

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН

На правах рукописи

УДК 004.942

Влад Андрей Иванович

## **Агентная модель динамики вирусных инфекций**

Специальность 1.2.2 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата технических наук

Научный руководитель:

кандидат физико-математических наук

Санникова Татьяна Евгеньевна

Москва — 2022

## Оглавление

<b>Введение</b> . . . . .	4
<b>Глава 1. Обзор подходов к моделированию в эпидемиологии</b> . .	10
1.1 Зарождение математических моделей в эпидемиологии . . . . .	10
1.2 Компарментные модели в эпидемиологии . . . . .	11
1.3 Агентные модели . . . . .	15
1.4 Сравнение компарментных и агентных моделей . . . . .	20
<b>Глава 2. Агентная модель распространения острых     респираторных инфекций в мегаполисе</b> . . . . .	22
2.1 Предположения модели . . . . .	22
2.2 Объекты агентной модели . . . . .	23
2.2.1 Агенты . . . . .	23
2.2.2 Вирусы . . . . .	26
2.2.3 Коллективы . . . . .	29
2.2.4 Модельное время . . . . .	29
2.3 Синтетическая популяция и сеть контактов . . . . .	31
2.3.1 Домохозяйства . . . . .	31
2.3.2 Рабочие коллективы . . . . .	33
2.3.3 Образовательные учреждения . . . . .	34
2.4 Модель течения заболевания . . . . .	36
2.5 Модель передачи инфекции . . . . .	38
2.5.1 Риск инфицирования, зависящий от скорости выделения вирусных частиц . . . . .	40
2.5.2 Риск инфицирования, зависящий от неспецифического иммунитета агента . . . . .	41
2.5.3 Риск инфицирования, зависящий от специфического иммунитета агента . . . . .	43
2.5.4 Риск инфицирования, зависящий от продолжительности контакта между агентами . . . . .	44
2.5.5 Риск инфицирования, зависящий от температуры воздуха	46
2.6 Алгоритм реализации модели . . . . .	47
2.7 Пространство параметров модели . . . . .	52

<b>Глава 3. Моделирование динамики заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями</b> . . . . .	<b>56</b>
3.1 Данные . . . . .	56
3.1.1 Данные по населению Москвы . . . . .	56
3.1.2 Данные по возрастной структуре контактов . . . . .	58
3.1.3 Данные по заболеваемости ОРВИ в Москве . . . . .	65
3.1.4 Данные по этиологии ОРВИ в России . . . . .	66
3.1.5 Данные по температуре воздуха в Москве . . . . .	69
3.2 Идентификация параметров модели . . . . .	71
3.3 Анализ результатов . . . . .	75
3.4 Моделирование дополнительных сценариев . . . . .	83
3.4.1 Карантинные мероприятия . . . . .	84
3.4.2 Эффект повышения температуры воздуха . . . . .	85
3.5 Анализ чувствительности модели . . . . .	87
3.5.1 Параметры, отвечающие за число контактов . . . . .	90
3.5.2 Параметры, отвечающие за коллективный иммунитет . . . . .	92
3.6 Оценка производительности реализованного алгоритма . . . . .	92
<b>Выводы</b> . . . . .	<b>95</b>
<b>Заключение</b> . . . . .	<b>98</b>
<b>Список литературы</b> . . . . .	<b>100</b>

## Введение

**Актуальность темы.** Анализ и прогнозирование заболеваемости являются основными задачами математической эпидемиологии. Традиционным подходом к описанию эпидемий является использование моделей, основанных на системах обыкновенных дифференциальных уравнений. Однако при описании эпидемических процессов дифференциальными уравнениями возникают нереалистичные предположения, а именно предположение об однородности, которое заключается в том, что вся популяция внутри одного компартмента предполагается однородной, и предположение о равномерном перемешивании различных групп населения, так как не учитываются особенности взаимодействия индивидов в популяции между собой.

При альтернативном подходе к моделированию в эпидемиологии, получившем название “агентного подхода”, система представляется в виде набора программных сущностей, называемых “агентами”, которые обладают следующим набором свойств [1]:

- Социальность. Агент, находясь в определенной среде, взаимодействует с другими агентами по заданному набору правил.
- Автономность. Агент функционирует независимо в своем окружении и в своих взаимодействиях с другими агентами. У агента имеется поведение, которое связывает восприятие агентом своего окружения с его решениями и действиями.
- Идентифицируемость. Агент является уникальным объектом со своим набором свойств, поведением и способностью принимать решения.

Преимуществом агентных моделей является то, что они позволяют исследовать эмерджентные явления (явления, присущие системе в целом, но не присущие её компонентам по отдельности), а именно, учитываются такие факторы, как неоднородность, нелинейность и наличие индивидуальной памяти; они дают естественное описание системы, то есть позволяют учитывать случайность событий и сложный характер поведения индивидов; они также обладают большой гибкостью, позволяя добавление новых агентов, правил и изменение их свойств. Главным ограничением агентных моделей является то, что они довольно трудоемки и вычислительно интенсивны [2].

Острые респираторные вирусные инфекции являются самой распространенной причиной заболеваемости во многих странах умеренного климата [3]. Большое разнообразие возбудителей вирусных инфекций и их изменчивость не позволяют надеяться на решение данной проблемы при помощи вакцинации. В городской популяции умеренного климата циркулирует множество различных вирусов, инфекционности которых имеют разную зависимость от температуры воздуха и сезонности, а также характеризуются разной продолжительностью инкубационного периода, продолжительностью симптомов и длительностью иммунитета. Вместе эти вирусы создают сложную сезонную динамику острых респираторных вирусных инфекций, на которую влияют многочисленные процессы и факторы. Накопленные данные о вирусах, вызываемых ими заболеваниями, и процессах, происходящих в организме человека, дают уникальную возможность создания биологически мотивированной системы, учитывающей разнообразие свойств вирусов и индивидов и особенности их взаимодействия друг с другом. Имеющиеся агентные модели в эпидемиологии обычно используются для изучения вспышек заболеваемости, вызванных какими-то одиночными вирусами, тогда как в действительности динамика заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями определяется несколькими вирусами, одновременно циркулирующими в популяции. В связи этим возникает потребность в моделях, которые могли бы воспроизводить сезонную динамику заболеваемости респираторными инфекциями и при этом достаточно детально учитывать множество различных процессов, влияющих на данную динамику.

Прогнозирование распространения респираторных инфекций является актуальной задачей. При появлении новой инфекции, вызванной новым патогеном или новым генетическим вариантом уже изученного патогена необходим быстрый и достаточно точный прогноз развития эпидемической ситуации. Прогнозы, полученные при помощи эпидемических моделей, основанных на системах дифференциальных уравнений, показали свою несостоятельность, которая состоит в том, что данные модели оказались не способны строить долгосрочные прогнозы, что было показано на примере вспышек известных заболеваний, таких как лихорадка Эбола или SARS-CoV-2 [4; 5], в отличие от прогнозов, которые получаются при использовании агентных моделей [6; 7].

Еще одной актуальной задачей является контроль распространения респираторных инфекций. Существуют различные способы контроля заболевае-

мости: введение карантинных мер, масочного режима, вакцинация. Математические модели дают возможность оценки эффективности различных стратегий по снижению заболеваемости. Главным преимуществом агентных моделей является то, что они позволяют учитывать неоднородность популяции и особенности взаимодействия индивидов внутри нее, а также моделировать различные меры здравоохранения как на уровне всей системы, так и на уровне отдельных индивидов, таким образом являясь отличным инструментом для выбора оптимальной стратегии по борьбе со вспышками заболеваемости.

**Целью** данной работы является построение, исследование и реализация в виде программных комплексов агентной модели сезонной динамики острых респираторных инфекций с учетом их этиологии в мегаполисе, расположенном в умеренном климате.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработка алгоритма создания синтетической популяции и построения сети контактов в ней.
2. Разработка модели передачи инфекции, учитывающей совокупность взаимодействующих вирусов и различных факторов, влияющих на их распространение.
3. Решение задачи идентификации параметров.

**Научная новизна.** Впервые была разработана модель сообщества респираторных вирусов, циркулирующих в человеческой популяции большого города. Особенности данной модели являются реалистичные значения параметров патогенеза вирусных инфекций, иммунной реакции на инфекции, зависимость инфекционности различных вирусов от климатических факторов. В нашей модели вирусные инфекции взаимодействуют между собой за счет двух коррелирующих механизмов: индукции неспецифической резистентности ко всем вирусам на острой фазе инфекции и изменения поведения инфицированного агента при самоизоляции. Была разработана новая модель инфицирования, учитывающая совокупность взаимодействующих вирусов и различных факторов, влияющих на их распространение. Наконец, был разработан алгоритм идентификации параметров модели.

**Теоретическая значимость** работы заключается в том, что была разработана агентная модель распространения совокупности различных вирусных инфекций в популяции с учетом как внешних факторов окружающей среды, так

и внутренних факторов, связанных с процессами, происходящими внутри организмов индивидов. Разработан алгоритм создания синтетической популяции и построения сети контактов в ней, который может быть использован в других работах, в которых рассматривается популяция большого города. Была создана новая модель инфицирования индивидов, учитывающая риски инфицирования для каждого фактора, влияющего на общую вероятность инфицирования. Также был разработан алгоритм идентификации параметров, который может быть использован и в других агентных моделях.

**Практическая значимость** работы состоит в реализации агентной модели в виде программных комплексов на языке программирования Julia с использованием параллельных вычислений. С помощью разработанного комплекса программ было проведено моделирование динамики заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Модель может быть использована для изучения эффективности различных мер по контролю заболеваемости как на уровне популяции, так и на уровне индивидов, в частности то, какое влияние они оказывают на ключевые показатели заболеваемости, такие как общее число диагностированных случаев болезни или пиковые показатели заболеваемости за определенный промежуток времени. Модель может легко расширяться за счет добавления новых вирусов к уже имеющимся вирусам, циркулирующим в популяции.

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных задач использовался агентный подход к моделированию динамики заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями различной этиологии. Для получения наблюдаемой динамики использовались демографические и социально-экономические показатели популяции, географические координаты объектов на карте, метеорологические данные по среднесуточной температуре воздуха, экспериментальные оценки вирусологических и иммунологических параметров моделируемых вирусов и временные ряды по заболеваемости, полученные из разных источников и периодов времени, которые объединялись в единую систему.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Разработана агентная модель распространения множества острых респираторных вирусных инфекций в мегаполисе. Создана синтетическая популяция модели размером более 10 миллионов агентов и построена

- сеть контактов в ней на основе коллективов, в которых происходят эпидемически значимые контакты между индивидами.
2. Разработана модель передачи инфекции, определяющая риск инфицирования индивида с учетом множества различных факторов, связанных как с процессами, происходящими внутри организма человека, так и со внешними факторами, влияющими на способность вирусов к передаче от человека к человеку.
  3. Разработан алгоритм идентификации параметров модели, основанный на минимизации функции потерь между результатами численного эксперимента и наблюдаемыми данными со значениями параметров, которые получаются из выборки латинского гиперкуба. Алгоритм дает достаточное улучшение начального приближения.
  4. Создан программный комплекс на языке программирования Julia, реализующий разработанную модель. Проведены численные эксперименты по моделированию заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в Москве, показавшие достаточно хорошее приближение к данным. Исследованы влияния различных сценариев закрытия школ на карантин на динамику инфекционной заболеваемости.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на семинарах Института вычислительной математики РАН, на 64-й Всероссийской научной конференции МФТИ [8], а также на 13-й международной конференции “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology” [9]. По теме диссертации опубликована статья «Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход» [10]. Кроме того, автор работы является соавтором государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615304 АрхиГраф.ЭпидПрогноз от 20 мая 2020 года [11].

**Личный вклад.** Все результаты, составляющие основное содержание диссертации, были получены автором самостоятельно. Автором были разработаны алгоритмы создания синтетической популяции большого города и построения сети контактов в ней. Была разработана модель передачи инфекции, учитывающая совокупность различных факторов. Для модели был реализован комплекс программ на языке программирования Julia. Была разработана и проведена процедура настройки параметров и были получены результаты моделирования.

**Публикации.** Основные результаты по теме диссертации изложены в 3 печатных изданиях, 1 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 1 — в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, 2 — в тезисах докладов. Зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и заключения. Объем диссертации составляет 108 страниц машинописного текста, включая 38 рисунков и 10 таблиц. Список литературы содержит 85 наименований.

**Содержание работы.** Первая глава посвящена обсуждению имеющихся подходов к моделированию в эпидемиологии и истории их возникновения и развития. Вторая глава посвящена описанию разработанной агентной модели. Глава содержит алгоритм создания синтетической популяции и построения сети контактов в ней. Кроме того, в этой главе описывается модель течения болезни внутри индивидов и модель передачи инфекции между индивидами. Третья глава посвящена моделированию циркуляции семи респираторных вирусов в Москве на заданном промежутке моделируемого времени. Выводы содержат обсуждение полученных результатов модели, ее недостатки и дальнейшие пути ее развития. Заключение содержит основные результаты работы.

## Глава 1. Обзор подходов к моделированию в эпидемиологии

### 1.1 Зарождение математических моделей в эпидемиологии

Идея о том, что распространение инфекционных заболеваний происходит по некоторому закону, который может быть сформулирован с помощью языка математики, зародилась в 18-м веке. В 1760-х годах Даниил Бернулли опубликовал работу [12], в которой впервые использовал математическую модель для описания смертности от оспы населения, которое подразделялось на обычных людей и иммунизированных при помощи вариоляции (прививка оспенным гноем). Бернулли построил первую математическую модель, основанную на дифференциальных уравнениях, в эпидемиологии, которая имела следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{dS}{da} = -(\lambda(a) + \mu(a))S, \\ \frac{dR}{da} = (1 - c(a))\lambda(a)S(a) - \mu(a)R, \end{cases}$$

где  $S$  – число восприимчивых индивидов, которые пока еще не болели оспой,  $R$  – число выздоровевших индивидов, получивших пожизненный иммунитет после болезни,  $\lambda(a)$  – параметр, отвечающий за силу инфекции,  $\mu(a)$  – параметр, отвечающий за убыль населения за счет умерших от естественных причин,  $1 - c(a)$  – доля выживших после болезни,  $a$  – возраст. Данная модель показала важность массовой вариоляции для увеличения ожидаемой продолжительности жизни населения.

Одним из основателей современной эпидемиологии считается Джон Сноу, исследовавший вспышку холеры в Лондоне [13]. Сноу использовал карту города, на которой точками пометил дома, где были больные, умершие от холеры. Сравнив источники подачи воды в разные районы города, он пришел к выводу, что больные холерой преимущественно получали воду из одного источника. Таким образом Сноу сделал вывод, что холера распространяется через питьевую воду. Его открытие показало важность мер в области охраны здоровья.

Понимание того, что распространение инфекции не является линейным процессом, пришло в начале 19-го века, когда Хамер, исследуя заболеваемость

корью в Англии, обнаружил, что уменьшение плотности восприимчивых к вирусу людей может остановить эпидемию [14]. Анализируя кривые заболеваемости, он заметил, что даже после конца эпидемии число восприимчивых людей все еще остается довольно большим. До этого считалось, что для конца эпидемии нужно, чтобы число восприимчивых людей было близко к нулю.

В начале 19-го века Рональд Росс разработал математическую модель, основанную на дифференциальных уравнениях, для исследования эффективности стратегий по борьбе с малярией [15]. В модели Росса было две группы для людей и две группы для комаров: восприимчивые (S) и зараженные (I). Модель имела вид SIS (Восприимчивые – Инфицированные – Восприимчивые) для людей и SI (Восприимчивые – Инфицированные) для комаров, где последовательность букв обозначает последовательные переходы из одной группы в другую. В модели предполагалось, что комары не способны избавиться от паразита и остаются инфицированными на протяжении всей жизни. Росс дал количественную оценку тому, как увеличение смертности комаров может привести к уменьшению заболеваемости. Однако он не учел латентный период паразита внутри комара, что привело к слишком быстрому повышению заболеваемости среди людей в модели.

## 1.2 Комpartmentные модели в эпидемиологии

Классическим подходом к моделированию распространения инфекционных заболеваний являются compartmentные модели, в которых популяция делится на группы, называемые compartmentами, по заданному набору признаков, и для которых строятся дифференциальные уравнения, описывающие динамику изменения численности. В 1927 году Кермак и МакКендрик на основе работы Росса описали динамику эпидемии через систему обыкновенных дифференциальных уравнений [16]. Они являются создателями самой известной compartmentной модели в эпидемиологии – SIR-модели, которая имеет

следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI/N, \\ \dot{I} = \beta SI/N - \gamma I, \\ \dot{R} = \gamma I, \end{cases}$$

где  $S$  – число восприимчивых, способных заразиться, индивидов в популяции,  $I$  – число инфицированных индивидов, распространяющих инфекцию,  $R$  – число выздоровевших индивидов, получивших постоянный иммунитет,  $N$  – общее число индивидов в популяции,  $\beta$  и  $\gamma$  – коэффициенты трансмиссивности и выздоровления соответственно. Данная модель получила дальнейшее развитие, в результате которого были добавлены новые компартменты, и появилась популяционная динамика. В качестве примера можно привести следующие классические вариации SIR-модели:

- SEIR (Восприимчивые – Контактировавшие с инфекцией – Инфицированные – Выздоровевшие) – модель, описывающая динамику заболеваний с инкубационным периодом. В работе [17] приведен пример SEIR-модели с популяционной динамикой:

$$\begin{cases} \dot{S} = bN - \mu S - \beta SI/N, \\ \dot{E} = \beta SI/N - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} = \epsilon E - (\gamma + \alpha + \mu)I, \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R, \end{cases}$$

где  $S$  – число восприимчивых, способных заразиться, индивидов в популяции,  $E$  – число контактировавших с инфекцией, которые не способны заражать других,  $I$  – число инфицированных, распространяющих инфекцию,  $R$  – число выздоровевших, получивших постоянный иммунитет,  $N$  – общее число индивидов в популяции,  $b$  и  $\mu$  – коэффициенты рождаемости и смертности от естественных причин соответственно,  $\beta$  и  $\gamma$  – коэффициенты трансмиссивности и выздоровления соответственно,  $\epsilon$  – коэффициент перехода контактировавших с инфекцией индивидов в инфицированное состояние,  $\alpha$  – коэффициент смертности по причине болезни.

- SIRS (Восприимчивые – Инфицированные – Выздоровевшие – Восприимчивые) – модель, описывающая динамику заболеваний с временным

иммунитетом. В работе [18] приведен пример SIRS-модели с популяционной динамикой:

$$\begin{cases} \dot{S} = bN - \mu S + \epsilon R - \beta SI/N, \\ \dot{I} = \beta SI/N - (\gamma + \mu)I, \\ \dot{R} = \gamma I - (\mu + \epsilon)R, \end{cases}$$

где  $S$  – число восприимчивых, способных заразиться, индивидов в популяции,  $I$  – число инфицированных, распространяющих инфекцию,  $R$  – число выздоровевших, получивших временный иммунитет,  $N$  – общее число индивидов в популяции,  $b$  и  $\mu$  – коэффициенты рождаемости и смертности соответственно,  $\beta$  и  $\gamma$  – коэффициенты трансмиссивности и выздоровления соответственно,  $\epsilon$  – коэффициент перехода иммунных индивидов в восприимчивое состояние.

