5.4. Коклюш

Кампания по вакцинации началась в 1995 году. По расчетам интенсивность вакцинации  $\lambda_1$  составила 0.005665,  $r = 0.2$ ;  $\delta_1 = 0.03$ ;  $T = 125$  недель.

Однако достичь указанной интенсивности параметров управления не удалось. Противокклюшная вакцина не обладала полной эффективностью. Фактическая интенсивность вакцинации  $\lambda_1$  с учетом эффективности вакцины составила 0.005, причем данная интенсивность вакцинации оказалась ниже критической. Число случаев заболеваний коклюшем уменьшилось в 5 раз: с 6-10 случаев до 0-2 случаев в неделю. При этом выявление, изоляция и лечение больных при коклюше активно проводилось. Таким образом, случаи заболевания коклюшем сохраняются, что говорит о субкритическом управлении.

Возбудитель обладает антигенной изменчивостью и продолжает циркулировать не только среди детского, но и среди взрослого населения, что и является одной из причин сохранения заболеваемости.

#### 5.5. Краснуха

В связи с появлением доступности вакцин, начиная с 2007 года, была спланирована интервенционная кампания по предотвращению заболеваемости краснухой. В соответствии с планом, интенсивность вакцинации  $\lambda_1$  должна была составить 0.001694; интенсивность выявления, изоляции источников возбудителей инфекции  $\delta_1 = 0.05$ . Санитарно-гигиенические мероприятия в организованных коллективах (увеличения требований к внутригрупповой изоляции и проветриванию помещений)  $r = 0.4$ . Время прекращения эпидемического процесса должно было составить  $T = 73$  недели.

Основные плановые показатели при проведении кампании удалось выполнить. Фактические показатели вакцинации  $\lambda_1 = 0.0017$  при достижении планового уровня  $r$  и  $\delta_1$ . Начало интервенционной кампании пришлось на 1550 неделю (2007 год). Время достижения результата составило 92 недели.

#### 5.6. Скарлатина

Управление эпидемическим процессом скарлатины проводился одновременно с управлением эпидемическим процессом стрептококкового фарингита. Определены параметры управления эпидемическим процессом

скарлатины:  $\lambda_1 = 0.0008$ ;  $\delta_1 = 0.07$ ;  $r = 0.15$ ;  $T = 70$  размерность – неделя. В качестве уменьшения восприимчивости предполагалось использовать до- и постконтактную профилактику антибиотиками. Однако данные мероприятия не удалось в полной степени организовать в связи со значительными нежелательными явлениями и отказами от лечения. Интервенционная кампания началась в 1984 году. Параметры проведенной кампании  $\lambda_1 = 0.0006$ ;  $\delta_1 = 0$ ;  $r = 0$ . Своевременность выявления случаев страдала, так как на момент выявления больные успевали заразить здоровых. Заболеваемость скарлатиной снизилась в 4 раза, но остается на уровне 10 случаев в неделю в период сезонного подъема в октябре, спустя месяц после формирования организованных групп в школах и детских садах. Кампания показала субкритическое управление.

### 5.7. *Грипп А*

Определены параметры управления эпидемическим процессом гриппа:  $\lambda_1 = 0.000429$ ;  $\lambda_2 = 0.000035$ ;  $\delta_1 = 0.03$ ;  $r = 0$ ;  $T = 260$  (размерность – день). Плановое время достижения результата составило 400 дней. Вакцинация проводилась сезонными вакцинами, изготовленными на основе последнего штамма предыдущего сезонного периода. Планировались прививки как восприимчивых, так и переболевших. Кампания стартовала в 2004 году. Удалось практически полностью следовать параметрам, заложенным при расчетах. Фактическое время достижения результата составило 600 дней. Кампанию следует признать эффективной, вакцинация и ревакцинация против гриппа продолжаются ежегодно.

### 5.8. *COVID-19*

Интервенционная кампания дана на примере города Москвы. Эпидемия COVID-19 началась со следующих значений начальных условий:  $X_0=0.89$ ;  $A_0 = 200$  (абсолютное число больных). Контактное число  $R$  распространения уханьского варианта на старте составило 2.7. Численность населения, вовлеченного в активный контакт, составила 1 миллион человек.

Локдаун был объявлен на 68 день эпидемии, интенсивность локдауна составила  $r = 1.62$ . На 195 день эпидемии произошел частичный локдаун, который продлился до 380 дня ( $r = 0.945$ ). С 380 дня локдаун стал полным ( $r = 0$ ). Интенсивность выявления, изоляции и лечения источников инфекции составила  $\delta_1 = 0.09$ .

Локдаун позволил сэкономить время для развертывания коек, в том числе реанимационных, что обеспечило сокращение летальности, связанной с COVID-19. Тип управления оказался кусочным.

### 5.9. Вирусный гепатит А

Вирусный гепатит А составлял серьезную проблему для территории (город Новомосковск Тульской области), которая была обусловлена неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием водопровода в отдельных районах города, что запуская сезонную эпидемию. Далее эпидемия активно поддерживалась контактно-бытовой передачей вируса (person to person transmission) среди младших школьников и дошкольников (schools and pre-schools). Была спланирована интервенционная кампания с акцентом на механизм передачи инфекции,  $r = 0.65$ . Другие параметры интервенционной кампании  $\lambda_1 = 0.001146$ ;  $\lambda_2 = 0$ ;  $\delta_1 = 0.05$ ;  $T = 96$  (размерность - неделя).

Кампания началась в 1997 году. Была проведена реконструкция водопровода и введены мероприятия по групповой изоляции и дезинфекции в организованных коллективах младших школьников и дошкольников (schools and pre-schools), а также вакцинация детского и взрослого населения. Фактические параметры кампании:  $\lambda_1 = 0.00047$ ;  $\lambda_2 = 0$ ;  $\delta_1 = 0.26$ ;  $r = 0.5$ . Время достижения результата составило 450 недель. Кампанию следует признать эффективной.

### 5.10. Дизентерия Зонне

Эпидемиологическая значимость дизентерии Зонне была обусловлена интенсивной контактно-бытовой передачей в школах и дошкольных учреждениях в период 1991-1999 годов. Была спланирована интервенционная кампания с акцентом на реконструкцию детских дошкольных учреждений с введением внутригрупповой изоляции, а также повышение обеспеченности населения детскими садами. Введен регламент работы медицинского персонала школ и дошкольных учреждений по выявлению симптомов и лабораторным исследованиям.

Кампания началась в 1999 году. Плановые показатели составили  $\lambda_1 = 0$ ;  $\lambda_2 = 0$ ;  $\delta_1 = 0.09$ ;  $r = 1.497$ ;  $T = 26$  (размерность - неделя). Выявленные и заболевшие изолируются, получают лечение и возвращаются в популяцию.

Фактические показатели кампании составили  $\lambda_1 = 0$ ;  $\lambda_2 = 0$ ;  $\delta_1 = 0.09$ ;  $r = 1.05$ . Результат достигнут через 40 недель после начала интервенционной кампании. Кампанию следует признать эффективной.

#### 5.11. Гонорея

Интервенционная кампания с критическим уровнем воздействия по данному заболеванию не планировалась. Оценены управленческие усилия двух этапов текущих противоэпидемических мероприятий (с 1996 по 2004, с 2004 по 2022). В 1996-2004 годы отмечалось снижение передачи за счет использования презервативов  $r = 0.06$ , выявление и лечение с обучением безопасному поведению с интенсивностью  $\delta_2 = 0.1$ . В 2004-2022 годах интенсивность указанных мероприятий составила  $r = 0.12$ ;  $\delta_1 = 0.118$ . Вмешательства показали кусочное управление.