– MSEIR (Наделенные иммунитетом от рождения – Восприимчивые – Контактировавшие с инфекцией – Инфицированные – Выздоровевшие) – модель, включающая в популяцию новорождённых детей с материнским иммунитетом. В работе [19] приведен пример MSEIR-модели с популяционной динамикой:

$$\begin{cases} \dot{M} = b(N - S) - (\delta + \mu)M, \\ \dot{S} = (b - \mu)S + \delta M - \beta SI/N, \\ \dot{E} = \beta SI/N - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} = \epsilon E - (\gamma + \mu)I, \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R, \\ \dot{N} = (b - \mu)N, \end{cases}$$

где  $M$  – число наделенных временным иммунитетом от рождения,  $S$  – число восприимчивых, способных заразиться, индивидов в популяции,  $E$  – число контактировавших с инфекцией, которые не способны заражать других,  $I$  – число инфицированных, распространяющих инфекцию,  $R$  – число выздоровевших, получивших постоянный иммунитет,  $N$  – общее число индивидов в популяции,  $b$  и  $\mu$  – коэффициенты рождаемости и смертности соответственно,  $\beta$  и  $\gamma$  – коэффициенты трансмиссивности и выздоровления соответственно,  $\delta$  и  $\epsilon$  – коэффициенты перехода индивидов с иммунитетом от матери в восприимчивое

состояние и контактировавших с инфекцией индивидов в инфицированное состояние соответственно.

Важным этапом развития математических моделей в эпидемиологии являются 1950-е года. Так, Джордж Макдональд исправил недостаток модели Росса, добавив туда группу латентно больных комаров, т. е. SIS (Восприимчивые – Инфицированные – Восприимчивые) для людей и SEI (Восприимчивые – Контактировавшие с инфекцией – Инфицированные) для комаров [15]. Кроме того, он впервые начал применять понятие базового репродуктивного числа, которое тот определили как среднее количество успешного потомства, которое паразит способен произвести. Сегодня базовое репродуктивное число является одной из основных характеристик инфекционного заболевания. Кроме того, он пришел к выводу, что самым уязвимым элементом в распространении малярии является выживаемость взрослых женских особей комаров. На основе данного вывода Организация Всемирного Здравоохранения провела массивную кампанию по уничтожению переносчиков малярии в Африке, используя инсектицид ДДТ.

Модели, основанные на системах обыкновенных дифференциальных уравнений, по-прежнему продолжают активно использоваться для моделирования эпидемий. В качестве примера можно привести работу про вспышки SARS в Канаде, Китае и Сингапуре [20]. Авторы этой работы используют региональные данные для создания модели вида SEIJR (Восприимчивые – Контактировавшие с инфекцией – Инфицированные – Диагностированные – Выздоровевшие). Анализируя полученные кривые, они пришли к выводу, что динамика эпидемии в Канаде отличается от динамики эпидемии в Азии, что они предписывают более эффективному диагностированию инфекций. Их модель имела следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{S}_1 = -\beta S_1 \frac{I+qE+lJ}{N}, \\ \dot{S}_2 = -\beta p S_2 \frac{I+qE+lJ}{N}, \\ \dot{E} = \beta (S_1 + p S_2) \frac{I+qE+lJ}{N} - kE, \\ \dot{I} = kE - (\alpha + \gamma_1 + \delta)I, \\ \dot{J} = \alpha I - (\gamma_2 + \delta)J, \\ \dot{R} = \gamma_1 I + \gamma_2 J, \end{cases}$$

где  $S_1$  – число сильно восприимчивых индивидов в популяции, которым проще заразиться за счет различных факторов, таких как возраст или наличие хронических заболеваний,  $S_2$  – число слабо восприимчивых индивидов в популяции,  $E$

– число контактировавших с инфекцией, которые не способны заражать других,  $I$  – число инфицированных, распространяющих инфекцию,  $J$  – число диагностированных больных индивидов,  $R$  – число выздоровевших, получивших постоянный иммунитет,  $N$  – общее число индивидов в популяции,  $b$  и  $\mu$  – коэффициенты рождаемости и смертности от естественных причин соответственно,  $\beta$  – коэффициент трансмиссивности,  $\gamma_1$  и  $\gamma_2$  – коэффициенты выздоровления для инфицированных и диагностированных индивидов соответственно,  $q$  и  $l$  – коэффициенты уменьшенного риска заражения от бессимптомных и диагностированных индивидов,  $p$  – коэффициенты уменьшенного риска заражения слабо восприимчивых индивидов,  $k$  – коэффициент перехода контактировавших с инфекцией индивидов в инфицированное состояние,  $\alpha$  – коэффициент выявления больных индивидов,  $\delta$  – коэффициент смертности по причине болезни.

### 1.3 Агентные модели

История возникновения агентных моделей связана с именем Джона фон Неймана, который разработал клеточный автомат с целью исследования возможности машин к самовоспроизводству [21]. Автомат Неймана представлял из себя бесконечную прямоугольную решетку, в ячейках которой находилось упорядоченное множество конечных автоматов, которые могли обмениваться информацией с четырьмя своими соседями. Нейман доказал то, что существует такая конфигурация автоматов, которая производила бы бесконечное число копий в рамках заданной вселенной, разработав конфигурацию из 200 тысяч клеточных автоматов.

Самым известным клеточным автоматом стал автомат «Жизнь», разработанный британским математиком Джоном Конвеем [22]. «Жизнь» являлась игрой без вмешательства играющего. Также, как и у Неймана, автомат Конвея представлял собой бесконечную прямоугольную решетку, где у каждой клетки есть два состояния – жив или мертв. Каждая клетка взаимодействует со своими соседями, используя набор из трех простых правил. Во-первых, любая живая клетка, имеющая двух или трех живых соседей, выживает. Во-вторых, любая мертвая клетка, имеющая трех живых соседей, оживает. В-третьих, все

остальные клетки умирают при следующем шаге. Мертвые клетки остаются мертвыми. Каждый шаг создает новое поколение живых клеток.

Первый концепт агентной модели был разработан Томасом Шеллингом [23]. Он, наблюдая за гетто в США, пришел к выводу, что гетто образуются из-за того, что люди селятся туда, где больше людей, похожих на них самих. На основе этого вывода была разработана модель, описывающая процесс сегрегации населения. Его модель состояла из прямоугольной решетки определенного размера, где каждая клетка либо пуста, либо в ней находится агент с определенным цветом кожи. В модели было задано одно простое правило взаимодействия агентов друг с другом: если отношение числа соседей агента с его цветом кожи к числу всех соседей меньше некоторого порога, то агент переезжает на любую пустую клетку. Модель Шеллинга отличалась от клеточных автоматов тем, что в его модели возникал результат в результате деятельности агентов, который наблюдался внешним наблюдателем.

В конце 1980-х годов Крейг Рейнольдс создал агентную модель для имитации поведения стаи птиц [24]. У каждого агента-птицы имелись координаты нахождения в агентной среде, а также вектор скорости перемещения. Рейнольдс задал три простых правила взаимодействия агентов. Во-первых, каждая птица старается избежать столкновения с другими птицами. Во-вторых, каждая птица старается лететь по направлению, совпадающим с направлением ее соседей. В-третьих, каждая птица подлетает к другим птицам, летящим рядом. Модель Рейнольдса была первой агентной моделью в биологии, содержащей социальные характеристики.

В 1990-х годах начинается широкое распространение агентных моделей. Особенно широкое применение они нашли в социальных науках. Так, в 1996 году американские ученые Экстелл Роберт и Эпштейн Джошуа разработали масштабную модель искусственного общества [25]. Данная модель начинала свое существование как сахарная модель, имевшая довольно простой вид. Имеется прямоугольная решетка, в клетках которой помещаются жуки-агенты. Каждый агент должен съесть определенное количество сахара за единицу времени, и если агенту нечего есть, то он погибает. У каждого агента есть свой запас сахара, который он может переносить с собой в другие клетки. Агент знает количество сахара в соседних клетках и, передвигаясь в клетку с наибольшим количеством сахара, он получает весь сахар, находящийся в ней. В дальнейшем модель стала усложняться. Было введено деление агентов-жуков на мужские и женские

особи, которым задали разные правила поведения. Кроме того, была добавлена возможность накопления сахара для его последующей передачи другим агентам. Потом к этой модели добавили и местную валюту, сироп. Агенты начали встречаться и проводить обмены в определенных пропорциях. Данная модель продемонстрировала гибкость агентных моделей.

В 21-м веке агентные модели стали широко использоваться в эпидемиологии. В работе [26] был разработан первый эффективный алгоритм для моделирование распространения инфекционных заболеваний в больших реалистичных социальных сетях. Вероятность передачи инфекции в данной работе была представлена следующим образом:

$$p_i = 1 - \exp\left(\tau \sum_{r \in R} N_r \ln(1 - r s_i \rho)\right),$$

где  $i$  – индекс восприимчивого агента,  $\tau$  – продолжительность контакта с вирусом,  $R$  – набор инфицированных агентов,  $N_r$  – число агентов с инфекционностью  $r$ ,  $s_i$  – восприимчивость индивида  $i$ ,  $\rho$  – коэффициент передачи инфекции. Преимуществом данного алгоритма стала возможность использования параллельных вычислений для ускорения численных экспериментов. Данная модель передачи инфекции использовалась в последующем в работе [27] для исследования влияния человеческой мобильности на распространение эпидемии на примере эпидемии вируса гриппа А (H1N1) в Мексике в 2009 году.

Особо можно выделить вспышку Эболы в Западной Африке в 2014 году, для которой было разработано несколько различных агентных моделей. Самой известной из них является работа [28] о пространственно-временном распространении вируса Эболы в Либерии, в которой авторы оценили влияние нефармацевтических мер общественного здравоохранения на заболеваемость вирусом Эболы. При этом в работе учитывались только те места передачи инфекции, которые соответствуют рассматриваемому региону, а именно передача инфекции в домохозяйствах, близким родственникам, в больницах и при похоронах. В данной модели восприимчивые агенты могут заразиться после контакта с инфицированным агентом и перейти в латентный период, по окончании которого инфицированные агенты могут распространять инфекцию как среди членов домохозяйства, так и среди близких родственников. Инфицированный агент из домохозяйства может быть помещен в больницу, либо выздороветь, либо умереть. Умершие индивиды могут распространять инфекцию во время их похорон как среди членов своего домохозяйства, так и среди родственников из других

домохозяйств, а затем они убираются из модели. С сентября 2014 года больные Эболой с симптомами больше не помещались в больницы, а только в специальные лечебные отделения, кроме того, начались практиковаться безопасные похороны. Модель показала, что специальные отделения по лечению Эболы уменьшили заболеваемость на 42 %, а при добавлении к ним еще и практики безопасных похорон, это уменьшение составило 68 %.

В качестве еще одного примера агентной модели распространения вируса Эболы в Либерии в 2014 году можно выделить работу [6], в которой авторы продемонстрировали предсказательную силу настроенной агентной модели. Каждому агенту задавалась активность в течение 24 часов через набор координат. Контакты задавались как совместное нахождение агентов в одной локации. Ребра графов имели веса, соответствующие продолжительности контакта, которые учитывались в формуле вероятности передачи инфекции в течение дня. Для каждого агента выбиралась соответствующая последовательность активностей в течение дня со временем начала и конца. У модели не было состояний, отвечающих за госпитализацию и смерть. Для их внедрения использовалось уменьшение инфекционности индивида с некоторой задержкой на протяжении определенного периода. Рассматривалось несколько сценариев, при этом долгосрочные прогнозы для базового сценария модели оказались довольно близкими к данным.

Особенно востребованными агентные модели стали во время пандемии COVID-19. Так, в работе [7] была реализована в виде программных комплексов, доступных в общем доступе, агентная модель динамики COVID-19. В модели учитывалось наличие хронических заболеваний у агентов. Агенты соединялись в сети контактов на основе их возраста и свойств. Рассматривались контакты в домохозяйствах, школах, рабочих коллективах, а также случайные контакты агентов между собой. Данная модель примечательна тем, что она поддерживает большое разнообразие различных мер по контролю заболеваемости, включая нефармацевтические меры, такие как физическое дистанцирование и ношение масок, фармацевтические меры, такие как вакцинация, меры по тестированию, изоляция, отслеживание контактов и введение карантина, давая при этом возможность пользователям программы добавлять свои меры. Кроме того, программа поддерживает ввод демографических и социально-экономических данных, позволяя моделировать заболеваемость в различных городах мира, не

меня самой структуры модели. Модель была использована для исследования динамики эпидемии и принятия решений во многих странах мира.

Другим примером моделирования заболеваемости COVID-19 является работа [29], в которой была разработана агентная модель динамики эпидемии COVID-19 с оценкой эффекта различных ограничительных мер на экономику. В данной модели рассматривалось общество, состоящее из множества различных агентов, таких как люди, домохозяйства, бизнес, правительство и система здравоохранения. Агенты выполняли действия, предписанные их типу. Во время передвижения в среде люди могли приближаться к другим людям, домохозяйствам или бизнесу. Передача инфекции была возможна через контакт между людьми. Вероятность заражения возникает при близком контакте. Чем больше мобильность у человека, тем выше вероятность заражения. Вводятся дистанция заражения и вероятность передачи инфекции. Также возможны экономические контакты человека с остальными агентами (доход, затраты и налоги). У агентов имелся набор действий: идти домой, идти на работу, свободное перемещение. Если агенту нужна была госпитализация, то он шел в больницу, соответствующую агенту “здравоохранение”. Главной целью данной модели было описание эволюции системы. Проводилось изучение влияния на экономику семи сценариев с различными ограничительными мерами. Результаты показали, что локдаун и условный локдаун были наиболее хороши для сдерживания эпидемии и уменьшения числа смертей, но при этом наблюдались наибольшие потери в экономике. Наилучшим компромиссом между поддержанием экономики и сохранением жизни населения оказался сценарий ношения масок с частичной самоизоляцией населения.

Постоянно растущее число работ по агентным моделям выявило общий недостаток – отсутствие единого стандарта описания таких моделей. Предложенный в 2006 году протокол описания агентных моделей, предоставивший последовательную и логичную структуру таких моделей, сделал агентные модели более воспроизводимыми [30]. Этот протокол до сих пор активно поддерживается его автором, так последняя его версия на данный момент датируется 2020-м годом [31]. В настоящее время данный протокол довольно широко используется для документирования различных агентных моделей в журнальных статьях [32–34].

## 1.4 Сравнение компартментных и агентных моделей

У компартментных и агентных моделей имеется ряд существенных различий. Во-первых, в компартментных моделях популяция делится на ограниченное число компартментов, между которыми могут осуществляться переходы, и внутри которых популяция считается полностью однородной. Агентные же модели отражают неоднородность на уровне как индивидов, так и всей популяции, так и способа контактов индивидов внутри нее. Во-вторых, агентные модели довольно требовательны к вычислительным ресурсам и затратны по времени, в то время, как компартментные модели практически не требуют затрат по времени. Наконец, агентные модели обычно являются стохастическими моделями, дающими распределение результатов, в отличие от компартментных моделей, которые чаще всего детерминированы и дают единственную траекторию в качестве результата. Исследования показывают, что, хотя результаты компартментных и агентных моделей могут быть похожими друг на друга, чаще всего эти модели дают разные результаты, что обусловлено особенностями различных подходов к моделированию в эпидемиологии.

В работе [35], на примере распространения инфекционного заболевания, стохастическая агентная модель сравнивалась с эквивалентной детерминированной SEIR-моделью. Авторами было изучено влияние индивидуальной неоднородности и различных типов сетей контактов на динамику заболеваемости. Для сетей контактов рассматривались такие типы графов, как полные графы, случайные графы, модель Уоттса-Строгаца, “мир тесен” и безмасштабные сети. Динамика, полученная из этих двух моделей различалась по нескольким показателям, относящимся к общественному здоровью, включая скорость распространения инфекции и пиковую нагрузку на здравоохранение. Реакция моделей на профилактические меры тоже могла отличаться, несмотря на схожесть моделей. Однако в случае полных и случайных графов различия в средних значениях результатов двух моделей оказались довольно малы, что авторы ассоциируют с тем, что характер таких графов близок идеальному перемешиванию в компартментных моделях, в отличие от остальных типов графов. Варьирование свойств агентов приводило к тому, что пик заболеваемости достигался раньше по сравнению с SEIR-моделью.

В работе [36], на примере изучения взаимодействия рака на ранней стадии с иммунной системой, агентная модель сравнивалась со алгоритмом Гиллеспи, который является стохастической версией системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Результаты показали, что можно построить эквивалентные модели, реализующие одни и те же механизмы, однако отсутствие возможности сохранения индивидуальной памяти о прошлых событиях в алгоритме Гиллеспи влияло на различие полученных результатов. Кроме того, агентная модель давала дополнительные модели поведения системы, которые не были получены при использовании алгоритма Гиллеспи. Так, агентная модель показала, что возможен случай, при котором раковые клетки полностью уничтожаются иммунной системой без необходимости лечения, в то время как алгоритм Гиллеспи не мог обнаружить такой сценарий.

## Глава 2. Агентная модель распространения острых респираторных инфекций в мегаполисе

### 2.1 Предположения модели

В нашей модели делается ряд предположений:

1. Объект моделирования – крупный город с населением более 10 миллионов человек в средней полосе России.
2. Каждый человек моделируется при помощи записи в памяти компьютера, для которого хранится набор свойств. Далее каждая запись будет называться “агент”.
3. Мы предполагаем, что среди населения города постоянно циркулируют от 1 до 7 респираторных вирусов, которые вызывают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) легкой или средней тяжести, не приводящую к летальному исходу.
4. Для каждого агента хранится список других агентов, с которым у него возможен эпидемически значимый контакт, т. е. такой контакт в результате которого возможно заражение одним из моделируемых респираторных вирусов.
5. Считаем, что агенты в течение дня с малой вероятностью могут заразиться случайным вирусом от неустановленного источника.
6. К каждой инфекции формируется непродолжительный специфический иммунитет, который снижает вероятность инфицирования данным патогеном в течение определенного времени.
7. Считаем, что концентрация специфических антител снижается в течение заданного периода времени после перенесенного заболевания, что повышает вероятность повторного инфицирования.
8. Предполагаем, что после перенесенной болезни остается определенный уровень иммунной защиты, обеспечиваемый клетками памяти.
9. Мы считаем, что после выздоровления люди не заражаются ни одним из моделируемых респираторных вирусов в течение короткого периода времени, соответствующего повышенной активности врожденного иммунитета.

10. Предполагаем, что с возрастом формируется иммунная память, возрастную динамику которой можно промоделировать, опираясь на данные по общей концентрации иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM) и G (IgG).
11. В рамках данной работы будем считать, что эпидемически значимые контакты имеют место в домохозяйствах, в детских садах и школах, в средних специальных и высших учебных заведениях, в офисах и на предприятиях.
12. Считаем, что на вероятность передачи инфекции влияют пять главных факторов: скорость выделения вирусных частиц инфицирующим агентом, неспецифический иммунитет инфицируемого агента, специфический иммунитет инфицируемого агента, продолжительность контакта между инфицирующим и инфицируемым агентами, а также температура воздуха.
13. Мы предполагаем, что агенты могут самоизолироваться дома на 1-й, 2-й или 3-й день после появления симптомов, что связано с получением ими больничных листов, поэтому болезнь таких агентов считается диагностированной.
14. Считаем, что численность населения города постоянна, а смертностью и рождаемостью пренебрегаем, так как моделируется относительно короткий промежуток времени.