#### 5.12. Вирусный гепатит С

Рассматривалась популяция потребителей инъекционных наркотиков общей численностью 1 200 человек. Расчеты по критическому уровню показывали большую длительность достижения результата. Поэтому были спланированы усиленные параметры интервенционной кампании:  $\lambda = 0.02$ ;  $\delta = 0.06$ ;  $r = 1$ ;  $T = 99$  месяцев. Показатель  $\lambda_1$  - доконтактная профилактика софосбувиром восприимчивых, а также переболевших и пролеченных, продолжающих рискованное поведение,  $\delta$  выявление и лечение. Кампания планируется после обеспечения доступности препаратов прямого действия (direct acting agents) и софосбувира для доконтактной профилактики. Также планируются меры противодействия/обеспечения безопасности потребления инъекционных наркотиков (Kretzschmar and Wiessing, 2008).

#### 5.13. ВИЧ-инфекция

Рассматривалась популяция потребителей инъекционных наркотиков общей численностью 2 000 человек. После наркотической вспышки, произошедшей в 2000 г., программа скрининга и лечения проводилась с интенсивностью  $\delta = 0.01$ . Критические уровни управления при ВИЧ-инфекции были определены как  $\lambda = 0.015$ ;  $\delta = 0.06$ ;  $r = 0.16$ ;  $T = 143$  месяца. Параметр  $r$  - воздействие на механизм передачи инфекции (употребление инъекционных наркотиков),  $\delta$  - выявление источников возбудителя инфекции со взятием на лечение. Параметр  $\lambda$  - доконтактная профилактика антиретровирусными препаратами (тенофовир

и эмтрицитабин, а также другие разрешенные комбинации лекарственных средств). COVID-19 отложил начало программы. Расширенное лечение проводится, однако необходимо накопление необходимых ресурсов и средств, а именно неинвазивных тестов на ВИЧ-инфекцию, аутрич-работников для тестирования, и пункты низкопорогового доступа для выдачи терапии и доконтактной профилактики.

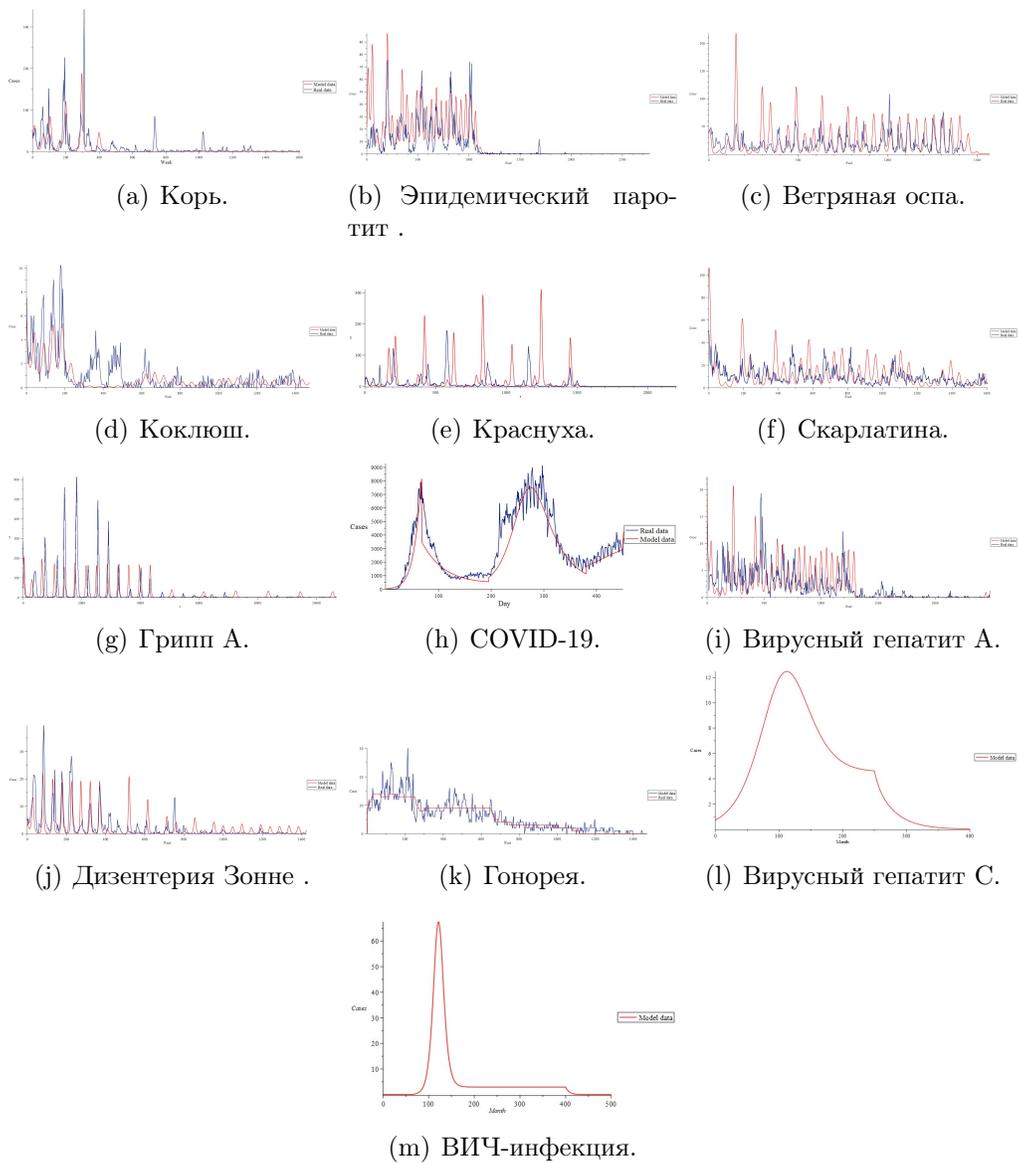


Рис. 10: Динамика заболеваемости инфекциями (ам) в условиях проведения профилактических кампаний с 1968 по 2021 г.: сопоставление модельных данных с реальными.

Таблица 7: Параметры управления для спектра инфекционных заболеваний.

| Parameter       | Measles                      | Mumps  | Chicken pox | Whooping cough | Rubella | Scarlet fever | Influenza A | COVID-19 | Viral hepatitis A | Sonne dysentery | Gonorrhea | Viral hepatitis C | HIV infection |
|-----------------|------------------------------|--------|-------------|----------------|---------|---------------|-------------|----------|-------------------|-----------------|-----------|-------------------|---------------|
| $r$             | 0                            | 0.20   | 0.30        | 0.20           | 0.40    | 0.15          | 0           | -        | 1.00              | 1.50            | -         | 1.00              | 0.16          |
| $\delta$        | 0                            | 0.03   | 0.02        | 0.03           | 0.05    | 0.07          | 0.03        | -        | 0.05              | 0.12            | -         | 0.06              | 0.06          |
| $\lambda$       | 0.0082                       | 0.0086 | 0.0036      | 0.0057         | 0.0017  | 0.0008        | 0.0004      | -        | 0.0011            | 0               | -         | 0.02              | 0.015         |
| $T_n$           | 310                          | 155    | 165         | 210            | 80      | 90            | 400         | -        | 105               | 28              | -         | 110               | 150           |
| $T_f$           | 249                          | 125    | 102         | 125            | 73      | 70            | 260         | -        | 96                | 26              | -         | 99                | 143           |
| Dimension       | 52.18                        | 52.18  | 52.18       | 52.18          | 52.18   | 52.18         | 365.25      | -        | 52.18             | 52.18           | -         | 12                | 12            |
|                 | Estimated control parameters |        |             |                |         |               |             |          |                   |                 |           |                   |               |
| $r$             | 0                            | 0.2    | -           | 0              | 0.4     | 0             | 0           | 1.62/*   | 0.1               | 0.6             | 0.06/*    | -                 | -             |
| $\delta$        | 0                            | 0.03   | -           | 0              | 0.05    | 0             | 0           | 0.95/0   | 0.26              | 0.4             | 0.1/0.118 | -                 | -             |
| $\lambda$       | 0.0082                       | 0.0040 | -           | 0.0035         | 0.0017  | 0.0006        | 0.0015      | 0        | 0.0005            | 0               | 0         | -                 | -             |
| $T$             | 340                          | 630    | -           | -              | 92      | -             | 600         | -        | 450               | 40              | -         | -                 | -             |
| Dimension       | 52.18                        | 52.18  | -           | -              | 52.18   | 52.18         | 365.25      | 365.25   | 52.18             | 52.18           | 52.18     | -                 | -             |
| Type of control | EF                           | EF     | SP          | SC             | EF      | SC            | EF          | PW       | EF                | EF              | PW        | SP                | SP            |

\* Durations of the piecewise linear control phases are given in Sections 5.8 COVID-19 and 5.11 Gonorrhea.

## 6. Сравнение систем с достаточными и ограниченными ресурсами

Мы сравнили варианты заведомо упрощенной концептуальной модели управления

- General variant

$$\begin{aligned} X' &= -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda X^{p_1} \\ Y' &= R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta Y^{p_2} \end{aligned}$$

- Model1  $p_1 = p_2 = 1$

$$\begin{aligned} X' &= -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda X \\ Y' &= R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta Y \end{aligned}$$

- Model2  $p_1 = p_2 = 0$

$$\begin{aligned} X' &= -R\alpha XY + \mu - \mu X - \lambda \\ Y' &= R\alpha XY - \beta Y - \mu Y - \delta \end{aligned}$$

где  $X$  доля восприимчивых лиц,  $Y$  доля инфицированных (неконтролируемых источников инфекции),  $R$  контактное число инфекции,  $\alpha$  интенсивность заражения,  $\beta$  интенсивность выздоровления,  $\mu$  интенсивность естественного движения населения (рождаемость и смертность, приток и отток),  $\delta$  интенсивность выявления и взятия на лечение источников инфекции,  $p_2$  значение  $\delta$  достаточности ресурсов,  $\lambda$  интенсивность вакцинации,  $p_1$  значение  $\lambda$  достаточности ресурсов. Значения параметров при острой инфекции:  $\alpha = \beta = 0.074$  (1/день),  $R = 2$ ,  $\mu = 0.000157$  (1/день),  $\lambda = 0.00001$  (особь/популяция).

В модели 1 (пропорциональные достаточные ресурсы) след (tr) матрицы Якоби (J) нетривиального равновесия (НТР) всегда ниже нуля, что означает, что система находится либо в устойчивом состоянии, либо в неустойчивом состоянии с резкой потерей устойчивости при переходе к тривиальному равновесию (TE). На рисунках пунктиром – неустойчивое равновесие, сплошная линия – устойчивое равновесие – рис. 11.

$$\text{tr}(J(\text{System1})) = -\frac{\mu R \alpha}{\mu + \beta + \beta}$$

В Системе 2 (непропорциональный дефицит ресурсов) след матрицы Якоби может быть выше или ниже нуля, что полностью меняет поведение системы. С ростом  $\delta$  система проходит неустойчивый цикл (1), мяг-

кую потерю устойчивости (с колебаниями) (2), жесткую потерю устойчивости (без колебаний) (3).

$$\begin{aligned} \text{tr}(J(\text{System2})) = & -[(-\mu + \delta + \lambda)R^2(\mu - \delta - \lambda)^2\alpha^2 - 2R\mu(\mu + \delta - \lambda)(\beta + \mu)\alpha + \\ & + \mu^2(\beta + \mu)^2]^{1/2} - \mu^3 + (R\alpha - \beta - 3\delta + \lambda)\mu^2 + \\ & + \left(-2R(\delta + \lambda)\alpha - 5\left(\delta - \frac{\lambda}{5}\right)\beta\mu + R(\delta + \lambda)^2\alpha - 2\beta^2\delta\right)R\alpha \cdot \\ & \cdot \left\{(\beta + \mu)\left[-\mu^2 + (R\alpha - \beta)\mu - R(\delta + \lambda)\alpha - \left\{R^2(\mu - \delta - \lambda)^2\alpha^2 - \right.\right.\right. \\ & \left.\left.\left.- 2R\mu(\mu + \delta - \lambda)\left[\beta + \mu + \mu^2(\beta + \mu)^2\right]^{1/2}\right\}\right]\right\}^{-1} \end{aligned}$$

Цели управления эпидемией достигаются только за счет тяжелой потери устойчивости. При достаточных ресурсах управления система является плоской и после достижения порога происходит жесткая потеря устойчивости. В условиях ограниченных ресурсов поведение системы становится сложным, и большие колебания могут вызвать бифуркацию до окончания эпидемического процесса.

**Note 5.** В системе с ограниченностью ресурсов след матрицы Якоби может быть не только отрицательным, но и положительным, значит при ограниченности ресурсов выявления источников возбудителя инфекции система может терять устойчивость с колебаниями. Могут возникать неустойчивые циклы. Подобного рода раскачки известны в динамических системах и являются неблагоприятными.

**Note 6.** В условиях ограниченности ресурсов параметрические портреты показывают области устойчивости, неустойчивости с колебаниями, неустойчивости без колебаний в зависимости от уровня управляющих воздействий.

При ограниченности ресурсов, особенно у быстрых инфекций, выявление и лечение источников возбудителя в постоянном объеме может сопровождаться повторными вспышками, что может очень сильно затруднять интервенционную кампанию - рис. 12, 13.

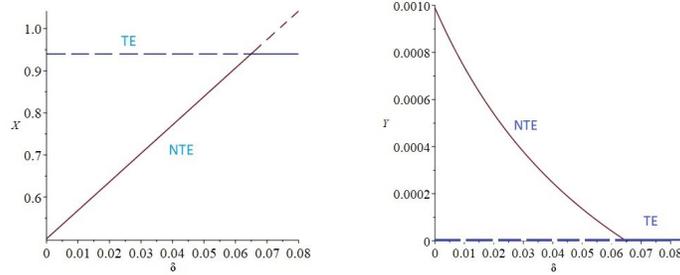


Рис. 11: Бифуркационная диаграмма системы 1, показывающая эволюцию управления в направлении улучшения. сила  $\delta$ :  $X$  – left,  $Y$  – right.

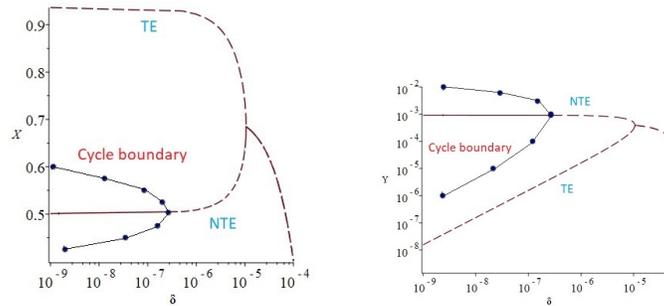


Рис. 12: Бифуркационная диаграмма непропорциональной системы 2, показывающая эволюцию управления в направлении усиления силы  $\delta$ :  $X$  – влево,  $Y$  – вправо.

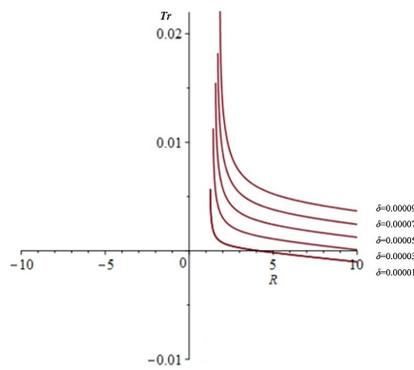


Рис. 13: Зависимость следа  $tr$  от контактного числа  $R$  при разных уровнях выявления и лечения источников возбудителя инфекции  $\delta$ .  $\mu = 0.00157$ ;  $R = 3$ ;  $k = 0$ ;  $\lambda = 0.0001$ ;  $\alpha = \beta = 0.074$ .