## 2.2 Объекты агентной модели

### 2.2.1 Агенты

Основным объектом нашей модели является агент. У каждого агента имеется набор свойств (табл. 1, 2). Социально-демографические свойства остаются постоянными на протяжении моделируемого времени. К ним относятся такие свойства, как пол, возраст, социальный статус (детсадовец, школьник, студент, работающий, педагог или безработный), а также связи с другими агентами. Они присваиваются на основе демографических и социально-экономических

Таблица 1 — Свойства агента, остающиеся постоянными на протяжении моделируемого времени. Квадратные скобки в столбце значений означают упорядоченный набор значений

Описание	Значения	Размерность	Ссылка
Идентификатор	1,...,10 <sup>7</sup>		
Возраст	0,...,89	год	
Возраст агента-младенца (0 лет)	1,...,12	месяц	
Пол	муж., жен.		
Идентификатор домохозяйства	1,..., 4 · 10 <sup>6</sup>		Табл. 4
Социальный статус	детсадовец, школьник, студент, педагог, работающий, безработный		
Идентификатор школы	0,...,2824		Табл. 4
Идентификатор класса	0,...,n		
Идентификатор работы	0,...,n		Табл. 4
Идентификаторы агентов вне домохозяйства, с которыми имеется связь	[1,...,10 <sup>7</sup> ]		
Идентификаторы детей младше 12 лет в домохозяйстве	[1,...,10 <sup>7</sup> ]		
Идентификатор родителя для ребенка младше 12 лет	0,...,10 <sup>7</sup>		
Общий уровень иммуноглобулинов (А, G, М)	238–3138	мг/дл	[37] [38]

Таблица 2 — Свойства агента, которые могут меняться на протяжении моделируемого времени. Квадратные скобки в столбце значений означают упорядоченный набор значений

Описание	Значения	Размерность	Ссылка
Пропуск занятий в вузе	да, нет		
Больничный по уходу за ребенком	да, нет		
Агент был заражен на текущем шаге	да, нет		
Идентификатор вируса, которым инфицирован агент	0,...,7		Табл. 3
Продолжительность инкубационного периода заболевания	1,...,7	дни	Табл. 3
Продолжительность периода болезни	3,...,21	дни	Табл. 3
Счетчик числа дней в инфицированном состоянии	1,...,28		
Продолжительность резистентного состояния	1,...,12	дни	[39] [40]
Счетчик числа дней в резистентном состоянии	0,...,12	дни	
Продолжительности иммунитета к каждому вирусу	[30,...,365]	дни	Табл. 3
Счетчики числа дней с иммунитетом к каждому вирусу	[0,...,365]	дни	
Бессимптомное течение болезни	да, нет		Табл. 3
Самоизоляция	да, нет		[41]

данных. Эпидемиологические свойства, такие как состояние здоровья (восприимчивый, инфицированный, резистентный), наличие иммунитета к различным инфекциям, могут меняться на протяжении моделируемого времени. Кроме того, у агентов имеется общий уровень иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM) и G (IgG), который остается постоянным на протяжении моделируемого времени. У инфицированных агентов имеются дополнительные свойства, такие как вид инфекции, продолжительность инкубационного периода заболевания, продолжительность периода болезни, скорость выделения вирусных частиц, форма протекания болезни (бессимптомная или с наличием симптомов) и осуществление самоизоляции. Агенты-родители могут находиться на больничном по уходу за инфицированным агентом-ребенком, который осуществляет самоизоляцию.

### 2.2.2 Вирусы

Согласно эпидемиологическим исследованиям [42–45], в городской популяции циркулирует множество различных типов возбудителей респираторных заболеваний, такие как вирусы гриппа А (H1N1 и H3N2) и В, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа типов 1-4, коронавирусы (OC43, 229E, NL63 и HKU1), энтеровирусы (относятся к группе кишечных вирусов), бока- и метапневмовирусы. Вирусы имеют набор эпидемиологических характеристик, которые могут сильно различаться в зависимости от вируса. К таким характеристикам можно отнести скорость выделения вирусных частиц (вирусная нагрузка) [46; 47], продолжительность инкубационного периода [48], продолжительность симптомов [49–51], вероятность бессимптомного течения болезни [52] и продолжительность иммунитета [53–55]. Мы объединяем вирусы с общими свойствами в одну группу, представляющую один моделируемый вирус. Свойства вирусов остаются постоянными на протяжении моделируемого времени. Их полное описание представлено в Таблице 3. В данной работе рассматриваются 7 респираторных инфекций, которые являются наиболее изученными и распространенными среди популяции города в умеренном климате.

Грипп (Flu) – высококонтагиозная вирусная инфекция с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Грипп типа А (FluA) чаще

Таблица 3 — Свойства вируса. Данные свойства остаются постоянными на протяжении моделируемого времени

Описание	Значения	Размерность	Ссылка
Идентификатор	1,...,7		
Название	FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV		
Средняя продолжительность инкубационного периода	1,4, 1,0, 1,9, 4,4, 5,6, 2,6, 3,2	дни	[48]
Стандартное отклонение инкубационного периода	0,67, 0,19, 1,11, 1,0, 1,3, 0,85, 0,44	дни	[48]
Средняя продолжительность симптомов у агентов 0–15 лет	8,0, 6,1, 11,4, 6,7, 9,0, 8,0, 7,5	дни	[49], [51] [50]
Стандартное отклонение прод. симптомов у агентов 0–15 лет	3,4, 4,8, 7,7, 2,8, 6,3, 3,4, 5,2	дни	[49], [51] [50]
Средняя продолжительность симптомов у агентов 16+ лет	4,8, 3,7, 10,1, 6,5, 8,0, 7,0, 6,5	дни	[49] [51]
Стандартное отклонение прод. симптомов у агентов 16+ лет	2,0, 3,0, 7,0, 2,7, 5,6, 2,9, 4,5	дни	[49], [51] [50]
Средняя скорость выделения вирусных частиц у агентов 0–2 лет	4,6, 4,7, 3,5, 6,0, 4,1, 4,8, 4,9	log(кп/мл)	[47]
Средняя скорость выделения вирусных частиц у агентов 3–15 лет	3,5, 3,5, 2,6, 4,5, 3,1, 3,6, 3,7	log(кп/мл)	[47]
Средняя скорость выделения вирусных частиц у агентов 16+ лет	2,3, 2,4, 1,8, 3,0, 2,1, 2,4, 2,5	log(кп/мл)	[47]
Вероятность появления симптомов у агентов 0–2 лет	0,38, 0,38, 0,19, 0,24, 0,15, 0,16, 0,21		[52]
Вероятность появления симптомов у агентов 3–15 лет	0,47, 0,47, 0,24, 0,3, 0,19, 0,2, 0,26		[52]
Вероятность появления симптомов у агентов 16+ лет	0,57, 0,57, 0,29, 0,36, 0,23, 0,24, 0,32		[52]
Средняя продолжительность иммунитета	358, 326, 133, 100, 106, 148, 163	дни	Оценка [53], [55]

вызывает самые массовые заболевания, а грипп типа В (FluВ) – локальные вспышки [56]. Для гриппа характерна зимне-весенняя сезонность с пиком, приходящимся на зиму [42]. Грипп обоих типов с учетом коинфекций обуславливает по 5 % случаев ОРЗ среди детей, а среди взрослых – около 28 % для типа А и 15 % для типа В [44]. В процессе эпидемии происходит естественная иммунизация населения, что приводит к резкому спаду заболеваемости. Тем не менее эпидемии гриппа возникают практически ежегодно, что обусловлено появлением новых штаммов вируса вследствие антигенного дрейфа [56].

Риновирусная инфекция (RV) – острое вирусное заболевание дыхательных путей с преимущественным поражением слизистой оболочки носа и носоглотки [56]. Циркуляция риновирусов наблюдается в течение всего года и достигает максимальной интенсивности осенью [42]. Риновирусы выделяются достаточно равномерно в группах лиц всех возрастов. Они обуславливают около 33 % случаев среди детей и 15 % случаев среди взрослых [44]. После перенесенного заболевания формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет [56]. Риновирусы имеют множество серотипов, циркулирующий совместно в окружающей среде, благодаря чему высока вероятность повторного заражения в течение года. Дети могут болеть риновирусной инфекцией до 12 раз в год [54].

Респираторно-синцитиальная инфекция (RSV) – острое респираторное заболевание с преимущественным поражением нижних дыхательных путей и частым развитием пневмонии у детей раннего возраста [56]. Характерен зимне-весенний характер [42]. Наибольшей восприимчивостью к РС-инфекции обладают дети раннего возраста. РС-вирусы обуславливают около 29 % случаев ОРВИ среди детей и 7 % среди взрослых [44]. Иммунитет, приобретаемый после болезни, нестойк и повторное заражение возможно уже спустя 2 месяца при повторной встрече с РС-вирусом [53].

Аденовирусная инфекция (AdV) – острое респираторное заболевание с поражением слизистых оболочек дыхательных путей [56]. Характерна зимне-осенняя сезонность [42]. В основном поражает детей раннего возраста. Аденовирусы обуславливают около 19 % случаев ОРВИ среди детей и 7 % среди взрослых [44]. Иммунитет типоспецифичен, но продолжителен [57].

Парагрипп (PIV) – острое заболевание дыхательных путей с преимущественным поражением слизистых оболочек носа и гортани [56]. Парагриппозной инфекции свойственна зимне-осенняя сезонность [42]. Парагрипп обуславливает около 13 % случаев ОРВИ среди детей и 8 % среди взрослых [44]. Иммунитет

не пожизненный, и повторное инфицирование на протяжении жизни является обычным явлением как среди детей, так и среди взрослых [58].

Коронавирусная инфекция (CoV) – острое вирусное заболевание респираторного тракта с полиморфной клинической картиной [56]. Коронавирусной инфекции свойственна зимне-весенняя цикличность [42]. Одинаковым образом поражают как детей, так и взрослых. Они обуславливают около 6 % случаев ОРВИ среди детей и 7 % среди взрослых [44]. Коронавирусы подвержены большой изменчивости, поэтому повторное инфицирование возможно уже на следующий год [59].

### 2.2.3 Коллективы

Коллектив содержит в себе список агентов, относящихся к данному коллективу, причем агенты могут дополнительно распределяться по группам внутри коллектива. Каждый агент имеет домохозяйство, к которому он относится. Кроме того, агент может относиться к одному дополнительному коллективу, как например, образовательному учреждению или рабочему коллективу. Образовательные учреждения включают в себя детские сады, школы и высшие учебные заведения. Свойства коллективов остаются постоянными на протяжении моделируемого времени. Полное их описание представлено в Таблице 4.

### 2.2.4 Модельное время

“Модельное время” соответствует календарному году, что позволяет менять частоту контактов в выходные дни, праздники и каникулы. Кроме того, оно позволяет добавить такую характеристику среды как среднесуточная температура воздуха, которая меняется в зависимости от времени. Свойства, определяемые модельным временем приведены в Таблице 5. Первый день моделирования – 1 августа, последний – 31 июля. Шаг по времени равен одному дню. Интервал времени был выбран таким образом, чтобы его начало соответствовало периоду подготовки к новому учебному году, а именно в данном случае

Таблица 4 — Свойства коллективов. Данные свойства остаются постоянными на протяжении моделируемого времени. Квадратные скобки в столбце значений означают упорядоченный набор значений

Описание	Значения	Размерность	Ссылка
<b>Домохозяйство</b>			
Идентификатор	$0, \dots, 4 \cdot 10^6$		
Идентификаторы агентов	$[1, \dots, 10^7]$		Табл. 1
Муниципалитет	$1, \dots, 107$		
Географические координаты	(долг., шир.)		
Идентификатор ближайшей школы	$1, \dots, 2824$		
Идентификатор ближайшего детсада	$1, \dots, 2824$		
<b>Школа</b>			
Идентификатор	$0, \dots, 2824$		
Группы с идентификаторами агентов	$[[1, \dots, 10^7]]$		Табл. 1
Географические координаты	(долг., шир.)		
Тип учреждения	детсад, школа, вуз		
<b>Работа</b>			
Идентификатор	$0, \dots, n$		
Идентификаторы агентов	$[1, \dots, 10^7]$		Табл. 1

этот период равен одному месяцу до начала нового учебного года. Связано это с тем, что летом заболеваемость находится на крайне низком уровне, поэтому различные начальные значения числа инфицированных агентов будут иметь слабое влияние на дальнейшие результаты модели.

Таблица 5 — Свойства, определяемые модельным временем

Описание	Значения	Размерность	Ссылка
Шаг	$1, \dots, 1095$	день	
Среднесуточная температура воздуха	$-7,2 - +19,4$	°C	[60]
День месяца	$1, \dots, 31$		
Месяц	$1, \dots, 12$		
День недели	$1, \dots, 7$		

## 2.3 Синтетическая популяция и сеть контактов

В нашей модели передача вирусов происходит при эпидемически значимых контактах, определяемых как присутствие агентов в одном и том же коллективе в непосредственной близости друг к другу на одном и том же временном шаге достаточно долго, чтобы была возможна передача инфекции от одного агента к другому. В качестве возможных мест осуществления эпидемически значимых контактов мы считаем домохозяйства, образовательные учреждения (детские сады, школы, высшие учебные заведения) и рабочие коллективы (рис. 2.1). В работе [61] было показано, что для передачи вируса необходимы контакты в непосредственной близости, которые длятся не менее нескольких минут. Кроме того, в работе [62] изучение распределения социальных контактов по местоположению показало, что только 3 % контактов, имеющих значение для распространения инфекционных заболеваний, происходят в общественном транспорте, поэтому мы не рассматривали его в нашей модели.

### 2.3.1 Домохозяйства

Создание синтетической популяции основывается на создании домохозяйств. В данной модели рассматриваются домохозяйства следующих типов:

- домохозяйства, состоящие из одного взрослого человека;
- домохозяйства, состоящие из одной супружеской пары, родственников (или без них) и не родственников (или без них);
- домохозяйства, состоящие из двух супружеских пар, родственников (или без них) и не родственников (или без них);
- домохозяйства, состоящие из матери с детьми;
- домохозяйства, состоящие из отца с детьми;
- домохозяйства, состоящие из матери (отца) с детьми и одного из родителей матери (отца);

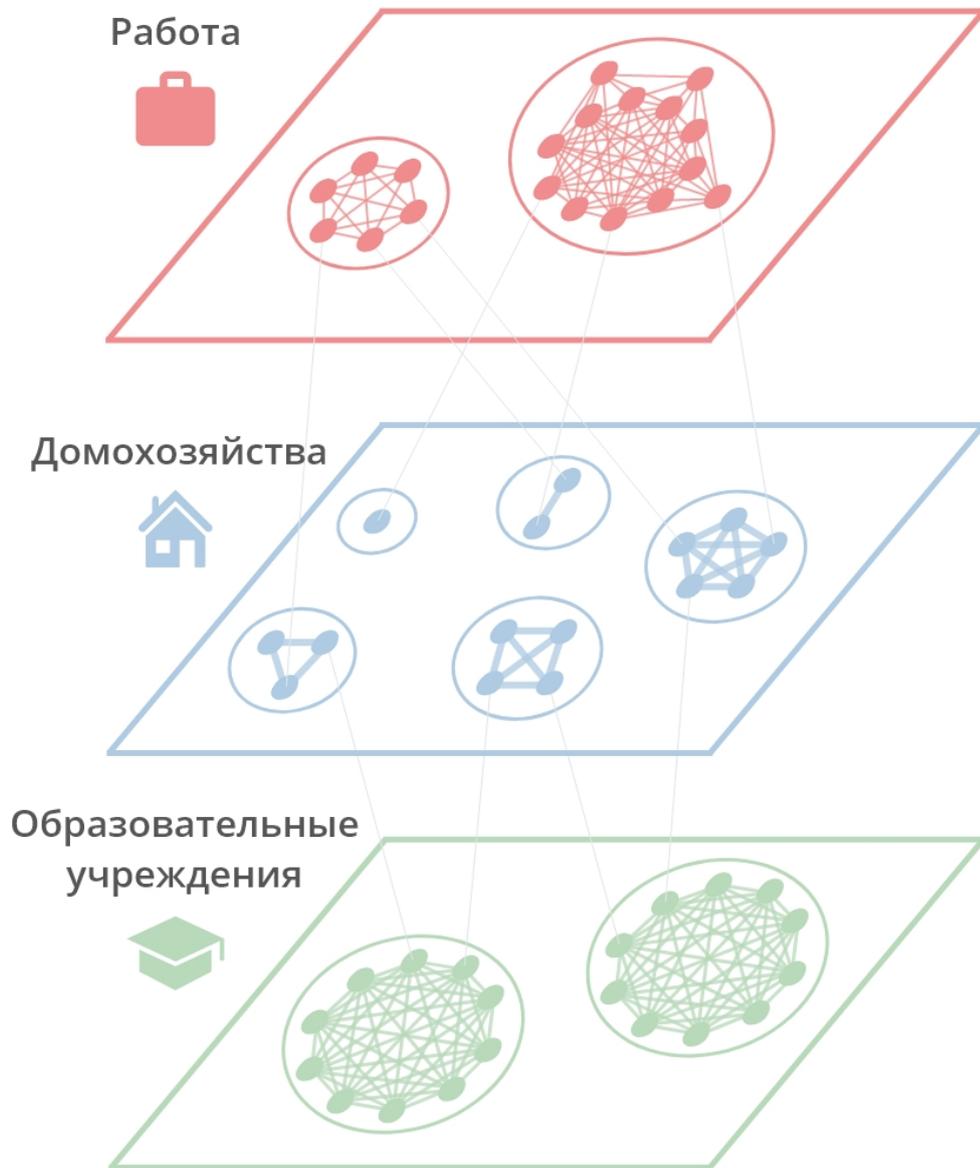


Рисунок 2.1 — Сети контактов в коллективах, представленных на трех уровнях. Связи между уровнями обозначают одного и того же агента, который может находиться в нескольких коллективах в течение дня. Контакты в домохозяйствах представлены полными графами, а в группах образовательных учреждений и рабочих коллективах – в виде графов Барабаши-Альберт с параметрами присоединения 10 и 5 соответственно

- домохозяйства, состоящие из матери (отца) с детьми, одного из родителей матери (отца), родственников (или без них) и не родственников (или без них);
- прочие домохозяйства.

Сначала выбираются размер домохозяйства и тип семьи, живущей в нем, затем создается агент, возраст и пол которого выбираются из распределения для выбранных размера домохозяйства и типа семьи. Распределения берутся в соответствии с данными Всероссийской переписи населения 2010 года по Москве [63]. Затем мы создаем оставшихся членов домохозяйства, возраст которых зависит от возраста первоначально созданного агента. Так, разница в возрасте для пар в модели соответствует распределению возрастов супругов из опроса супружеских пар в США в 2013 году [64]. Кроме того, предполагается, что разница в возрасте между родителем и ребенком соответствует нормальному распределению со средним значением соответствующим среднему возрасту матери при рождении детей из данных Демографического ежегодника России за 2017 год [65]. Каждое домохозяйство имеет присвоенные ему географические координаты. Контакты внутри домохозяйств представлены полными графами, т. е. каждый агент имеет контакты со всеми остальными членами домохозяйства.