## 7. Обсуждение и перспективы исследования

Определение параметров эпидемического процесса на основе данных заболеваемости является обратной задачей, формулирование концептуальных моделей эпидемий и управления ими – некорректной задачей. Kabanikhin and Krivorot'ko (2020). Для всех изученных болезней концептуальная модель управления позволила определить параметры эпидемического процесса и параметры управления. Формула для определения условий прекращения эпидемий была действующей. Значения формул оказались сравнимы с численными решениями системы дифференциальных уравнений.

Концептуальная модель управления позволяет прогнозировать динамику заболеваемости, время пиков и спадов, сезонность и частоту. Она описывает качественное поведение системы: наличие или отсутствие колебаний заболеваемости, частоту колебаний. Периодические подъемы заболеваемости обусловлены сочетанием сезонного воздействия и собственной частоты колебаний системы. Сезонные и периодические подъемы модельных данных с реальными данными совпадают; однако возможно опережение и отставание на 5-6 недель. Наша модель близка к модели SEIR-HCD (Krivorot'ko et al., 2020).

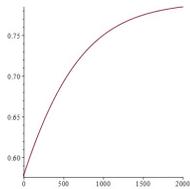
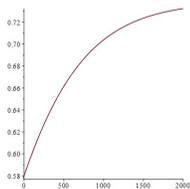
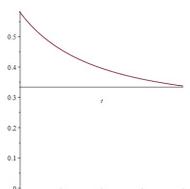
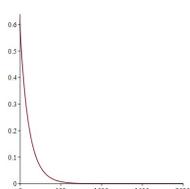
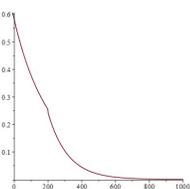
В данной работе мы обнаружили, что возможно несколько вариантов управления, независимо от того, эффективны они или нет. Варианты показаны в таблице 8.

При отсутствии контроля - спонтанном развитии болезни заболеваемость неумолимо возрастает, достигая насыщения на очень высоком уровне (вариант 1). Неэффективное управление (вариант 2) и субкритическое управление (вариант 3) далеки от цели прекращения эпидемии. При достижении необходимых уровней воздействия осуществляется фазовый переход к элиминации инфекции (вариант 4). Возможно кусочно-линейное управление, при котором на первых этапах применяется более мягкий режим, а на последующих – более жесткий («очищающий») режим (вариант 5). Такой подход позволяет экономить ресурсы на первых этапах интервенционной кампании, избегая длительного достижения целевого результата на последующих этапах.

**Rule 2.** *Рекомендуется интенсификация поиска заболевших по мере продвижения интервенционной кампании.*

Из 10 проведенных интервенционных кампаний 6 оказались эффективными (EF), 2 были субкритическими (SC). В 2 случаях применялся

Таблица 8: Варианты управления эпидемическим процессом.

| Контроль<br>Вариант  | График  | Объяснение  |
|--|---|---|
| Вариант 1.<br>Спонтанное развитие эпидемического процесса SP                           |    | Решение дифференциальных уравнений представляет собой возрастающую функцию с насыщением, без управления.  |
| Вариант 2.<br>Неэффективное управление (NE) с увеличением заболеваемости               |    | Решение представляет собой возрастающую функцию с насыщением на несколько более низком уровне, чем без экспозиции.  |
| Вариант 3.<br>Субкритическое управление (SC) со снижением заболеваемости               |   | Решение представляет собой убывающую функцию, которая достигает меньших значений, но никогда не достигает целевого значения.  |
| Вариант 4.<br>Эффективное управление (EF) с элиминацией инфекционного заболевания      |  | Решение представляет собой контрольную кривую, убывающую функцию, достигающую значений отсутствия инфекции через время $T$  |
| Вариант 5.<br>Кусочно-линейное управление (PW) с элиминацией инфекционного заболевания |  | Рекомендуется фазирование с повышенным контролем на последующих фазах (усиление активного поиска случаев по мере уменьшения их количества). Первые 600 дней применяется режим 3; в последующие 600 дней применяется режим 4 с элиминацией заболеваемости в данном районе. |

кусочный подход к изменению параметров ( $PW$ ). В 3 случаях наблюдалось спонтанное развитие процесса ( $SP$ ) (мероприятия планируются).

Фактическая продолжительность интервенционных кампаний иногда оказывалась больше, чем предполагалось. Это связано с колебаниями в усилиях по контролю и временной нехваткой ресурсов и/или средств.

Необходимо решить два принципиальных вопроса: как синусоидальное воздействие (вопрос 1) и случайные колебания (вопрос 2) влияют на модель и на формулу. Требуются дополнительные исследования. Величина контактного числа  $R$  может варьировать не только в пределах нозологии, но и в зависимости от территории, группы населения и временных рамок. Наглядным примером является ВИЧ-инфекция, демонстрирующая высокое контактное число среди потребителей наркотиков и относительно низкое контактное число при гетеросексуальной передаче. Величина  $R$  может определяться штаммовыми характеристиками микроорганизма, например, у варианта Дельта  $R$  ниже, чем у варианта Омикрон.

Модель применяется для двучленных паразитарных систем, изучения инфекционно-иммунологических отношений между паразитом и хозяином. Более сложные модели используются для трехчленных паразитарных систем, включающих переносчиков, так же, как и для заболеваний с длительной персистенцией возбудителя во внешней среде. Меняющийся профиль параметров модели позволяет прогнозировать динамику как острых, так и хронических инфекций, как с аэрозольным, так и с фекально-оральным механизмами передачи, хотя эпидемиология этих инфекций принципиально отличается. С новыми и повторяющимися инфекциями сталкиваются полевые эпидемиологи, которые используют персональные компьютеры и не оснащены суперкомпьютерами. Поэтому простые модели, не требующие ресурсоемкого оборудования, имеют особое значение. Формула управления эпидемическим процессом является мощным ресурсом и может быть реализована арифметически и на всех устройствах без ограничений. Мы рассматриваем её как необходимый инструмент управления. Чрезвычайно важно взаимное потенцирование противоэпидемических мероприятий разной направленности. При успешном выявлении, изоляции и лечении больных, а также вакцинации, размер локдауна (который экономически разрушителен) может быть уменьшен. Свобода выбора предполагает, что работа может быть менее интенсивной и результат будет получен через более длительный промежуток времени, или работа может быть более интенсивной и ре-

зультат придет быстрее. Как и в случае с банковскими кредитами, быстрое погашение обходится дешевле, но не всегда возможно в связи с ограниченностью бюджета. В работе предлагается кусочно-линейное управление. Мы начали с мягкого управления - некритического падения заболеваемости. Затем перешли к усиленному управлению с критическим падением заболеваемости (которое выше порога и позволяет достичь элиминации). Видно, что на первом этапе легко организовать субкритическое управление, но оно дает удобренную почву для более интенсивных действий. Таким образом, происходит прерывание эпидемического процесса. Мы также показываем, что управление эпидемическим процессом при ограниченных ресурсах при острых инфекциях может быть опасно из-за колебаний. Особый интерес представляют системные траектории, а также эпидемиологические коридоры (тоннели), при движении по которым эпидемический процесс прерывается. Механизм корректировки плановой и фактической (текущей) траектории управления подлежит дальнейшему исследованию, заключающемуся в определении необходимости ее корректировки в случае отклонения от заданной траектории из-за недостаточности ресурсов (или плохой активности) или неточно определенных параметров. Это также относится к группе некорректных задач. Особенно актуальным представляется совершенствование методов определения параметров эпидемического процесса на основе их измерения робастными методами (это обратная задача). Актуален вопрос об изменении параметров управления во времени. Также необходимо уточнить ряд параметров для отдельных инфекций, например, коэффициент потери иммунитета  $k$  является комплексным и включает (помимо естественной потери иммунитета) преодоление микроорганизмом действующего иммунитета (иммунитет, вызванный предыдущим клоном) и антигенной изменчивостью. Работ по изучению специальных групп, например, с высокой пропускной способностью и большим коэффициентом  $\mu$  (например, военные группы) немного. Концептуальная модель управления, как и все другие модели, может обучаться на основе сопоставления модельных данных с реальными данными. Алгоритмы обучения должны быть улучшены. Реакция системы на отдельные управляющие импульсы, так же, как и задачи по оптимизации экономической эффективности системы, подлежат дальнейшему изучению.

## 8. Выводы

Мы кратко рассмотрели виды математических модели эпидемий. Далее мы выбрали основные параметры инфекционного и эпидемического процесса, необходимые и достаточные для инструмента управления эпидемиями, направленного на прерывание эпидемического процесса – арест эпидемии. Концептуальная модель управления качественно и количественно описывает поведение системы. Спектр возбудителей и инфекционных заболеваний характеризовали при помощи следующих параметров: интенсивность заражения и выздоровления, скорость утраты иммунитета и интенсивность притока/оттока населения, смертность. Всего три коэффициента управления:  $r$ , меры безопасности и ограничительные меры;  $\delta$ , выявление, изоляция и лечение источников инфекции;  $\lambda$ , вакцинация, последние два существуют в двух вариантах, описанных выше.

Определили три мишени управления: инфицированные лица (выявление, изоляция и лечение  $\delta$ ), механизм передачи (режимно-ограничительные мероприятия, санитарно-гигиенические мероприятия  $r$ ), а также снижение восприимчивости (вакцинация, до- и постконтактная профилактика  $\lambda$ ).

Концептуальная модель управления нацелена на планирование интервенционной кампании и проверку ее эффективности. Инструмент эпидемического управления, представленный в работе, определяет условия для достижения элиминации заболевания и оценивает время до элиминации. Интервенционные меры ниже уровня формулы неэффективны. Меры управления усиливают друг друга. Чем больше влияние вакцинации и доконтактной профилактики и чем интенсивнее выявление и ограничение источников возбудителя, тем меньший объем изоляции (локдауна) необходим. Чем выше уровень вакцинации и доконтактной профилактики, тем ниже может быть уровень выявления источников возбудителя инфекции. Если все меры агрессивны, время до ликвидации заболеваемости сокращается. Предложены эпидемиологические графики, позволяющие совместить направления управления и времени. Эта статья демонстрирует эффективность концептуальной модели управления с учетом реальных данных и возможности использования инструмента борьбы с эпидемией для планирования интервенционной кампании и проверки ее эффективности.

Предполагается, что каждая территория должна быть проверена по

основным демографическим характеристикам и количеству групп риска. Базовые модели актуальных инфекций и долгосрочные планы их ликвидации должны быть в наличии. Если это будет сделано, то готовность как к новым, так и к возвращающимся инфекционным заболеваниям будет выше.

В условиях ограниченных ресурсов параметрические портреты показывают области устойчивости, неустойчивости с колебаниями, неустойчивости без колебаний в зависимости от уровня управляющих воздействий.

Подводя итог, можно сказать, что математическое моделирование эпидемического процесса является эффективным средством для ликвидации заболеваемости. Концептуальная модель управления готовит полезную почву для изучения специфики эпидемического процесса и оценки уровня мер управления.

## **9. Финансирование**

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации: грант № 075-11-2020-011 (13.1902.21.0040).

## Приложение А. Параметры инфекционного процесса острых и хронических инфекций

| Хронические инфекции                                  |   |   |  |  |                      |
|---|---|---|--|--|----------------------|
| Наименование инфекционного заболевания                | Интенсивность заражения $\alpha$  | Интенсивность выздоровления $\beta$ (1/день)    | Источник                                     | Интенсивность утраты иммунитета $k$ (1/дней) | Источник             |
| 1 ВИЧ-инфекция  | 0.00046019  | 0   | Williams et al. (2011)                       | 0  | Drain et al. (2019)  |
| 2 Вирусный гепатит С                                  | 0.00055533  | 0.000055  | Aitken et al. (2008)                         | 0.00027767                                   | Currie et al. (2008) |
| Острые инфекции                                       |   |   |  |  |                      |
| Наименование инфекционного заболевания                | Интенсивность заражения $\alpha$ и интенсивность выздоровления $\beta$ (1/дней) | Источник  | Интенсивность утраты иммунитета $k$ (1/дней) | Источник                                     |                      |
| 3 Ветряная оспа                                       | 0.04714286  | Freer and Pistello (2008)                       | 0  | Gershon and Gershon (2013)                   |                      |
| 4 Вирусный гепатит А                                  | 0.03571429  | Czumbel et al. (2018)                           | 0  | Hussain et al. (2006)                        |                      |
| 5 Грипп   | 0.2   | Cori et al. (2012)                              | 0.00005                                      | Woolthuis et al. (2017)                      |                      |
| 6 Гонорея   | 0.071429  | Hethcote et al. (1982)                          | 0.01111                                      | Russell et al. (2020)                        |                      |
| 7 Дизентерия Зонне                                    | 0.1   | Shad and Shad (2021)                            | 0.00285714                                   | Allen et al. (2021)                          |                      |
| 11 Коклюш   | 0.05262857  | Pesco et al. (2014)                             | 0  | Rozhnova and Nunes (2012)                    |                      |
| 12 Корь   | 0.09  | Finkenstädt et al. (2002)                       | 0  | Corey and Noymer (2016)                      |                      |
| 13 Краснуха   | 0.05257   | Edmunds et al. (2000)                           | 0.00003586                                   | Yang and Silveira (1998)                     |                      |
| 20 Респираторная стрептококковая инфекция, скарлатина | 0.142857  | Basetti et al. (2017)                           | 0.00005476                                   | Zhong and Wang (2020)                        |                      |
| 24 Эпидемический паротит                              | 0.04542857  | Anderson et al. (1987)                          | 0  | Greenhalgh (1988)                            |                      |
| 26 Новая коронавирусная инфекция COVID-19             | 0.074   | Singanyagam et al. (2020); Puhach et al. (2022) | 0.0055                                       | Cherednik (2021); Inthamoussou et al. (2022) |                      |

Для острых инфекций  $\alpha = \beta$

## Приложение В. Вывод формулы ареста эпидемий

Чтобы вывести формулу для ареста эпидемий, мы делаем несколько предположений, действительных на период интервенционной кампании. Мы 1) пренебрегаем уровнем смертности, 2) не образуем карантинный класс  $Q$  - выявленные больные лечатся и переходят непосредственно в класс переболевших  $R$ , 3) переболевшие не вакцинируются, но они вакцинируются после утраты иммунитета в классе  $S$ , 4) вакцинированные люди регулярно проходят повторную вакцинацию и поддерживают свой вакцинный иммунитет, 5) вместо трех классов ( $E$  - подверженный,  $A$  - остро инфицированный,  $C$  - хронически инфицированный) формируется один класс  $I$ , 6) сумма всех классов равна 1 ( $S + I + R + V = 1$ ), при этом счет ведется в долях.