### 2.3.2 Рабочие коллективы

Рабочая сила формируется из агентов в возрасте 16 лет и старше с использованием данных по занятости в различных возрастных группах из данных Всероссийской переписи населения 2010 года по Москве [63]. Агенты-работники распределяются по рабочим коллективам, размеры которых выбираются из усеченного логнормального распределения со средним значением  $\mu = 1,3$  и стандартным отклонением  $\sigma = 1,7$  [66], где нижняя и верхняя границы были равны 1 и 1000 агентов соответственно (рис. 2.2). Рабочие коллективы, в отличие от остальных коллективов, не имеют географических координат. Контакты внутри рабочих коллективов представляются в виде полных графов, если количество работников меньше 5, в противном случае они представляются в виде графов Барабаши-Альберт с параметром присоединения, равным 5. Граф Барабаши-Альберт – это случайная безмасштабная сеть, в которой используется принцип

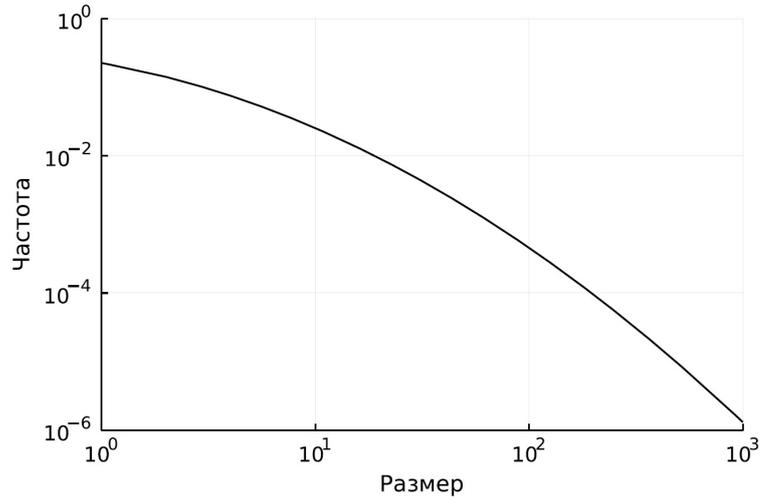


Рисунок 2.2 — Распределение рабочих коллективов по количеству агентов в них [66]

предпочтительного присоединения новых вершин с заданным параметром присоединения  $m$  [67]. Данный граф строится, начиная с  $m$  узлов, связанных друг с другом. Далее идет добавление новых узлов с  $m$  связями. При этом вероятность того, что новый узел соединится с узлом  $i$  со степенью  $k_i$ , будет равна  $k_i / \sum_j k_j$ . Распределение степеней вершин такого графа подчиняется степенному закону  $p_k \sim k^{-\gamma}$ , где  $\gamma = 3$ , а средняя степень вершины равна  $2m$ . Пример графа Барабаши-Альберт с 26-ю вершинами и параметром присоединения, равным 2, приведен на Рисунке 2.3.

### 2.3.3 Образовательные учреждения

Поскольку дети обычно живут и посещают школы в одном районе, школьники и детсадовцы выбираются из домохозяйств, для которых школа или детский сад являются ближайшими по haversine формуле расстояния [68], которая определяет расстояние  $d$  по дуге между двумя точками на сфере учитывая их долготу  $(x_1, x_2)$  и широту  $(y_1, y_2)$ :

$$d = 2R_E \operatorname{atan2}(\sqrt{a}, \sqrt{1-a}),$$

$$a = \sin^2(\Delta\phi/2) + \sin^2(\Delta\lambda/2) \cos(\phi_1) \cos(\phi_2),$$

$$\phi_1 = y_1 \frac{\pi}{180}, \quad \phi_2 = y_2 \frac{\pi}{180},$$

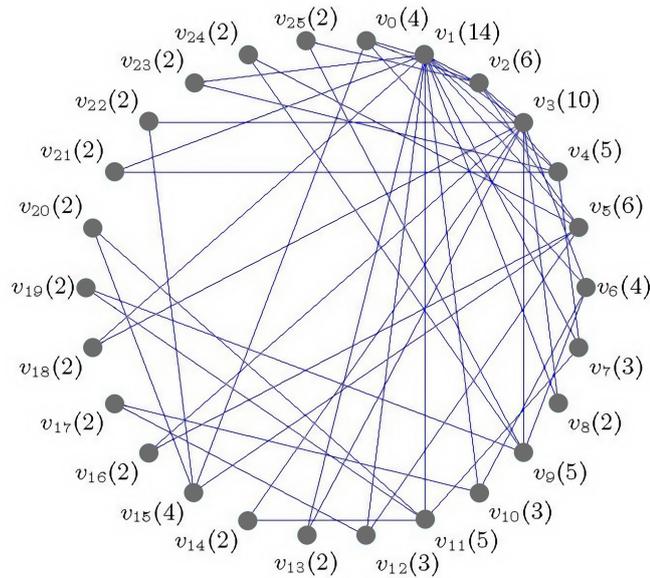


Рисунок 2.3 — Граф Барабаша-Альберта с 26-ю вершинами и параметром присоединения, равным 2. Номер вершины обозначает порядок включения данной вершины в граф. Построение графа начинается с вершин  $v_0$  и  $v_1$ , связанных друг с другом. Число в скобках означает число связей вершины

$$\Delta\phi = \phi_2 - \phi_1, \quad \Delta\lambda = (x_2 - x_1) \frac{\pi}{180},$$

где  $R_E$  — радиус Земли. Мы используем данные о дошкольном образовании и уровне образования населения из данных Всероссийской переписи населения 2010 года по Москве [63]. Координаты школ были взяты с портала открытых данных правительства Москвы [69]. Студенты высших учебных заведений выбираются из случайных домохозяйств. Агенты распределяются по группам в зависимости от возраста. Количество агентов в группе зависит от года обучения. Так, в детских садах размер группы для детей младшей группы составляет 8 агентов, средней группы — 13 агентов, а для детей старшей группы — 18 агентов. Школьные группы имеют размер 20 агентов для 1–4-х годов обучения, 22 агента для 5–8-ми годов обучения и 24 агента для 9–11-ти годов обучения. Высшие учебные заведения имеют размер 15 агентов для первого года, который с каждым последующим годом обучения уменьшается на единицу. Разница в возрасте учащихся одной группы не может превышать трех лет. Для каждой группы выбирается преподаватель из агентов, составляющих рабочую силу. Контакты внутри групп представлены в виде графов Барабаша-Альберта с параметром присоединения 10 в качестве минимального числа контактов для каждого агента. В детских садах и школах контакты между учащимися

разных групп отсутствуют. Для высших учебных заведений добавляются дополнительные связи между учениками четырех групп одного года обучения с вероятностью 0,25 таких контактов для каждого дня, причем студенты одной группы могут контактировать со студентами из не более чем четырех различных групп.

## 2.4 Модель течения заболевания

Агенты делятся на восприимчивых, инфицированных, резистентных и частично восприимчивых (рис. 2.4). Восприимчивые агенты способны заразиться моделируемыми вирусами, при этом агенты могут заразиться только одним вирусом за раз. После заражения агенты переходят в инфицированное состояние, в котором они могут передавать вирус другим агентам. Инфицированные агенты, в зависимости от стадии инфекции и наличия симптомов, подразделяются на агентов в инкубационном периоде заболевания и агентов в периоде болезни, который может протекать как с наличием симптомов, так и без них. Во время инкубационного периода происходит увеличение скорости выделения вирусных частиц с каждым днем. Мы считаем, что продолжительность инкубационного периода соответствует распределению Эрланга с параметрами, соответствующими средним значениям для вируса, которым был инфицирован агент. Во время периода болезни происходит снижение скорости выделения вирусных частиц с каждым днем вплоть до нуля в последний день болезни. Также предполагается, что продолжительность периода болезни соответствует распределению Эрланга с параметрами, соответствующими продолжительности симптомов для вируса, которым был инфицирован агент. В случае бессимптомного течения болезни средняя скорость выделения вирусных частиц во время периода болезни, соответствующая вирусу, которым был инфицирован агент, снижается вдвое. Инфицированные агенты при наличии симптомов могут самоизолироваться дома, и одновременно их болезнь будет считаться диагностированной, на первый, второй или третий день после появления симптомов (табл. 6) [41]. После выздоровления агент переходит в резистентное состояние, в котором он не может заразиться ни одной инфекцией в течение короткого периода времени, который, как предполагается, соответствует нормальному распреде-

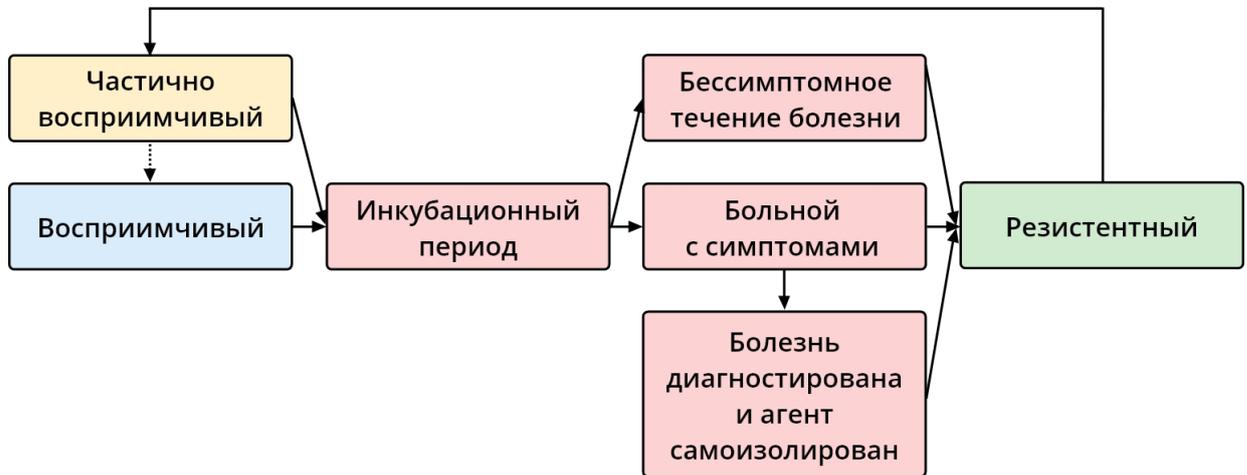


Рисунок 2.4 — Схема течения заболевания. Агенты подразделяются на восприимчивых, инфицированных, резистентных и частично восприимчивых. Восприимчивые агенты способны заразиться различными вирусами. После заражения агенты переходят в инфицированное состояние, в котором они могут передавать вирус другим агентам. Инфицированные агенты подразделяются на агентов в инкубационном периоде заболевания и агентов в периоде болезни с симптомами или без. В инкубационном периоде наблюдается увеличение скорости выделения вирусных частиц с каждым днем, в отличие от периода болезни, при котором происходит ее снижение. Инфицированные агенты с симптомами могут самоизолироваться дома, при этом их болезнь считается диагностированной. После выздоровления агенты переходят в резистентное состояние, в котором они не могут заразиться ни одним вирусом в течение короткого периода времени, а также приобретают иммунитет к вирусу, которым они были инфицированы. После окончания резистентного состояния агенты переходят в частично восприимчивое состояние, в котором они имеют специфический иммунитет к вирусу, которым переболел агент

Таблица 6 — Вероятность самоизоляции и диагностирования болезни агента при наличии симптомов в зависимости от возраста агента и количества дней, прошедших после появления симптомов [41]

Возраст агента	1-й день	2-й день	3-й день
0–2 лет	0,4	0,67	0,45
3–7 лет	0,3	0,58	0,33
8–17 лет	0,2	0,5	0,38
18+ лет	0,1	0,33	0,17

лению со средним значением 6 дней и стандартным отклонением 2 дня. Мы считаем, что это короткая фаза восстановления ткани бронхиального эпителия, связанная с повышенной активностью врожденного иммунитета [39; 40; 70]. Агенты также приобретают иммунитет к вирусу, которым они были инфицированы. Предполагается, что продолжительность иммунитета соответствует нормальному распределению со средним значением, соответствующим вирусу, которым был инфицирован агент, а стандартное отклонение определяется как треть от среднего значения. После окончания резистентного состояния агенты переходят в частично восприимчивое состояние, в котором они, в отличие от восприимчивого состояния, имеют специфический иммунитет к инфекции, которой переболел агент, что снижает вероятность повторного инфицирования данной инфекцией.

## 2.5 Модель передачи инфекции

Передача вирусов происходит при эпидемически значимых контактах между восприимчивыми или частично восприимчивыми и инфицированными агентами. Риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  на шаге  $t$  включает в себя риски заражения каждой моделируемым вирусом  $v$  в каждом моделируемом коллективе  $c$ , к которому относится агент  $i$ , от каждого инфицированного агента, с которым агент  $i$  совершает контакт:

$$p_i(t) = \Pr\{X_i(t+1) \in I | X_i(t) \in S\} = 1 - \prod_{v \in \mathcal{V}} \prod_{c \in \mathcal{C}_i} \prod_{j \in \mathcal{A}_i^{vc}} (1 - p_{j \rightarrow i}^{vc}(t)),$$

где:

- $p_i(t)$  – риск инфицирования агента  $i$  на шаге  $t$ ;
- $X_i(t)$  – состояние здоровья агента  $i$  на шаге  $t$ ;
- $I$  – состояния здоровья “инфицированный”;
- $S$  – состояния здоровья “восприимчивый” или “частично восприимчивый”;
- $\mathcal{V}$  – множество моделируемых вирусов;
- $\mathcal{C}_i$  – множество моделируемых коллективов, к которым относится агент  $i$ ;
- $\mathcal{A}_i^{vc}$  – множество агентов, инфицированных вирусом  $v$  из коллектива  $c$ , с которыми у агента  $i$  имеется связь.

Риск инфицирования  $p_{j \rightarrow i}^{vc}(t)$  агента  $i$  от агента  $j$  в коллективе  $c$  вирусом  $v$  на шаге  $t$  определяется как произведение пяти независимых рисков:

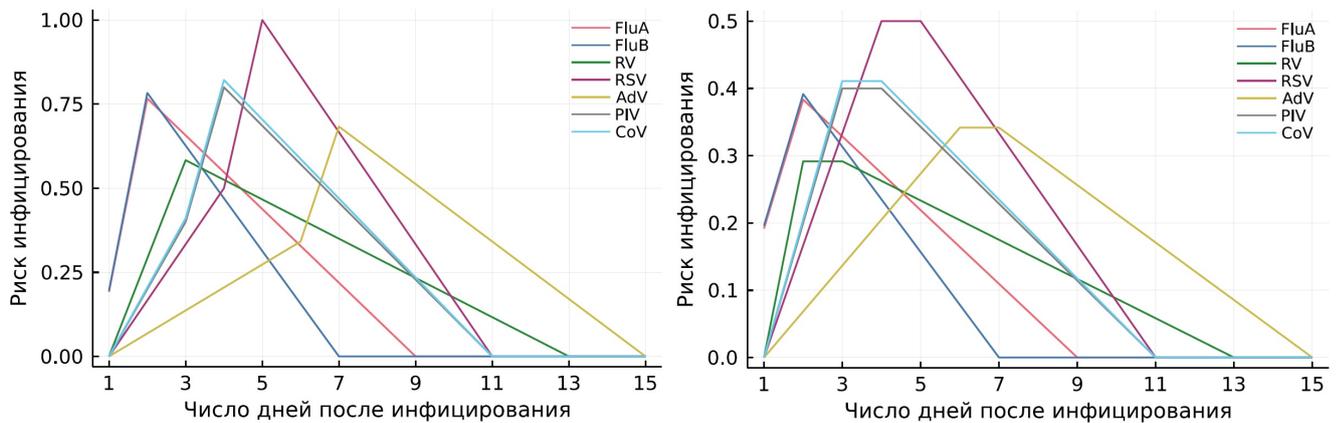
$$p_{j \rightarrow i}^{vc}(t) = f^v(t - t_j | j) \cdot g_1^v(i) \cdot g_2^v(t - t_i^v | i) \cdot h(t | i, j, c) \cdot k^v(t),$$

где:

- $f^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивых или частично восприимчивых агентов от инфицированного агента  $j$  при заданном количестве дней  $t - t_j$ , прошедших с момента его последнего инфицирования  $t_j$  (??);
- $g_1^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  вирусом  $v$  при заданном его общем уровне иммуноглобулинов (2.2);
- $g_2^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  вирусом  $v$  при заданном количестве дней  $t - t_i^v$ , прошедших с момента его последнего выздоровления  $t_i^v$  после перенесенной болезни, вызванной вирусом  $v$  (2.3);
- $h : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  от инфицированного агента  $j$  при заданной продолжительности контакта между ними на шаге  $t$  (2.4);
- $k^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования вирусом  $v$  любого восприимчивого или частично восприимчивого агента при заданной среднесуточной температуре воздуха на шаге  $t$  (2.5).

### 2.5.1 Риск инфицирования, зависящий от скорости выделения вирусных частиц

Скорость выделения вирусных частиц зависит от возраста инфицированного агента, количества дней прошедших с момента его последнего инфицирования, вируса, которым был инфицирован агент и наличия или отсутствия симптомов при болезни. Мы считаем, что скорость выделения вирусных частиц, определяющая риск инфицирования, имеет кусочно-линейную функцию зависимости от времени, проведенном в инфицированном состоянии [71; 72] с двумя выраженными промежутками возрастания и убывания, соответствующим инкубационному периоду и периоду болезни (рис. 2.5).



а) При наличии симптомов

б) При отсутствии симптомов

Рисунок 2.5 — Риски инфицирования при заданном количестве дней, прошедших с момента последнего инфицирования, при условии, что инфицированный агент младше 3 лет, и продолжительности инкубационного периода и периода болезни были равны средним значениям для рассматриваемых инфекций

$$\left\{ \begin{array}{ll} f^v(t - t_j | j) = 0, & t \leq t_j, \\ f^v(t - t_j | j) = \frac{l_{jv}}{2l_{\max}} \left( \frac{t-t_j}{d_{1j}-1} - \frac{1}{d_{1j}-1} \right), & t_j < t \leq t_j + d_{1j}, \quad d_{1j} > 1, \\ f^v(t - t_j | j) = \frac{l_{jv}}{4l_{\max}}, & t_j < t \leq t_j + d_{1j}, \quad d_{1j} = 1, \\ f^v(t - t_j | j) = \frac{l_{jv}}{l_{\max}} \left( \frac{t-t_j}{1-d_{2j}} - \frac{d_{1j}+d_{2j}}{1-d_{2j}} \right), & t_j + d_{1j} < t < t_j + d_{1j} + d_{2j}, \quad X_j(t) \in I_s^v, \\ f^v(t - t_j | j) = \frac{l_{jv}}{2l_{\max}} \left( \frac{t-t_j}{1-d_{2j}} - \frac{d_{1j}+d_{2j}}{1-d_{2j}} \right), & t_j + d_{1j} < t < t_j + d_{1j} + d_{2j}, \quad X_j(t) \in I_a^v, \\ f^v(t - t_j | j) = 0, & t \geq t_j + d_{1j} + d_{2j}, \end{array} \right. \quad (2.1)$$

где:

- $f^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивых или частично восприимчивых агентов от инфицированного агента  $j$  при заданном количестве дней  $t - t_j$ , прошедших с момента его последнего инфицирования  $t_j$ ;
- $d_{1j} \in \mathbb{N}$  – продолжительность инкубационного периода заболевания у агента  $j$ ;
- $d_{2j} \in \mathbb{N}$  – продолжительность периода болезни у агента  $j$ ;
- $l_{jv} \in (0, \infty)$  – средняя скорость выделения вирусных частиц при инфицировании вирусом  $v$  для возрастной группы, в которую входит агент  $j$ ;
- $l_{\max} \in (0, \infty)$  – максимальная средняя скорость выделения вирусных частиц при инфицировании любым вирусом для любой возрастной группы;
- $X_j(t)$  – состояние здоровья агента  $j$  на шаге  $t$ ;
- $I_s^v$  – состояния здоровья “инфицированный вирусом  $v$  с наличием симптомов”;
- $I_a^v$  – состояния здоровья “инфицированный вирусом  $v$  без симптомов”.

### 2.5.2 Риск инфицирования, зависящий от неспецифического иммунитета агента

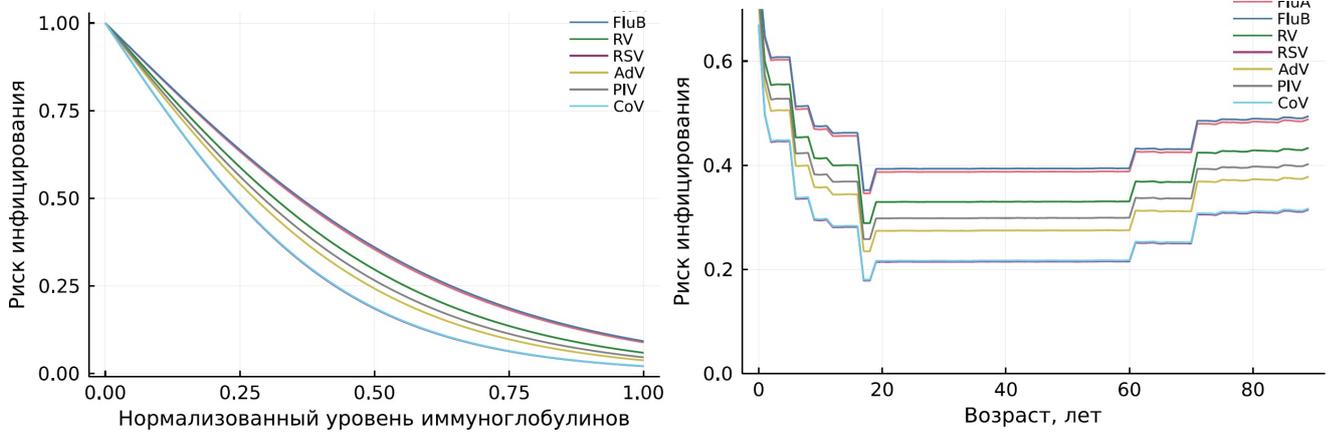
Неспецифический иммунитет связан с общим уровнем иммуноглобулинов, зависящем от пола и возраста агента. В работе [73] показано, что низкий общий

уровень иммуноглобулинов значительно увеличивает риск быть инфицированным острыми респираторными вирусными инфекциями. Пример рисков при заданном общем уровне иммуноглобулинов показан на Рисунке 2.6.

$$g_1^v(i) = \frac{2}{1 + \exp(\beta_v \frac{s_i - s_{\min}}{s_{\max} - s_{\min}})}, \quad (2.2)$$

где:

- $g_1^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  вирусом  $v$  при заданном его общем уровне иммуноглобулинов;
- $s_i \in (0, \infty)$  – общий уровень иммуноглобулинов у агента  $i$ , который выбирается из нормального распределения со средними значениями и стандартным отклонением, показанными на Рисунке 2.7 [37; 38];
- $s_{\min} \in (0, \infty)$  – минимальный общий уровень иммуноглобулинов;
- $s_{\max} \in (0, \infty)$  – максимальный общий уровень иммуноглобулинов;
- $\beta_v \in (0, \infty)$  – настраиваемый параметр для вируса  $v$ , отвечающий за скорость понижения риска при увеличении общего уровня иммуноглобулинов.



а) Риск при заданном общем уровне иммуноглобулинов

б) Риск при заданном среднем уровне иммуноглобулинов для каждого возраста

Рисунок 2.6 — Риски инфицирования, полученные с использованием настроенных значений параметров, различными инфекциями при заданном общем уровне иммуноглобулинов

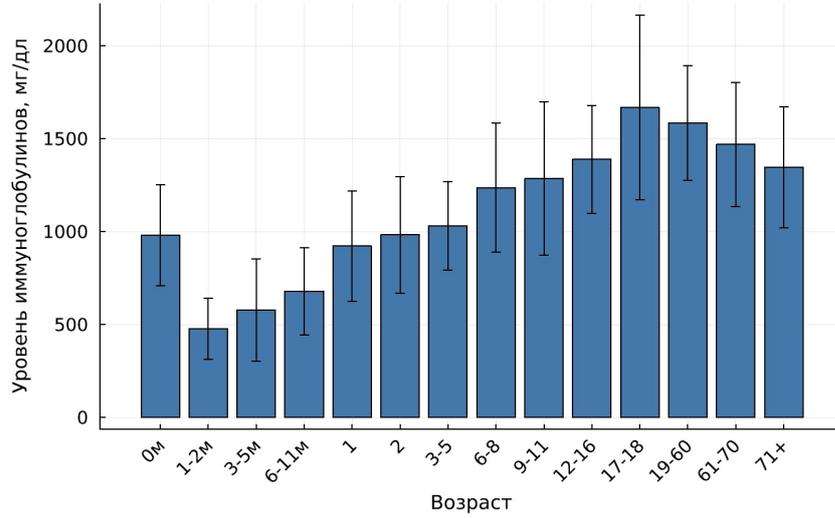


Рисунок 2.7 — Средние значения общего уровня иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в зависимости от возраста и их стандартные отклонения. Для агентов в возрасте 0 лет учитывается количество месяцев их жизни, что на рисунке обозначается буквой "м"

### 2.5.3 Риск инфицирования, зависящий от специфического иммунитета агента

Уровень иммунной защиты агента после перенесенной болезни, соответствующий концентрации специфических антител, зависит от количества дней, прошедших с момента последнего выздоровления агента, и от общей длительности данного иммунитета к вирусу, которым был инфицирован агент. Мы считаем, что восприимчивость к инфекции возрастает линейно вплоть до некоторого уровня, который поддерживается клетками памяти (рис. 2.8) [74].

$$\begin{cases} g_2^v(t - t_i^v | i) = 1, & t \leq t_i^v, \\ g_2^v(t - t_i^v | i) = \alpha_v \left( \frac{t - t_i^v}{r_i^v - 1} - \frac{1}{r_i^v - 1} \right), & t_i^v < t < t_i^v + r_i^v, \\ g_2^v(t - t_i^v | i) = \alpha_v, & t \geq t_i^v + r_i^v, \end{cases} \quad (2.3)$$

где:

- $g_2^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  — риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  вирусом  $v$  при заданном количестве дней  $t - t_i^v$ , прошедших с момента его последнего выздоровления  $t_i^v$  после перенесенной болезни, вызванной вирусом  $v$ ;

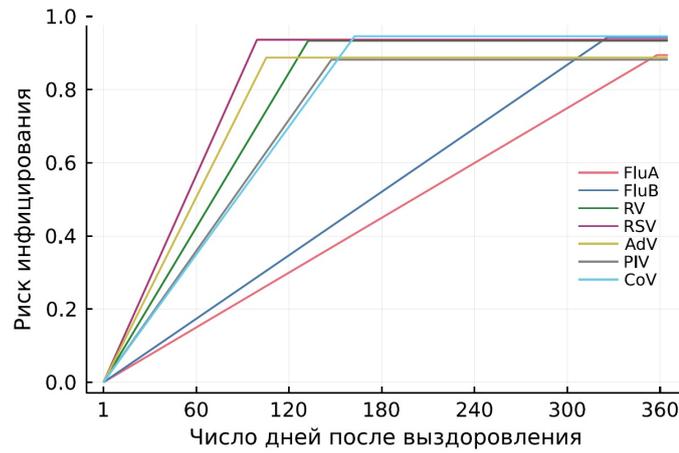


Рисунок 2.8 — Риски инфицирования, полученные с использованием настроенных значений параметров, различными инфекциями при заданном количестве дней, прошедших с момента последнего выздоровления агента

- $r_i^v \in \mathbb{N}$  – продолжительность специфического иммунитета у агента  $i$  к вирусу  $v$ , выбирающаяся из нормального распределения со средним значением  $r_v$  для вируса  $v$ , являющимся настраиваемым параметром, и стандартным отклонением  $0,33r_v$ ;
- $\alpha_v \in [0, 1]$  – настраиваемый параметр, который обозначает уровень восприимчивости к вирусу  $v$ , поддерживаемый клетками памяти на некотором большом промежутке времени.

#### 2.5.4 Риск инфицирования, зависящий от продолжительности контакта между агентами

Продолжительности контакта зависит от коллектива, в котором агенты совершают контакт (табл. 7) [75]. Продолжительность контакта для домохозяйств выбирается в соответствии с нормальным распределением, а для детских садов, школ, высших учебных заведений и рабочих коллективов – в соответствии с гамма-распределением. Средняя продолжительность контакта в домохозяйстве между агентами, посещающими свои коллективы на каждом шаге, выбирается минимальной из двух возможных. В работе [76] показано, что существует некий порог, после которого средний риск инфицирования перестает расти с увеличением продолжительности контакта агента с вирусными частицами (рис. 2.9).

Таблица 7 — Распределения продолжительностей контактов (в часах) в различных коллективах [75]. Нормальное ( $\mathcal{N}$ ) и гамма- ( $\Gamma$ ) распределения были выбраны для учета вариации в продолжительности контакта

Коллектив	Распределение (среднее; станд. откл.)
Дом (полный контакт)	$\mathcal{N}(12,0; 4,0)$
Дом (контакт с работающим)	$\mathcal{N}(4,5; 1,5)$
Дом (контакт со школьником)	$\mathcal{N}(5,8; 2,0)$
Дом (контакт с детсадовцем)	$\mathcal{N}(6,5; 2,2)$
Дом (контакт со студентом)	$\mathcal{N}(9,0; 3,0)$
Детский сад	$\Gamma(4,0; 2,5)$
Школа	$\Gamma(3,47; 2,6)$
Вуз	$\Gamma(2,14; 1,5)$
Работа	$\Gamma(3,07; 2,28)$

$$h(t|i,j,c) = 1 - \exp(-\delta u_{ijc}^t), \quad (2.4)$$

где:

- $h : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования восприимчивого или частично восприимчивого агента  $i$  от инфицированного агента  $j$  при заданной продолжительности контакта между ними на шаге  $t$ ;
- $u_{ijc}^t \in [0, 24]$  – продолжительность контакта (в часах) между агентами  $i$  и  $j$  в группе коллектива  $c$  на шаге  $t$ ;

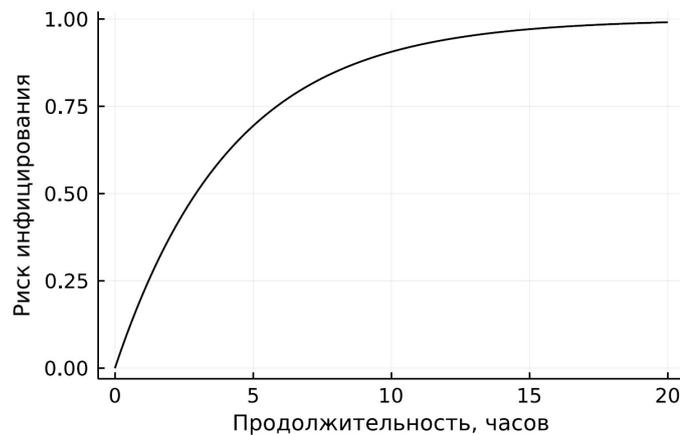


Рисунок 2.9 — Риск инфицирования, полученный с использованием настроенного значения параметра, при заданной продолжительности контакта между агентами

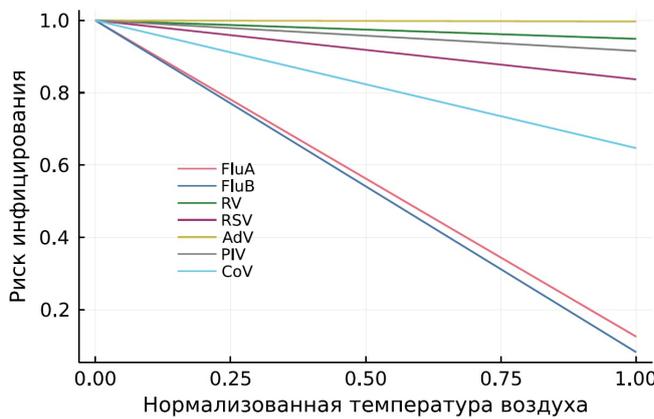
- $\delta \in (0,1; 1)$  – настраиваемый параметр, отвечающий за скорость увеличения риска при увеличении продолжительности контакта.

### 2.5.5 Риск инфицирования, зависящий от температуры воздуха

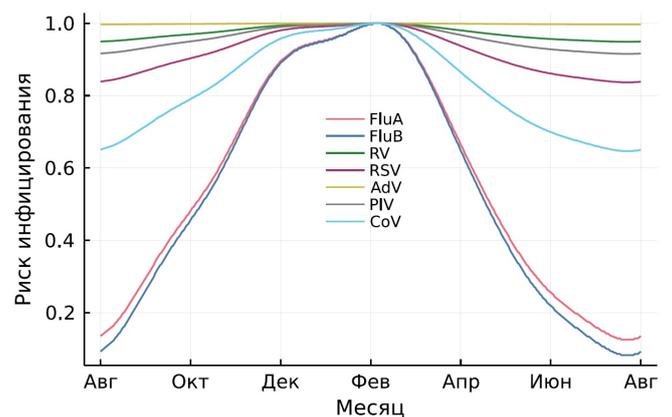
Мы считаем, что температура воздуха также влияет на способность вирусов к передаче. Существует установленная связь между заболеваемостью и температурой воздуха. Так, например, охлаждение слизистой оболочки носа может приводить к увеличению вязкости слизи и замедлению движения ресничек в носу. Таким образом, вдыхание холодного воздуха замедляет процесс мукоцилиарного клиренса, что благоприятно влияет на распространение вирусов по дыхательному тракту [77]. Мы считаем, что температура воздуха линейным образом связана с заболеваемостью респираторными инфекциями (рис. 2.10) [78; 79].

$$k^v(t) = -\gamma_v \frac{\tau_t - \tau_{\min}}{\tau_{\max} - \tau_{\min}} + 1, \quad (2.5)$$

где:



а) Влияние в зависимости от нормализованной температуры воздуха



б) Влияние в зависимости от шага  $t$

Рисунок 2.10 — Риски инфицирования, полученные с использованием настроенных значений параметров, различными инфекциями при заданной температуре воздуха

- $k^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$  – риск инфицирования вирусом  $v$  любого восприимчивого или частично восприимчивого агента при заданной среднесуточной температуре воздуха на шаге  $t$ ;
- $\tau_t \in \mathbb{R}$  – среднесуточная температура воздуха на шаге  $t$ ;
- $\tau_{\min} \in \mathbb{R}$  – минимальная среднесуточная температура воздуха;
- $\tau_{\max} \in \mathbb{R}$  – максимальная среднесуточная температура воздуха;
- $\gamma_v \in [0, 1]$  – настраиваемый параметр для вируса  $v$ , характеризующий наклон прямой.

## 2.6 Алгоритм реализации модели

В модели на каждом шаге выполняется определенная последовательность действий, описанная в Алгоритме 1 (блок-схема последовательного выполнения процедур приведена на рис. 2.11):

1. Вначале мы с помощью модельного времени определяем, является ли текущий день праздником или выходным днем для каждого коллектива. Национальные праздники и воскресенье являются выходными днями для всех коллективов. В детских садах у детей есть летние каникулы (1 июля – 31 августа), в школах – летние (1 июня – 31 августа), осенние (5 ноября – 11 ноября), зимние (28 декабря – 09 января) и весенние (22 марта – 31 марта) каникулы, а в высших учебных заведениях – зимние (22 декабря – 10 февраля) и летние (1 июня – 31 августа) каникулы. Суббота – выходной для рабочих коллективов и детских садов. Студенты могут пропускать занятия на каждом шаге с вероятностью 0,33.
2. Проходим по всем агентам в синтетической популяции. Если находим инфицированного агента, то проходим по всем коллективам, которые посещает выбранный агент на данном шаге. В каждом из таких коллективов проходим по агентам, с которыми у выбранного агента имеется связь, позволяющая им совершать контакт друг с другом. Если находим восприимчивого или частично восприимчивого агента, то получаем продолжительность их контакта из заданного распределения (табл. 7) [75]. Считаем, что они совершают контакт, для которого имеется ве-

**Data:** *агенты, коллективы, число дней*

**Result:** массив заболеваемости ОРВИ за *число дней*

Создать синтетическую популяцию;

Построить сеть контактов;

**for шаг = 1 to число дней do**

**for агент in агенты do**

**if агент инфицирован не на текущем шаге then**

**for коллектив in коллективы, которые посещает агент do**

**for агент2 in агенты коллектива, с которыми имеется  
                связь do**

**if агент2 восприимчив or агент2 частично  
                    восприимчив then**

                        Найти продолжительность контакта;

                        Найти вероятность заражения *агента2*;

**if агент2 заразился then**

                            Сделать *агента2* инфицированным;

**end**

**end**

**end**

**end**

**end**

**end**

Обновить свойства агентов;

Сохранить выявленную заболеваемость на текущем шаге;

Обновить модельное время;