Система содержит 3 независимых дифференциальных уравнения (классы  $S$ ,  $I$ ,  $R$ ) и 1 зависимое дифференциальное уравнение для класса вакцинированных  $V$ :

$$\begin{cases} S(t)' = -R\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + kR(t) - \lambda S(t) \\ I(t)' = R\alpha S(t)I(t) - (\beta + \mu + \delta)I(t) \\ R(t)' = (\beta + \delta)I(t) - (k + \mu)R(t) \\ V(t)' = \lambda S(t) - \mu V(t) \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

Зафиксируем значение  $I(t) = I_0$ , получаем дифференциальное уравнение для  $R(t)$

$$\frac{d}{dt}R(t) = (\beta I_0 + \delta) - (k + \mu)R(t) \quad (\text{B.2})$$

Решаем это дифференциальное уравнение и принимаем  $R_0 = 1 - X_0 - Y_0$ .

$$R(t) = \frac{((-k - \mu - \beta - \delta - \lambda)I_0 - (S_0 - 1)(k + \lambda + \mu))e^{-(k+\lambda+\mu)t} + (\beta + \delta)I_0}{k + \lambda + \mu}$$

Вставляем выражение для  $R(t)$  в дифференциальное уравнение для  $S(t)$  и решаем его:

$$\begin{aligned} S(t) = & \left( \frac{1}{(k + \lambda + \mu)(RI_0\alpha - k)(RI_0\alpha + \lambda + \mu)} \right. \\ & (k + \lambda + \mu)((RI_0^2\alpha + (-R\alpha + \beta + \delta + \lambda + \mu)I_0 - \lambda)k + \\ & + I_0\alpha R(RS_0I_0\alpha + (X_0 - 1)mu + X_0\lambda))e^{-(R\alpha I_0 + \lambda + mu)t} - \\ & - k((S_0 + I_0 - 1)k + (\lambda + \mu + \beta + \delta)I_0 + (S_0 - 1)(\lambda + \mu))(R\alpha I_0 + \lambda + \mu) \\ & \left. e^{-(k+\lambda+\mu)t} + (R\alpha I_0 - k)((\beta + \delta)I_0 + \mu)k + \mu(\lambda + \mu) \right) \end{aligned}$$

Вставляем выражение для  $S(t)$  в дифференциальное уравнение для  $I(t)$  и решаем его:

$$Y(t) = A e^{\frac{B}{((k+\lambda+\mu)^2(RI_0\alpha+\lambda+\mu)^2(RI_0\alpha-k))}}$$

где

$$\begin{aligned} A = & - \left( \frac{1}{(k + \lambda + \mu)^2(RI_0\alpha + \lambda + \mu)^2} \right. \\ & ((RI_0^2\alpha + (-R\alpha + \beta + \delta + \lambda + \mu)I_0 - \lambda)k^2 + \\ & + (R\alpha(\lambda + \mu + \beta + \delta)I_0^2 - (\lambda + \mu)(-\lambda - \mu + (S_0 + 1)R\alpha - 2\beta - 2\delta)I_0 - \\ & \left. (\lambda + \mu)((S_0 + 1)\lambda + (S_0 - 1)\mu))k \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B = & -(k + \lambda + \mu)^2 \alpha R (R^2 S_0 I_0^2 \alpha^2 + I_0 ((I_0 - 1)k + (S_0 - 1)\mu + S_0 \lambda) R \alpha + k((\lambda + \mu + \beta + \delta)I_0 - \\
& - \lambda)) e^{-(RI_0 \alpha + \lambda + \mu)t} - (-k \alpha R ((S_0 + I_0 - 1)k + (\lambda + \mu + \beta + \delta)I_0 + \\
& + (S_0 - 1)(\lambda + \mu))(R \alpha I_0 + \lambda + \mu) e^{-(k + \lambda + \mu)t} + \\
& + (k + \lambda + \mu)(R \alpha I_0 - k)t((\mu(I_0 - 1)k + (\lambda + \mu)((\mu + \beta + \delta)I_0 - \mu)) \\
& R \alpha + (\mu + \beta + \delta)(\lambda + \mu)(k + \lambda + \mu))(R \alpha I_0 + \lambda + \mu)
\end{aligned}$$

Из этого уравнения путем упрощения мы получаем формулу 2.

## Список литературы

- Aitken, C.K., Lewis, J., Tracy, S. L. Spelman, T., Bowden, D. S. Bharadwaj, M., Drummer, H., Hellard, M., 2008. High incidence of hepatitis C virus reinfection in a cohort of injecting drug users. *Hepatology* 48, 1746–1752. doi:10.1002/hep.22534.
- Alizon, S., Hurford, A., Mideo, N., Van Baalen, M., 2009. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *Journal of Evolutionary Biology* 22, 245–259. doi:10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x.
- Alizon, S., van Baalen, M., 2005. Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *The American Naturalist* 165, 155–167. doi:10.1086/430053.
- Allen, H., Mitchell, H.D., Simms, I., Baker, K.S., Foster, K., Hughes, G., Dallman, T., Jenkins, C., 2021. Evidence for re-infection and persistent carriage of *Shigella* species in adult males reporting domestically acquired infection in england. *Clinical Microbiology and Infection* 27, 126.e7–126.e13. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.036.
- Anderson, R., 1982. Transmission dynamics and control of infectious disease agents, in: *Population Biology of Infectious Diseases*, pp. 149–176.
- Anderson, R., 2013. *The population dynamics of infectious diseases: theory and applications*. Springer.
- Anderson, R., May, R., 1992. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press.
- Anderson, R.M., Crombie, J.A., Grenfell, B.T., 1987. The epidemiology of mumps in the uk: A preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunization. *Epidemiology and Infection* 99, 65–84. doi:10.1017/S0950268800066875.
- Arifin, S., Zimmer, C., Trotter, C., Colombini, A., Sidikou, F., LaForce, F., Cohen, T., Yaesoubi, R., 2019. Cost-effectiveness of alternative uses of polyvalent meningococcal vaccines in niger: An agent-based transmission modeling study. *Med Decis Making* 39, 553–567. doi:10.1177/0272989X19859899.

- Aronna, M., Guglielmi, R., Moschen, L., 2021. A model for covid-19 with isolation, quarantine and testing as control measures. *Epidemics* 34, 100437. doi:10.1016/j.epidem.2021.100437.
- Atkins, K., Read, A., Walkden-Brown, S., Savill, N., Woolhouse, M., 2013. The effectiveness of mass vaccination on marek's disease virus (mdv) outbreaks and detection within a broiler barn: A modeling study. *Epidemics* 5, 208–217. doi:10.1016/j.epidem.2013.10.001.
- Basetti, S., Hodgson, J., Rawson, T., Majeed, A., 2017. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London Journal of Primary Care* 9, 77–79. doi:10.1080/17571472.2017.1365677.
- Beliakov, V., 1974. Revoliutsiia v epidemiologii. *Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii* 12, 20–24.
- Benenson, A., 1981. *Control of communicable diseases in man*. American Public Health Association.
- Bensoussan, A., Frehse, J., Yam, P., 2013. *Mean Field Games and Mean Field Type Control Theory*. Springer, New York. doi:10.1007/978-1-4614-8508-7.
- Biggerstaff, M., Cowling, B., Cucunubá, Z., Dinh, L., Ferguson, N., Gao, H., Hill, V., Imai, N., Johansson, M., Kada, S., Morgan, O., Pastore, Y., Piontti, A., Polonsky, J., Prasad, P., Quandelacy, T., Rambaut, A., Tappero, J., Vandemaële, K., Vespignani, A., Warmbrod, K., Wong, J., 2020. Early insights from statistical and mathematical modeling of key epidemiologic parameters of covid-19. *Emerging Infectious Diseases* 26, e1–e14. doi:10.3201/eid2611.201074.
- Brauer, F., Castillo-Chavez, C. and, F.Z., 2019. *Mathematical Models in Epidemiology*. Springer-Verlag.
- Cano, C., 2020. *The SIR Models, their Applications, and Approximations of their Rates*. Technical Report. Louisiana Tech University.
- Cauchemez, S., Ferguson, N., 2008. Likelihood-based estimation of continuous-time epidemic models from time-series data: Application to measles transmission in london. *Journal of The Royal Society Interface* 5, 885–897. doi:10.1098/rsif.2007.1292.

- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A., Schafers, J., 2021. Sars-cov-2, sars-cov, and mers-cov viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2, e13–e22. doi:10.1016/S2666-5247(20)30172-5.
- Chen-Charpentier, B., Stanescu, D., 2010. Epidemic models with random coefficients. *Mathematical and Computer Modelling* 52, 1004–1010. doi:10.1016/j.mcm.2010.01.014.
- Cherednik, I., 2021. Modeling the waves of covid-19. *Acta Biotheoretica* 70, 1–36. doi:10.1007/s10441-021-09428-w.
- Cherry, J.D., 2013. Pertussis: challenges today and for the future. *PLOS Pathogens* 9, e1003418. doi:10.1371/journal.ppat.1003418.
- Corey, K.C., Noymer, A., 2016. A “post-honeymoon” measles epidemic in burundi: mathematical model-based analysis and implications for vaccination timing. *PeerJ* 4, 1–22. doi:10.7717/peerj.2476.
- Cori, A., Valleron, A.J., Carrat, F., Scalia Tomba, G., Thomas, G., Boëlle, P.Y., 2012. Estimating influenza latency and infectious period durations using viral excretion data. *Epidemics* 4, 132–138. doi:10.1016/j.epidem.2012.06.001.
- Currie, S.L., Ryan, J.C., Tracy, D., Wright, T.L., George, S., McQuaid, R., Kim, M., Shen, H., Monto, M., 2008. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug and Alcohol Dependence* 93, 148–154. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.09.011.
- Cutts, F., Dansereau, E., Ferrari, M., Hanson, M., McCarthy, K., Metcalf, C., Takahashi, S., Tatem, A., Thakkar, N., Truelove, S., Utazi, E., Wesolowski, A., Winter, A., 2020. Using models to shape measles control and elimination strategies in low- and middle-income countries: A review of recent applications. *Vaccine* 38, 979–992. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.020.
- Czumbel, I., Quinten, C., Lopalco, P., Semenza, J.C., ECDC expert panel working group, 2018. Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation

- period and period of infectiousness. *BMC Infectious Diseases* 18, 199. doi:10.1186/s12879-018-3095-8.
- Datta, A., Winkelstein, P., Sen, S., 2022. An agent-based model of spread of a pandemic with validation using covid-19 data from new york state. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 585, 126401. doi:10.1016/j.physa.2021.126401.
- Demongeot, J., Griette, Q., Magal, P., 2020. Si epidemic model applied to covid-19 data in mainland china. *Royal Society Open Science* 7, 201878. doi:10.1098/rsos.201878.
- Drain, P.K., Dorward, J., Bender, A., Lillis, L., Marinucci, F., Sacks, J., Bershteyn, A., Boyle, D.S., Posner, J.D., Garrett, N., 2019. Point-of-care HIV viral load testing: an essential tool for a sustainable global HIV/AIDS response. *Clinical Microbiology Reviews* 32, e00097–18. doi:10.1128/CMR.00097-18.
- van den Driessche, P., 2017. Reproduction numbers of infectious disease models. *Infectious Disease Modelling* 2, 288–303. doi:10.1016/j.idm.2017.06.002.
- Edmunds, W.J., van de Heijden, O.G., Eerola, M., Gay, N.J., 2000. Modelling rubella in europe. *Epidemiology & Infection* 125, 617–634. doi:10.1017/s0950268800004660.
- Fazakas-Anca, I.S., Modrea, A., Vlase, S., 2021. Using the stochastic gradient descent optimization algorithm on estimating of reactivity ratios. *Materials (Basel)* 14, 4764. doi:10.3390/ma14164764.
- Ferguson, N., Laydon, D., Nedjati Gilani, G., Imai, N., Ainslie, K., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cucunuba Perez, Z., Cuomo-Dannenburg, G., Dighe, A., Dorigatti, I., Fu, H., Gaythorpe, K., Green, W., Hamlet, A., Hinsley, W., Okell, L., Van Elsland, S., Thompson, H., Verity, R., Volz, E., Wang, H., Wang, Y., Walker, P., Walters, C., Winskill, P., Whittaker, C., Donnelly, C., Riley, S., Ghani, A., 2020. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Technical Report. Imperial College London. doi:10.25561/77482.

- Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M., Zhao, L., Nurtay, A., Abeler-Dörner, L., Parker, M., Bonsall, D., Fraser, C., 2020. Quantifying sars-cov-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368, eabb6936. doi:10.1126/science.abb6936.
- Feßler, R., 2020. A General Integral Equation Model for Epidemics. Technical Report. Fraunhofer Institute for Industrial Mathematics ITWM.
- Finkenstädt, B.F., Bjørnstad, O.N., Grenfell, B.T., 2002. A stochastic model for extinction and recurrence of epidemics: estimation and inference for measles outbreaks. *Biostatistics* 3, 493–510. doi:10.1093/biostatistics/3.4.493.
- Fodor, Z., Katz, S., Kovacs, T., 2020. Why integral equations should be used instead of differential equations to describe the dynamics of epidemics. *arXiv:arXiv:2004.07208*.
- Fraser, C., Riley, S., Anderson, R., Ferguson, N., 2004. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 6146–6151. doi:10.1073/pnas.0307506101.
- Freer, G., Pistello, M., 2008. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica* 41, 95–105.
- Gao, H., Li, W., Pan, M., Han, Z., Poor, H., 2021. Modeling covid-19 with mean field evolutionary dynamics: Social distancing and seasonality. *Journal of Communications and Networks* 23, 314–325. doi:10.23919/JCN.2021.000032.
- Gershon, A.A., Gershon, M.D., 2013. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clinical Microbiology Reviews* 26, 728–743. doi:10.1128/CMR.00052-13.
- Greenberg, D.P., von König, C.H., Heininger, U., 2005. Health burden of pertussis in infants and children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24, S39–43. doi:10.1097/01.inf.0000160911.65632.e1.
- Greenhalgh, D., 1988. Threshold and stability results for an epidemic model with an age-structured meeting rate. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA* 5, 81–100. doi:10.1093/imammb/5.2.81.

- Guerra, F., Bolotin, S., Lim, G., Heffernan, J., Deeks, S., Li, Y., Crowcroft, N., 2017. The basic reproduction number ( $R_0$ ) of measles: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 17, e42–e428. doi:10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- Hadeler, K., 2011. Parameter identification in epidemic models. *Mathematical Biosciences* 229, 185–189. doi:10.1016/j.mbs.2010.12.004.
- Hethcote, H.W., Yorke, J.A., Nold, A., 1982. Gonorrhoea modeling: a comparison of control methods. *Mathematical Biosciences* 58, 93–109. doi:10.1016/0025-5564(82)90053-0.
- Heymann, D., 2008. Control of communicable diseases manual. American Public Health Association.
- Hussain, Z., Das, B.C., Husain, S.A., Murthy, N.S., Kar, P., 2006. Increasing trend of acute hepatitis A in north India: need for identification of high-risk population for vaccination. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21, 689–693. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04232.x.
- Inthamoussou, F.A., Valenciaga, F., Núñez, G., 2022. Extended seir model for health policies assessment against the covid-19 pandemic: the case of argentina. *Journal of Healthcare Informatics Research* 6, 91–111. doi:10.1007/s41666-021-00110-x.
- Kabanikhin, S., Krivorot'ko, O., 2020. Mathematical modeling of the wuhan coronavirus epidemic covid-2019 and inverse problems. *Journal of Computational Mathematics and Mathematical Physics* 60, 1950–1961. doi:https://doi.org/10.31857/S004446692011006X.
- Kermack, W.O., McKendrick, A.G., 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london* 115, 700–721. doi:10.1007/BF02464423.
- Knock, E., Whittles, L., Lees, J., Perez-Guzman, P., Verity, R., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., Imai, N., Hinsley, W., Okell, L., Rosello, A., Kantas, N., Walters, C., Bhatia, S., Watson, O., Whittaker, C., Cattarino, L., Boonyasiri, A., Djaafara, B., Fraser, K., Fu, H., Wang, H., Xi, X., Donnelly, C., Jauneikaite, E., Laydon, D., White, P., Ghani, A., Ferguson, N., Cori, A., Baguelin, M., 2021. Key epidemiological drivers and impact