**end**

**Алгоритм 1:** Алгоритм работы модели

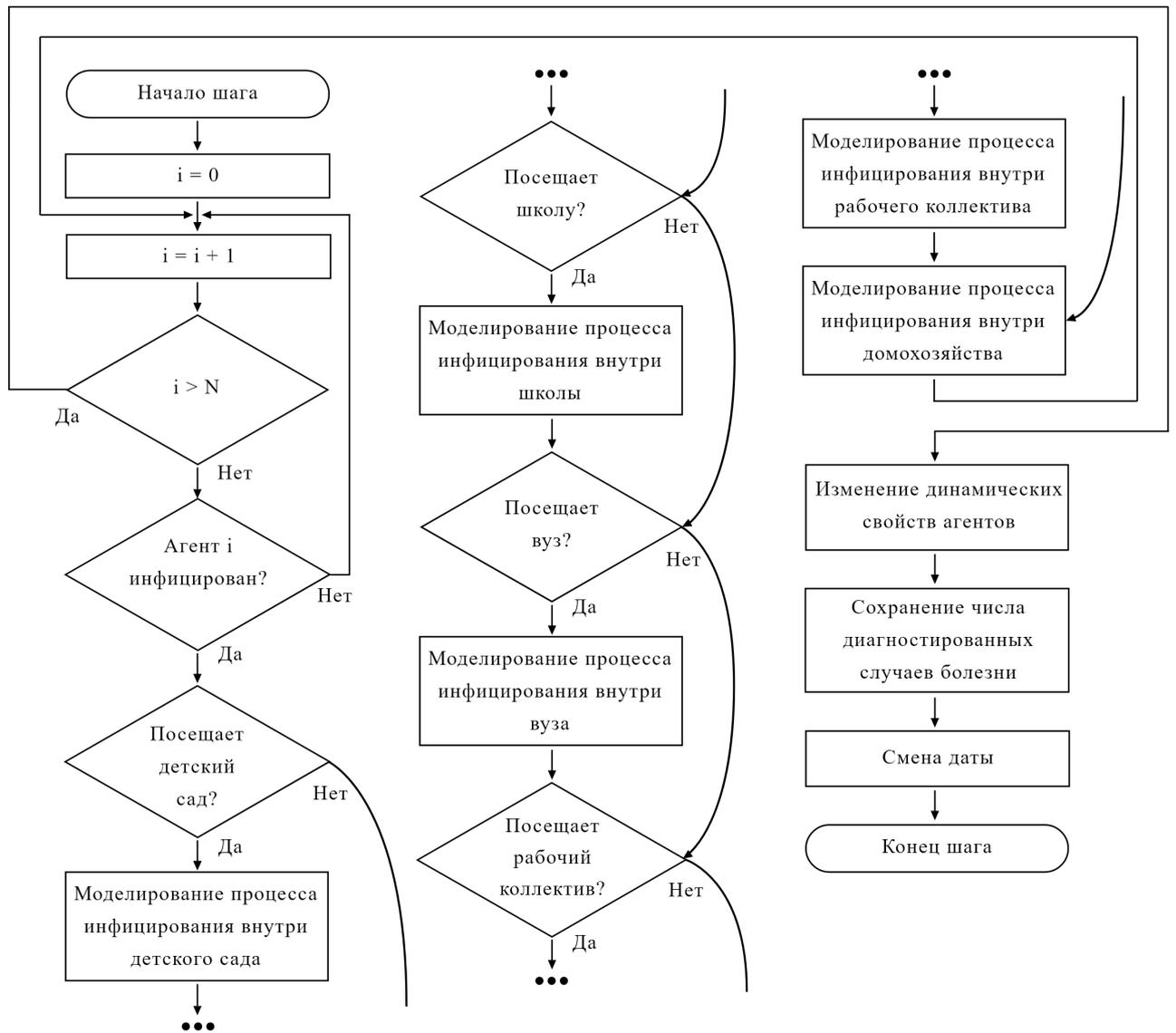


Рисунок 2.11 — Блок-схема последовательного выполнения процедур в течение одного шага модели. Число агентов в модели равно  $N$

роятность передачи инфекции. Если заражение проходит успешно, то восприимчивый или частично восприимчивый агент становится инфицированным.

3. После совершения всех контактов для текущего дня происходит обновление свойств агентов (алгоритм 2):
  - а) Если агент восприимчив: существует небольшая вероятность того, что агент мог подвергнуться воздействию вируса от неустановленного источника на текущем шаге. Вирус выбирается случайным образом, и если вирус преодолевает уровень иммунной защиты агента к данному вирусу, то агент становится контактным. Кроме того, для каждого восприимчивого агента с наличием иммунитета хотя бы к одному вирусу мы проверяем, должен ли иммунитет сохраниться или исчезнуть к началу следующего дня.
  - б) Если агент имеет иммунитет хотя бы к одному вирусу: проверяем, должен ли иммунитет сохраниться или исчезнуть к началу следующего дня. В случае сохранения иммунитета мы обновляем уровень иммунной защиты агента, учитывая продолжительность наличия данного иммунитета. Если иммунитет не сохраняется, то мы задаем уровень восприимчивости агента как уровень восприимчивости, обусловленный клетками памяти.
  - в) Если агент инфицирован и был заражен на текущем шаге: мы находим продолжительность инкубационного периода заболевания и периода болезни из распределения Эрланга и то, будет ли болезнь протекать бессимптомно, после чего агент переходит в инфицированное состояние.
  - г) Если агент инфицирован и не был заражен на текущем шаге: проверяем, должен ли он перейти в резистентное состояние на текущем шаге, в случае чего он прекращает возможную самоизоляцию и переходит в резистентное состояние, становясь невосприимчивым к вирусам на короткий период времени. Если в домохозяйстве был родитель, который находился на больничном по уходу за данным агентом, то проверяем, есть ли у него необходимость по уходу за другими агентами-

**Data:** *агенты*

**for** *агент* **in** *агенты* **do**

**if** *агент восприимчив* **then**

**if** *агент заразился от неустановленного источника* **then**

            Сделать *агента* инфицированным;

**end**

**end**

**if** *агент инфицирован на текущем шаге* **then**

        Найти продолжительность инкубационного периода заболевания;

        Найти продолжительность периода болезни;

        Определить наличие симптомов;

**else if** *агент инфицирован* **then**

**if** *агент выздоровел* **then**

            Сделать *агента* резистентным;

**else**

            Определить возможную самоизоляцию;

**end**

**else**

**if** *резистентность закончилась* **then**

            Сделать *агента* частично восприимчивым;

**end**

**end**

**end**

**Алгоритм 2:** Алгоритм обновления свойств агентов

детьми. Если агент не выздоравливает на текущем шаге, то если число дней, которое агент провел в периоде болезни, равно одному, двум или трем и имеются симптомы, то агент может самоизолироваться до выздоровления и стать выявленным. Кроме того, если изолированный агент моложе 13 лет и нет взрослого безработного агента в домохозяйстве, то агент-родитель берет больничный по уходу за агентом-ребенком.

д) Если агент находится в резистентном состоянии: мы проверяем, должен ли агент перейти в частично восприимчивое состояние или остаться в резистентном.

4. В конце подсчитывается число диагностированных случаев болезни за день для различных инфекций и возрастных групп, после чего происходит обновление модельного времени через обновление переменных текущей даты и температуры воздуха.

## 2.7 Пространство параметров модели

В модели имеются 33 неизвестных параметра  $\theta = [\delta, \beta_1, \dots, \beta_7, \dots, p_1, \dots, p_4]$ , разделенных на 6 групп: группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от продолжительности контакта ( $\delta$ ), группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от общего уровня иммуноглобулинов ( $\beta_i$ ), группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от температуры воздуха ( $\gamma_i$ ), группа средних продолжительностей иммунитета к каждому моделируемому вирусу ( $r_i$ ), группа уровней восприимчивости, обеспечивающихся за счет клеток памяти, после перенесенного заболевания ( $\alpha_i$ ), где  $i = 1, \dots, 7$  – индекс моделируемого вируса, и группа вероятностей инфицирования от неустановленного источника ( $p_j$ ), где  $j = 1, \dots, 4$  – индекс возрастной группы агента.

Метод поиска оптимального набора параметров основан на идее алгоритма имитации отжига [80], т. е. задается начальный набор параметров  $x_0 \in X$  и алгоритм  $A(x_i) : X \rightarrow X$ , случайно генерирующий новый набор параметров с учётом текущего набора параметров  $x_i$ . Процедура поиска оптимальных значений параметров состоит из следующих шагов (алгоритм 3):

1. На первом шаге происходит множество запусков численного эксперимента с помощью построенной нами агентной модели с использованием наборов параметров, полученных с помощью метода выборки латинского гиперкуба [81]  $N$ -го порядка с размерностью, равной числу параметров. Латинский гиперкуб  $k$ -й размерности и  $N$ -го порядка строится путем разбиения интервалов возможных значений каждой из  $k$  переменных на  $N$  интервалов одинаковой длины, после чего в каждый из этих интервалов случайным образом помещаются точки, которые потом случайным образом соединяются с точками значений других переменных, таким образом образуя наборы значений параметров. При этом каждая точка может присутствовать только в одном наборе параметров. Таким образом получаем выборку из  $N$  наборов значений  $k$  параметров. Пример латинского гиперкуба 5-го порядка с размерностью 2 приведен на Рисунке 2.12.
2. Выбираем начальное приближение параметров из рассматриваемой области их значений. В качестве начального приближения можно выбрать набор параметров, доставляющий минимум функции потерь, в качестве которой мы используем нормализованную среднюю абсолют-

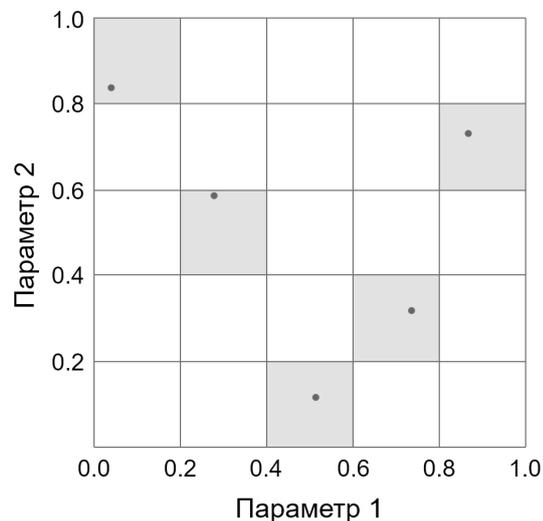


Рисунок 2.12 — Латинский гиперкуб 5-го порядка с размерностью 2. Латинский гиперкуб  $n$ -го порядка используется для генерации  $n$  наборов значений параметров. Если размерность равна двум (латинский квадрат), то мы делим диапазон возможных значений на  $n$  равных промежутков, таким образом, получаем структуру, подобную таблице. Латинский квадрат создает один набор параметров, соответствующий каждой строке и каждому столбцу

ную ошибку ( $nMAE$ ):

$$nMAE = \frac{\sum_i \sum_a \sum_v |y_{iav}^d - y_{iav}^m|}{\sum_i \sum_a \sum_v y_{iav}^d}, \quad (2.6)$$

где  $y_{iav}^d$  и  $y_{iav}^m$  – количество диагностированных случаев заражения вирусом  $v$  за неделю  $i$  в возрастной группе  $a$  по данным и по результатам численного эксперимента. Считаем выбранные параметры оптимальным набором параметров на данном шаге.

3. Далее происходит множество запусков численного эксперимента с использованием наборов параметров, полученных с помощью метода выборки латинского гиперкуба [81]  $N$ -го порядка с размерностью, равной числу параметров. Данный латинский гиперкуб использует интервалы, которые строятся вокруг оптимальных значений параметров на текущем шаге:  $[\delta - \sigma_d, \delta + \sigma_d]$ ,  $[\beta_i - \sigma_{si}, \beta_i + \sigma_{si}]$ ,  $[\gamma_i - \sigma_{ti}, \gamma_i + \sigma_{ti}]$ ,  $[r_i - \sigma_{ri}, r_i + \sigma_{ri}]$ ,  $[\alpha_i - \sigma_{\alpha i}, \alpha_i + \sigma_{\alpha i}]$ , и  $[p_j - \sigma_{pj}, p_j + \sigma_{pj}]$ ,  $i = 1, \dots, 7$ ,  $j = 1, \dots, 4$ , где  $\sigma$  представляет возможное отклонение рассматриваемых на данном шаге параметров от оптимального набора параметров на текущем шаге. Полученные границы значений должны согласовываться с общими рассматриваемыми интервалами возможных значений для каждого параметра. Для результатов каждого численного эксперимента рассчитываем функцию потерь.
4. Набор параметров с наименьшим значением  $nMAE$  считается оптимальным набором параметров на текущем шаге. Если был найден новый набор параметров, то мы возвращаемся к шагу 3. Иначе, либо возвращаемся к шагу 2 и выбираем другой набор значений параметров в качестве начального приближения оптимального набора, либо завершаем процедуру поиска оптимального набора параметров. Так как данная процедура может сойтись в локальный минимум, можно рассматривать несколько наборов параметров, доставляющих минимумы функции потерь, которые бы имели сильно различающиеся значения параметров. В данном случае можно разбить интервал параметра  $\delta$ , влияющего на каждый моделируемый вирус, на две части одинаковой длины и брать начальные приближения из этих двух частей.

**Data:** агентная модель  $ABM$ , начальный набор параметров  $\theta$ , латинский гиперкуб  $LHS$ , число наборов параметров на каждом шаге  $N$ , данные по заболеваемости  $R$

**Result:** Оптимальный набор параметров  $\theta$

```

 $nMAE_{new} = 100$ ;
while  $nMAE_{new} == 100$  or  $nMAE_{new} < nMAE$  do
  |  $nMAE = nMAE_{new}$ ;
  | Построить интервалы  $I$  возможных значений параметров вокруг  $\theta$ ;
  | Получить множество наборов параметров  $\theta_{temp}$  из  $LHS(I)$   $N$ -го
  | порядка;
  | for  $i = 1$  to  $N$  do
  | | Получить результаты численного эксперимента
  | |  $O_{temp} = ABM(\theta_{temp}^i)$ ;
  | | Вычислить функцию потерь  $nMAE_{temp} = L(O_{temp}, R)$ ;
  | | if  $nMAE_{temp} < nMAE_{new}$  then
  | | |  $nMAE_{new} = nMAE_{temp}$ ;
  | | |  $\theta = \theta_{temp}^i$ ;
  | | end
  | end
end

```

**Алгоритм 3:** Алгоритм идентификации параметров

## Глава 3. Моделирование динамики заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями

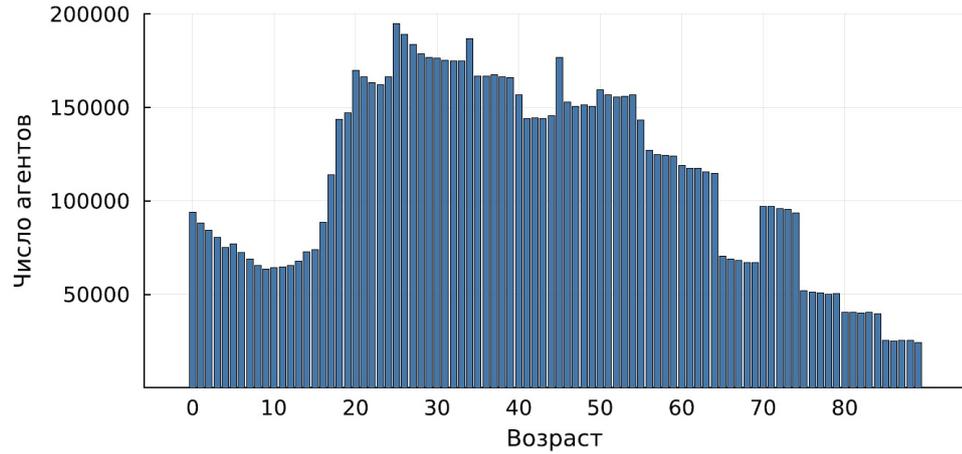
### 3.1 Данные

В данной работе происходит сборка разнородных (эпидемиологических, вирусологических, иммунологических, медицинских, климатических, демографических, социально-экономических и географических) данных и теоретических знаний в единую связанную систему.

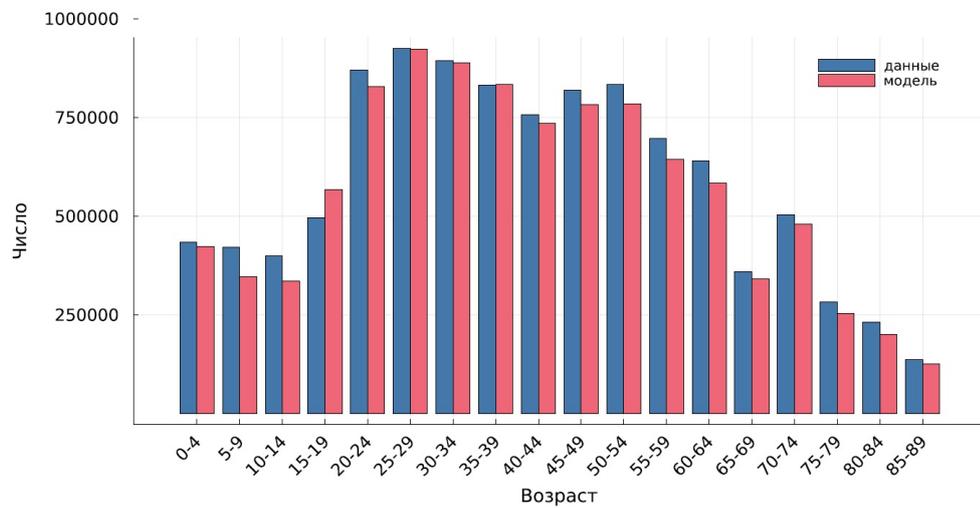
#### 3.1.1 Данные по населению Москвы

В качестве агентной среды рассматриваются 107 муниципальных образований города Москвы в пределах Московской кольцевой автомобильной дороги (МКАД). Данная среда заполняется виртуальной популяцией, размер которой составляет 10 миллионов агентов. Для создания синтетической популяции используются данные из Всероссийской переписи населения за 2010 год [63]. Используемая информация включает в себя демографическую и социально-экономическую информацию жителей Москвы по муниципальным образованиям. Структура синтетической популяции и ее сравнение с данными приведены на Рисунке 3.1. Используются данные из следующих таблиц:

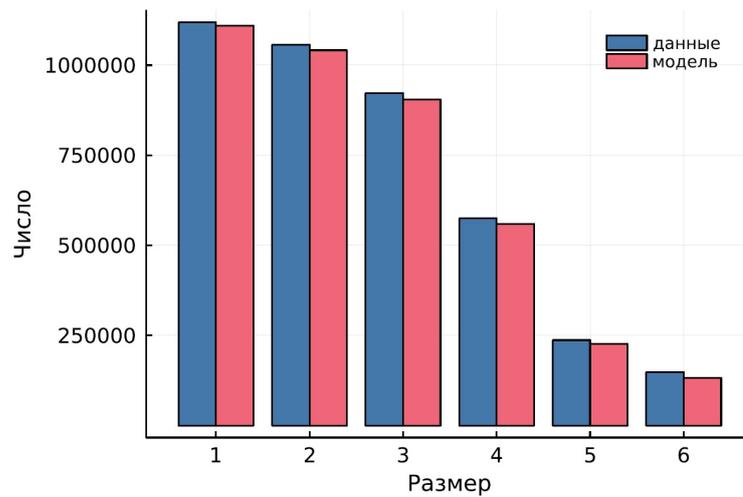
- население по возрастным группам и полу по муниципальным образованиям г. Москвы;
- частные домохозяйства по размеру домохозяйства;
- население частных домохозяйств по возрастным группам;
- частные домохозяйства, состоящие из двух и более человек, по типам, размеру домохозяйства и числу детей моложе 18 лет;
- население частных домохозяйств по возрастным группам, полу и экономической активности по муниципальным образованиям г. Москвы;
- население частных домохозяйств, занятое в экономике, по возрастным группам, полу и уровню образования;



а) Распределение возрастов агентов.