- of interventions in the 2020 sars-cov-2 epidemic in england. *Science Translational Medicine* 13, eabg4262. doi:10.1126/scitranslmed.abg4262.
- Koivu-Jolma, M., Annala, A., 2018. Epidemic as a natural process. *Mathematical Biosciences* 299, 97–102. doi:10.1016/j.mbs.2018.03.012.
- Kretzschmar, M., Wiessing, L., 2008. New challenges for mathematical and statistical modeling of hiv and hepatitis c virus in injecting drug users. *AIDS* 22, 1527–1537. doi:10.1097/QAD.0b013e3282ff6265.
- Krivorot'ko, O., Kabanikhin, S., Zyat'kov, N., Prikhod'ko, A., Prokhoshin, N., Shishlenin, M., 2020. Mathematical modeling and forecasting of covid-19 in moscow and novosibirsk region. *Numerical Analysis and Applications* 13, 332–348. doi:https://doi.org/10.1134/S1995423920040047.
- Marguta, R., Parisi, A., 2016. Periodicity, synchronization and persistence in pre-vaccination measles. *Journal of The Royal Society Interface* 13, 20160258. doi:10.1098/rsif.2016.0258.
- Matsuki, A., Tanaka, G., 2019. Intervention threshold for epidemic control in susceptible-infected-recovered metapopulation models. *Physical Review E* 100, 022302. doi:10.1103/PhysRevE.100.022302.
- Morens, D., Folkers, G., Fauci, A., 2004. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430, 242–249. doi:10.1038/nature02759.
- Padmanabhan, R., Abed, H., Meskin, N., Khattab, T., Shraim, M., Al-Hitmi, M., 2021. A review of mathematical model-based scenario analysis and interventions for covid-19. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 209, 106301. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106301.
- Pesco, P., Bergero, P., Fabricius, G., Hozbor, D., 2014. Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. *Epidemics* 7, 13–21. doi:10.1016/j.epidem.2014.04.001.
- Popkov, Y., Dubnov, Y., Popkov, A., 2021. Forecasting development of covid-19 epidemic in european union using entropy-randomized approach. *IA* 20, 1010–1033. doi:10.15622/20.5.1.

- Puhach, O., Adea, K., Hulo, N., Sattoumet, P., Genecand, C., Iten, A., Jacqu erioz, F., Kaiser, L., Vetter, P., Eckerle, I., Meyer, B., 2022. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, delta or omicron SARS-CoV-2. *Nature Medicine* , 1–19doi:10.1038/s41591-022-01816-0.
- Rozhnova, G., Nunes, A., 2012. Modelling the long-term dynamics of pre-vaccination pertussis. *Journal of The Royal Society Interface* 9, 2959–2970. doi:10.1098/rsif.2012.0432.
- Russell, M.W., Gray-Owen, S.D., Jerse, A.E., 2020. Editorial: Immunity to neisseria gonorrhoeae. *Frontiers in Immunology* 11, 1375. doi:10.3389/fimmu.2020.01375.
- Shad, A.A., Shad, W.A., 2021. *Shigella sonnei*: virulence and antibiotic resistance. *Archives of Microbiology* 203, 45–58. doi:10.1007/s00203-020-02034-3.
- Shah, K., Saxena, D., Mavalankar, D., 2020. Secondary attack rate of covid-19 in household contacts: Systematic review. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 113, 841–850. doi:10.1093/qjmed/hcaa232.
- Shao, Y., Wo, J., 2020. Idm editorial statement on the 2019-ncov. *Infection Disease Modelling* 5, 233–234. doi:10.1016/j.idm.2020.01.003.
- Silva, P., Batista, P., Lima, H., Alves, M., Guimarães, F., Silva, R., 2020. Covid-abs: An agent-based model of covid-19 epidemic to simulate health and economic effects of social distancing interventions. *Chaos, Solitons & Fractals* 139, 110088. doi:10.1016/j.chaos.2020.110088.
- Singanayagam, A., Patel, M., Charlett, A., Bernal, J., Saliba, V., Ellis, J., Ladhani, S., Zambon, M., Gopal, R., 2020. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of covid-19, england, january to may 2020. *European Communicable Disease Bulletin* 25, 2001483. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
- Sturniolo, S., Waites, W., Colbourn, T., Manheim, D., Panovska-Griffiths, J., 2021. Testing, tracing and isolation in compartmental models. *PLOS Computational Biology* 17, e1008633. doi:10.1371/journal.pcbi.1008633.

- Tahan, V., Karaca, C., Yildirim, B., Bozbas, A., Ozaras, R., Demir, K., Avsar, E., Mert, A., Besisik, F., Kaymakoglu, S., Senturk, H., Cakaloglu, Y., Kalayci, C., Okten, A., Tozun, N., 2005. Sexual transmission of HCV between spouses. *American Journal of Gastroenterology* 100, 821–824. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40879.x.
- Thompson, K., Kalkowska, D., 2020. Review of poliovirus modeling performed from 2000 to 2019 to support global polio eradication. *Expert Review of Vaccines* 19, 661–686. doi:10.1080/14760584.2020.1791093.
- WHO, 2005. International health regulations, (second ed.). Technical Report. World Health Organization.
- Williams, B.G., Lima, V., Gouws, E., 2011. Modelling the impact of antiretroviral therapy on the epidemic of HIV. *Current HIV Research* 9, 367–382. doi:10.2174/157016211798038533.
- Woolthuis, R.G., Wallinga, J., van Boven, M., 2017. Variation in loss of immunity shapes influenza epidemics and the impact of vaccination. *BMC Infectious Diseases* 17, 632. doi:10.1186/s12879-017-2716-y.
- Yang, H.M., Silveira, A.S., 1998. The loss of immunity in directly transmitted infections modeling: Effects on the epidemiological parameters. *Bulletin of Mathematical Biology* 60, 355–372. doi:10.1006/bulm.1997.0031.
- Zatsepin, O., Bragin, A., Vlasov, V., Deryabin, A., Kaminsky, G., Karamov, E., Karmanov, A., Lebedev, S., Rykovanov, G., Samarin, S., Sokolov, A., Solomin, N., Teplykh, N., Turgyev, A., Urakov, M., Khatuntsev, K., 2021. A covid-19 agent-based model, in: Zababakhin scientific readings: a collection of materials of the XV International Conference, RFNC-VNIITF named after Academ. E. I. Zababakhin, Snezhinsk. p. 302.
- Zhong, H., Wang, W., 2020. Mathematical modelling for scarlet fever with direct and indirect infections. *Journal of Biological Dynamics* 14, 767–787. doi:10.1080/17513758.2020.1833994.
- Zhou, L., Wang, Y., Xiao, Y., Li, M., 2019. Global dynamics of a discrete age-structured sir epidemic model with applications to measles vaccination strategies. *Mathematical Biosciences* 308, 27–37. doi:10.1016/j.mbs.2018.12.003.

Zumla, A., Ippolito, G., McCloskey, B., Bates, M., Ansumana, R., Heymann, D., Kock, R., Ntoumi, F., 2017. Enhancing preparedness for tackling new epidemic threats. *The Lancet Respiratory Medicine* 5, 606–608. doi:10.1016/S2213-2600(17)30189-3.