б) Распределение возрастов агентов в сравнении с данными переписи населения 2010 года для Москвы [63].



в) Распределение размеров домохозяйств в сравнении с данными переписи населения 2010 года для Москвы [63].

Рисунок 3.1 — Структура синтетической популяции.

– дети в возрасте 0–9 лет по посещению дошкольных образовательных учреждений и обучению в общеобразовательных учреждениях.

Кроме того, используются географические координаты для 22 265 жилых домов, 989 школ, 1967 детских садов и 138 высших учебных заведений. Координаты образовательных учреждений были взяты с портала открытых данных правительства Москвы [69]. Координаты домов были получены из данных по географическому распределению заболеваемости туберкулезом в Москве [82].

### 3.1.2 Данные по возрастной структуре контактов

Для валидации структуры контактов за день в синтетической популяции используется работа [83] с оценкой структуры контактов в России в различных коллективах (рис. 3.2). Авторы, на основе полученных данных из опросов, проведенных в 8-ми европейских странах, оценили структуру контактов в 152-х странах, включая Россию. Согласно данной работе среднее число контактов в домохозяйствах можно считать равным числу членов домохозяйства, поэтому в нашей работе были использованы полные графы для представления контактов в домохозяйствах. Возрастная структура контактов в домохозяйствах синтетической популяции и ее сравнение с данными реанализа представлены на Рисунке 3.3). Нам удалось воспроизвести главную диагональ в матрице контактов, которая представляет собой контакты пар близкого возраста, живущих вместе, а также диагонали, соответствующие контактам детей с их родителями. Однако из-за того, что мы не рассматривали посещение домохозяйств близкими родственниками, число контактов между младенцами и людьми пожилого возраста в нашей модели оказалось немного занижено.

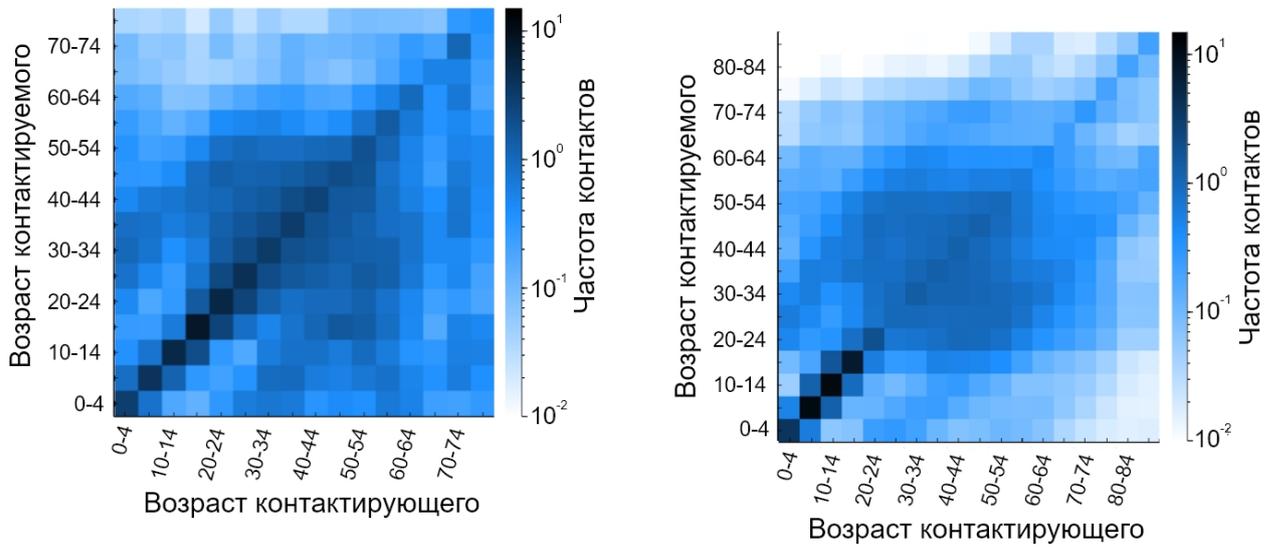
Для контактов в рабочих коллективах мы использовали граф Барабаши-Альберт, параметр присоединения которого подбирался таким образом, чтобы нормализованная средняя абсолютная ошибка ( $nMAE$ ) между числом контактов в различных возрастных группах, полученных из модели и по данным реанализа из работы [83] соответственно, была минимальна (рис. 3.4):

$$nMAE = \frac{\sum_i |y_i^d - y_i^m|}{\sum_i y_i^d},$$

где  $y_i^d$  и  $y_i^m$  –  $i$ -е значения, полученные по данным и из модели соответственно. В целом, нам удалось довольно хорошо воспроизвести структуру контактов в рабочих коллективах, при этом в нашей модели дополнительно учитывались работающие пенсионеры (65 лет и старше). Подробное распределение числа контактов в рабочих коллективах представлено на Рисунке 3.6г.

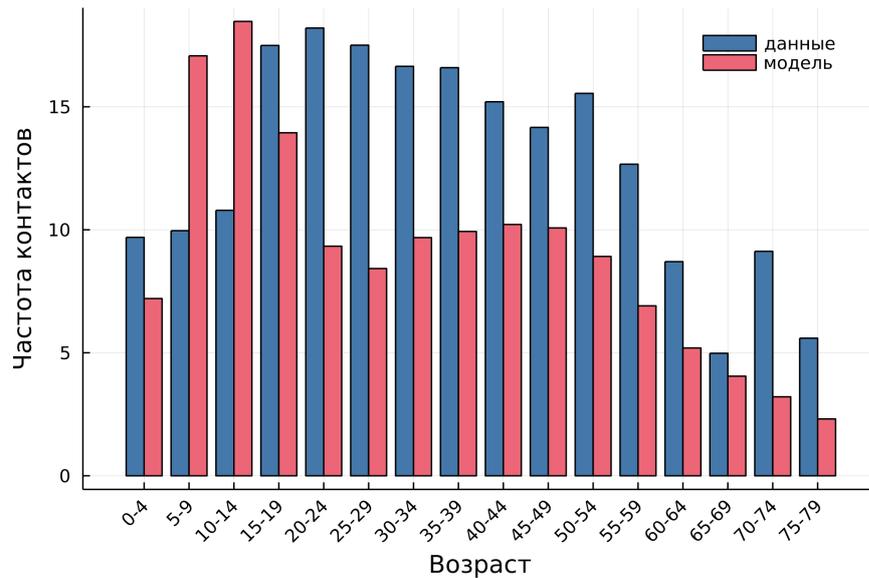
Для образовательных учреждений, в отличие от остальных коллективов, мы считаем, что число контактов, полученное по данным реанализа работы [83] было занижено. Так, в работе [84] среднее общее число контактов для детей школьного возраста было около 17 человек за день. Для представления контактов в образовательных учреждениях мы также строим графы Барабаши-Альберт, однако параметр присоединения выбирался таким образом, чтобы каждый агент в среднем контактировал с большинством агентов своей группы в школе и практически с каждым агентом своей группы в остальных образовательных учреждениях. Согласно данным реанализа [83] при таком подходе число контактов в образовательных учреждениях оказывается сильно завышенным для возрастных групп 5–9 и 10–14 лет (рис. 3.5), однако, учитывая оценки, полученные из работы [84], мы считаем удовлетворительной полученную возрастную структуру контактов в школах. Подробные распределения числа контактов в группах образовательных учреждений синтетической популяции представлены на Рисунке 3.6.

Каждому контакту приписывается вес, представляющий из себя его продолжительность, которая определяется как суммарная продолжительность контакта между двумя агентами в одном и том же коллективе за день. На Рисунке 3.7 приведены средние продолжительности контактов за день для различных возрастных групп, использующиеся для синтетической популяции модели, в сравнении с данными из работы [75], из чего видно, что в нашей модели переоцениваются продолжительности контактов агентов старше 80 лет с младенцами и контакты пенсионеров друг с другом и недооцениваются продолжительности контактов родителей с детьми и детей между собой.



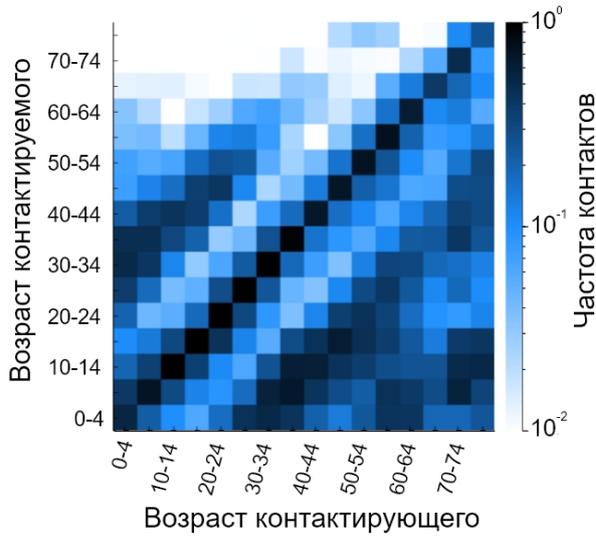
а) Общие контакты (данные реанализа)

б) Общие контакты (модель)

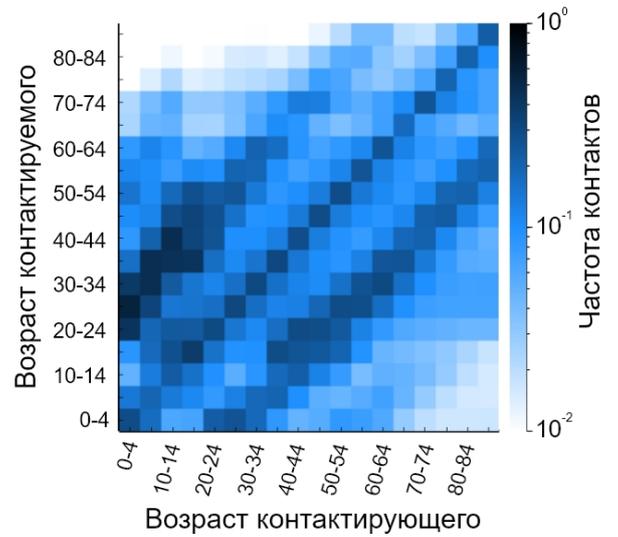


в) Сравнение структуры контактов в модели с данными реанализа.  
Нормализованная средняя абсолютная ошибка  $nMAE = 0,43$

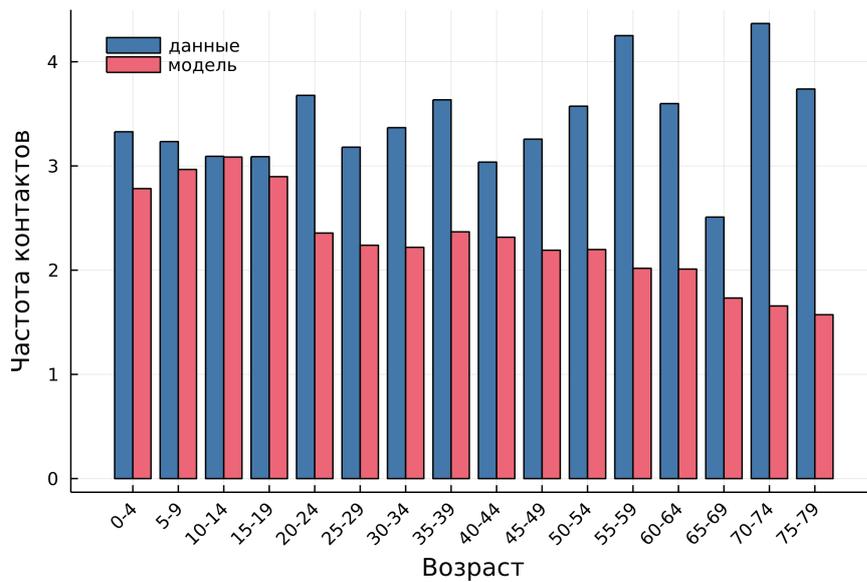
Рисунок 3.2 — Возрастная структура общих контактов за день. Среднее число контактов для различных возрастных групп в модели в сравнении с данными по России [83]



а) Контакты в домохозяйствах  
(данные реанализа)

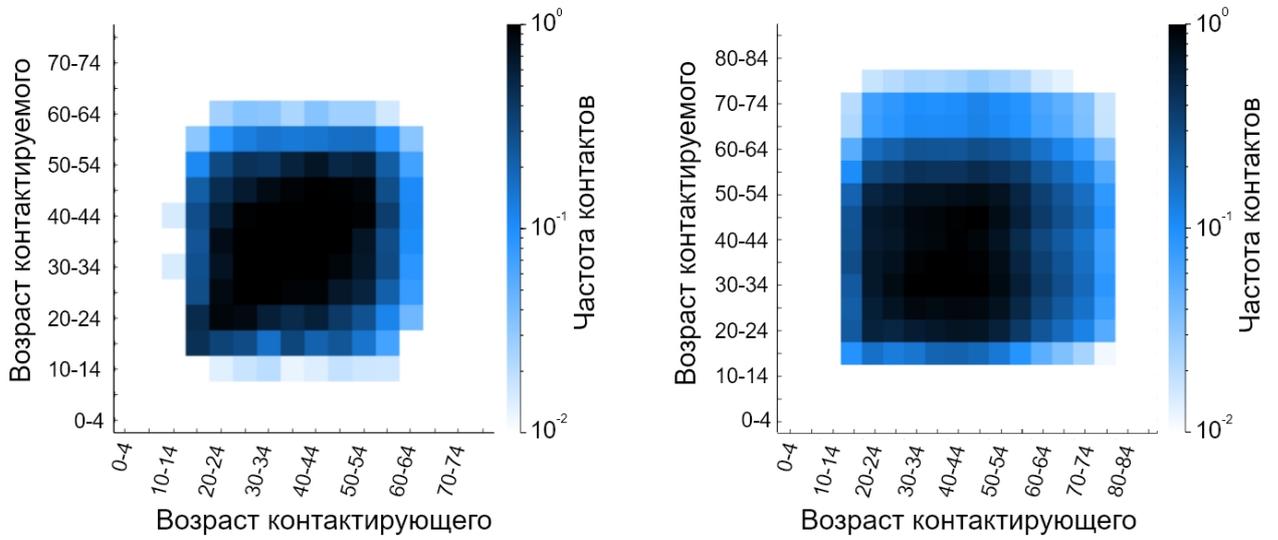


б) Контакты в домохозяйствах  
(модель)



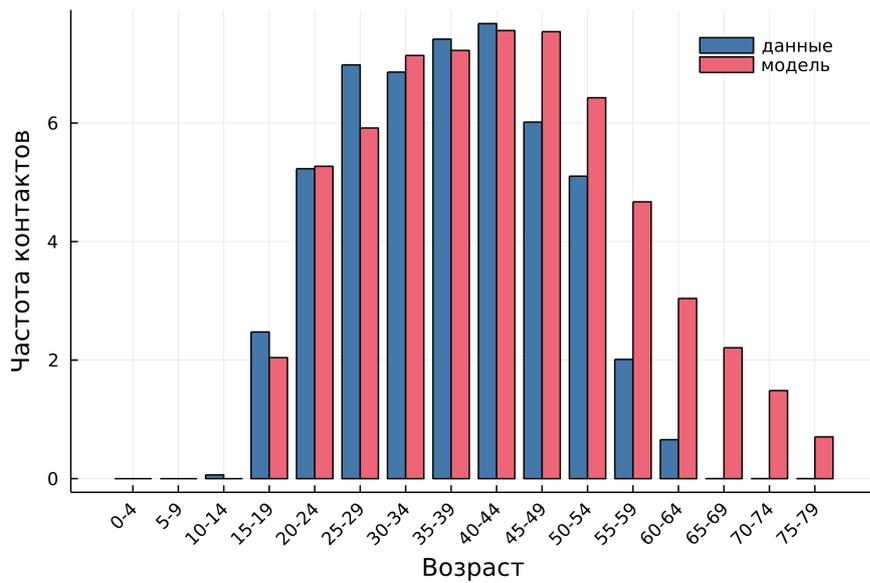
в) Сравнение структуры контактов в домохозяйствах в модели с данными реанализа. Нормализованная средняя абсолютная ошибка  $nMAE = 0,33$

Рисунок 3.3 — Возрастная структура контактов в домохозяйствах за день. Среднее число контактов для различных возрастных групп в модели в сравнении с данными по России [83]



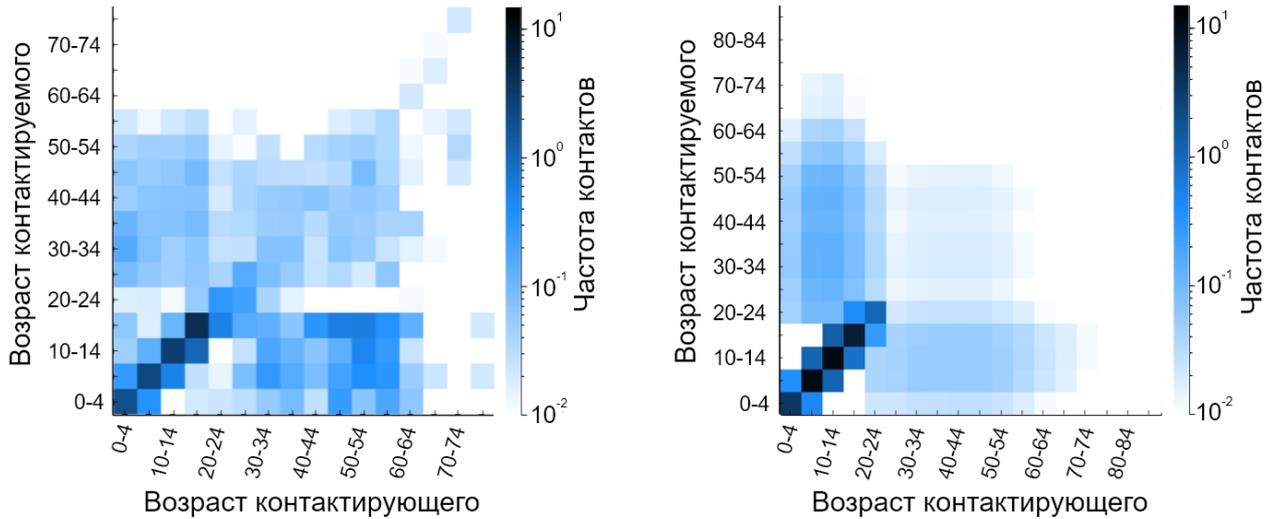
а) Контакты в рабочих коллективах  
(данные реанализа)

б) Контакты в рабочих коллективах  
(модель)



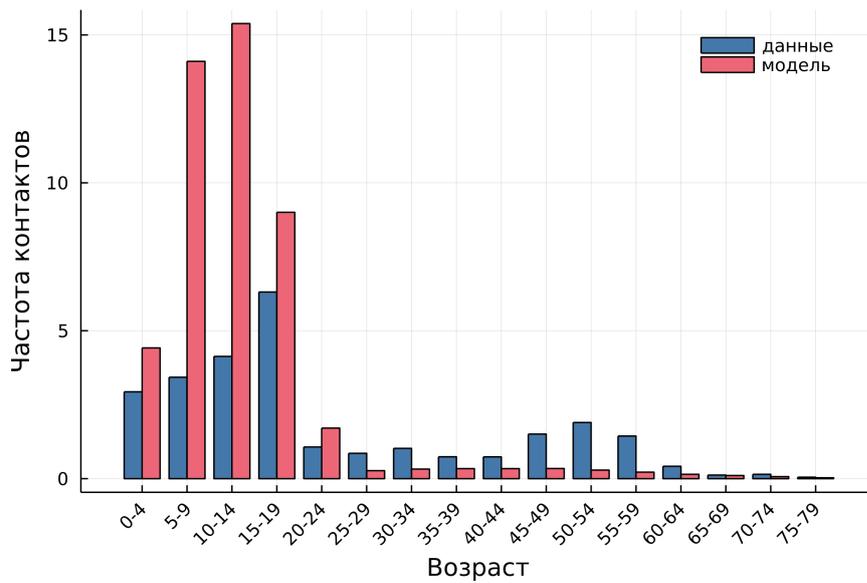
в) Сравнение структуры контактов в рабочих коллективах в модели с данными реанализа. Нормализованная средняя абсолютная ошибка  $nMAE = 0,29$

Рисунок 3.4 — Возрастная структура контактов в рабочих коллективах за день. Среднее число контактов для различных возрастных групп в модели в сравнении с данными по России [83]



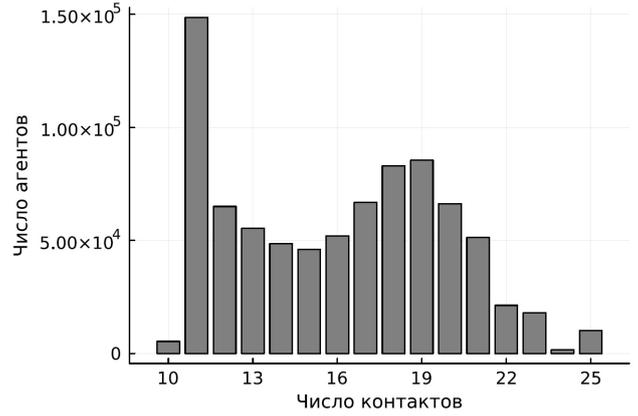
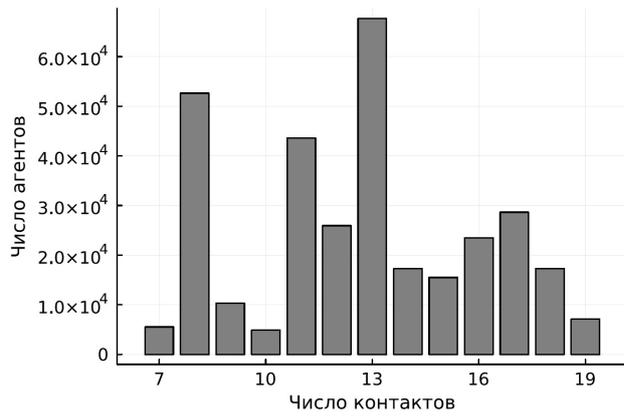
а) Контакты в образовательных учреждениях (данные реанализа)

б) Контакты в образовательных учреждениях (модель)



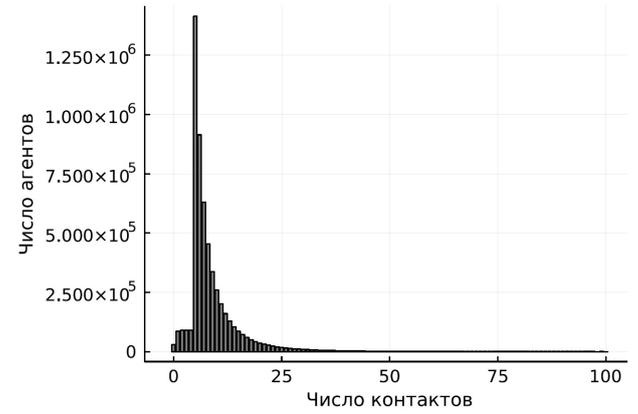
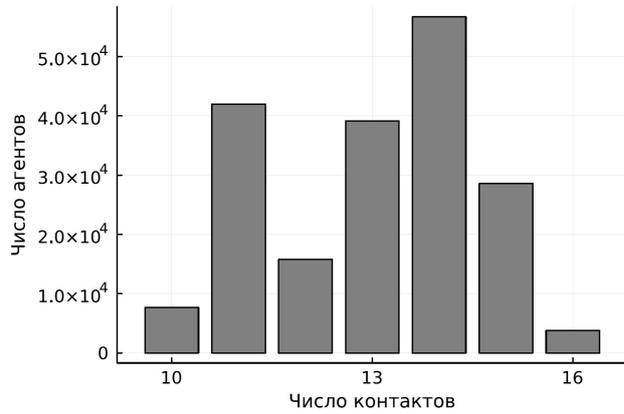
в) Сравнение структуры контактов в образовательных учреждениях в модели с данными реанализа. Нормализованная средняя абсолютная ошибка  $nMAE = 1,24$

Рисунок 3.5 — Возрастная структура контактов в образовательных учреждениях за день. Среднее число контактов для различных возрастных групп в модели в сравнении с данными по России [83]



а) Контакты в детских садах

б) Контакты в школах



в) Контакты в группах вузов

г) Контакты в рабочих коллективах

Рисунок 3.6 — Распределение числа контактов за день в группах образовательных учреждений и в рабочих коллективах синтетической популяции

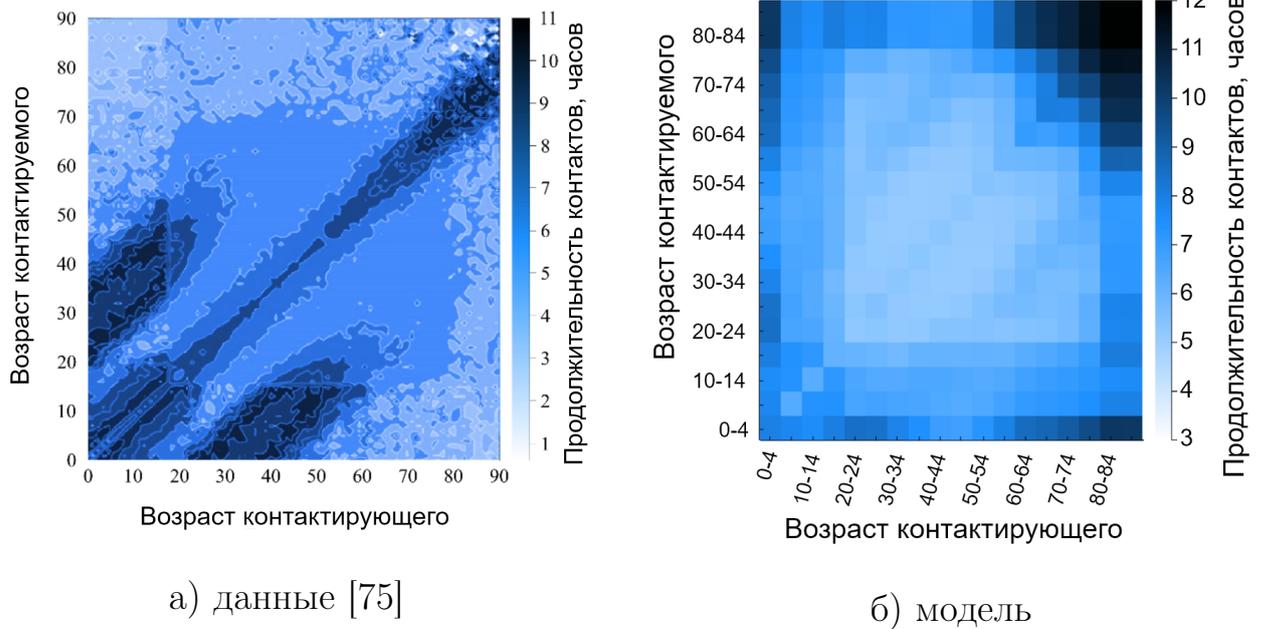
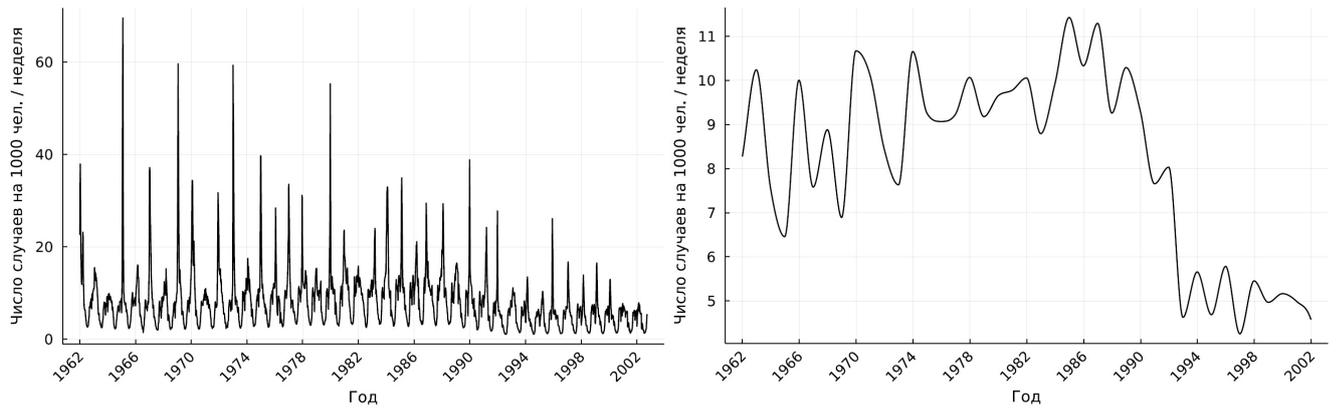


Рисунок 3.7 — Средние продолжительности контактов за день в различных возрастных группах

### 3.1.3 Данные по заболеваемости ОРВИ в Москве

Данные по заболеваемости представляют собой записи о количестве больничных листов с диагнозом ОРВИ, выданных в медицинских учреждениях Москвы за неделю в период с 1962 по 2002 гг. (рис. 3.8а) [79]. Данный временной ряд характеризуется сезонными колебаниями, причем наибольшие подъемы заболеваемости наблюдались в зимние периоды. Кроме того, с 1962 до 1990 года виден тренд на повышение заболеваемости, причем среднегодовая заболеваемость за год росла со скоростью примерно 0,1 случая на 1000 человек населения (рис. 3.8б). За этот период времени минимальные значения заболеваемости нарастали параллельно со среднегодовой заболеваемостью, а максимальные значения, приходящиеся на зиму, наоборот снижались. После 1990-го года наблюдается резкий спад заболеваемости, который продолжается до 1993-го года, после чего остается тенденция на медленный спад заболеваемости.

В данной работе рассматривается заболеваемость за промежуток времени 1999–2001 гг. (рис. 3.9а). Из усредненных данных на Рисунке 3.9б видно, что с сентября идет подъем заболеваемости вплоть до пика, приходящегося на конец октября, после чего идет спад, соответствующий периоду осенних каникул. Во



а) Оригинальные данные

б) Усредненные данные по годам

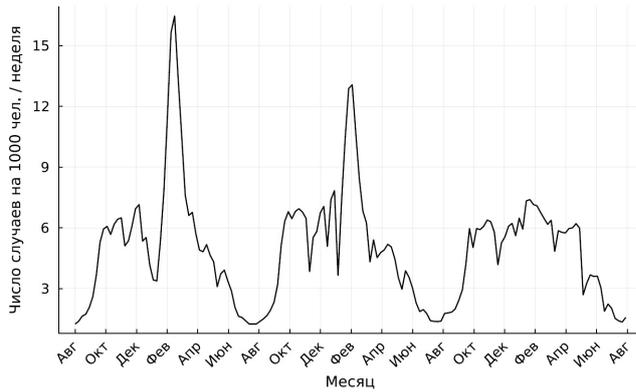
Рисунок 3.8 — Временной ряд заболеваемости ОРВИ в Москве за период 1962–2002 гг., основанный на записях о количестве больничных листков с диагнозом ОРВИ, выданных в медицинских учреждениях Москвы за неделю

второй половине ноября начинается новый подъем до второго пика, приходящегося на начало декабря. Данный уровень заболеваемости держится до начала января, где происходит спад, соответствующий периоду зимних праздников. Далее идет новый подъем до наивысшего пика заболеваемости, приходящегося на февраль. После этого идет спад вплоть до августа с небольшим подъемом заболеваемости в мае. В июле заболеваемость находится на минимальном уровне. Также имеются данные по заболеваемости по возрастным группам: 0–2 лет, 3–6 лет, 7–14 лет и 15+ лет (рис. 3.9в–3.10в).

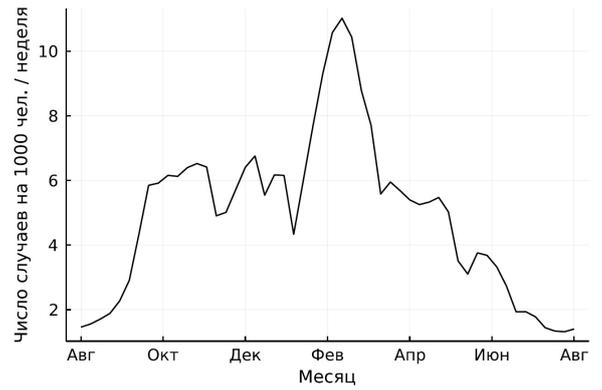
Средний охват профилактическими прививками от гриппа в Москве за 1999–2002 гг. был около 3 % от всего населения [85], поэтому вакцинация в нашей модели не учитывалась. Уровень иммунитета популяции и количество инфицированных агентов на первом шаге модели зависят от данных по заболеваемости ОРВИ в Москве, а также учитываются вероятности бессимптомного течения болезни и вероятности самоизоляции.

### 3.1.4 Данные по этиологии ОРВИ в России

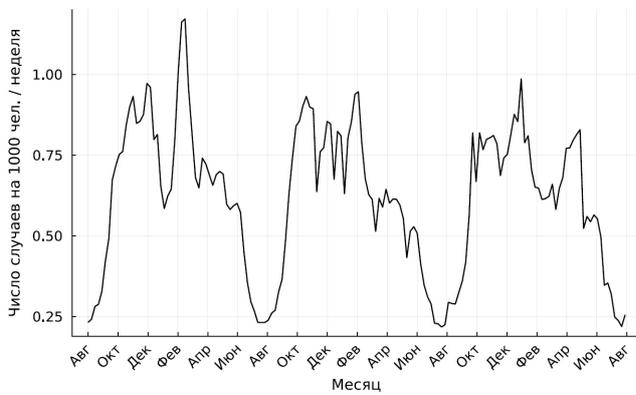
Для учета вклада различных вирусов в общую динамику заболеваемости ОРВИ были использованы данные динамики выявленных случаев ОРВИ



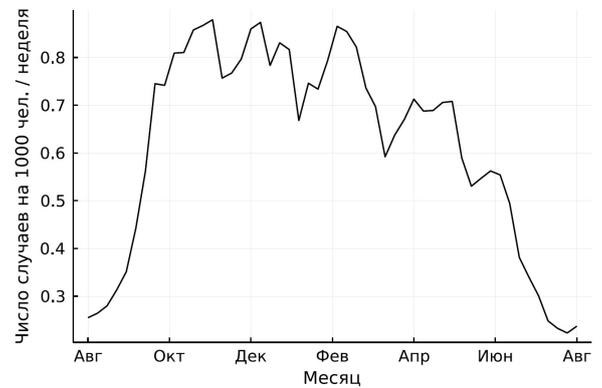
а) Оригинальные данные (0–89 лет)



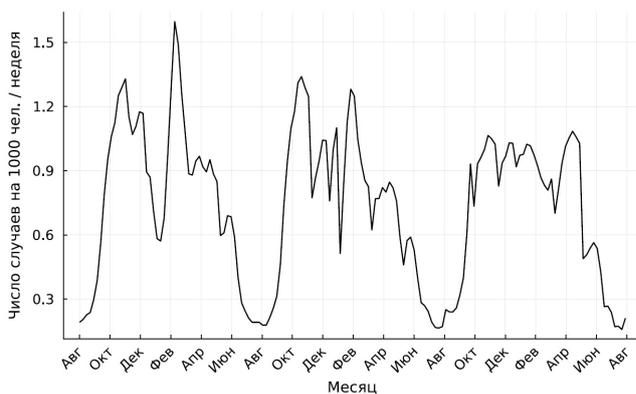
б) Усредненные данные по 3 годам (0–89 лет)



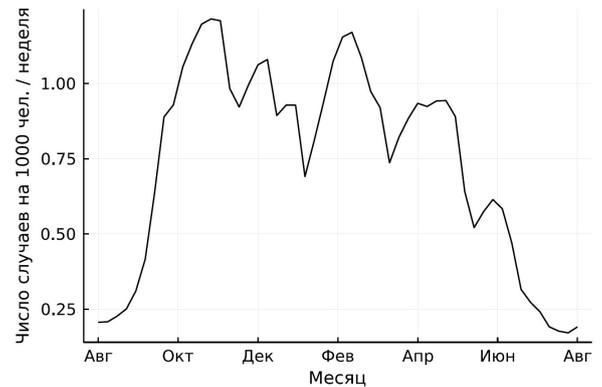
в) Оригинальные данные (0–2 лет)



г) Усредненные данные по 3 годам (0–2 лет)

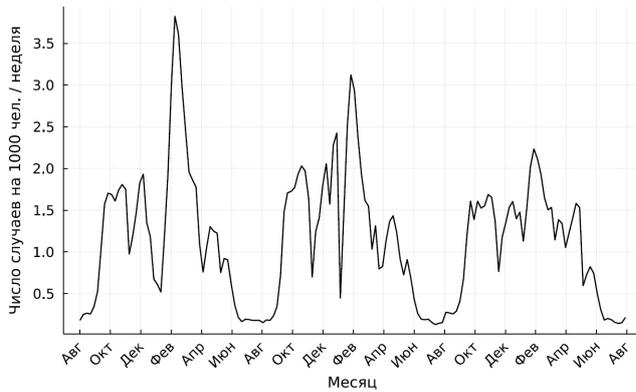


д) Оригинальные данные (3–6 лет)

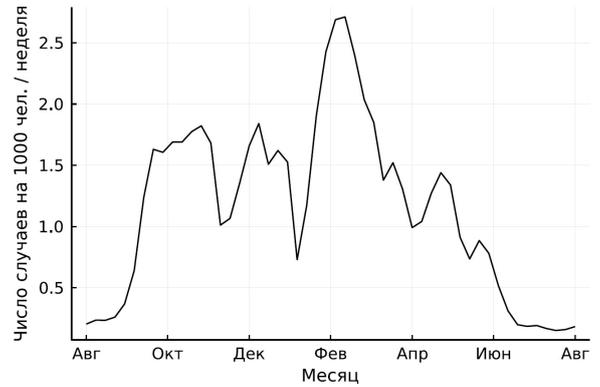


е) Усредненные данные по 3 годам (3–6 лет)

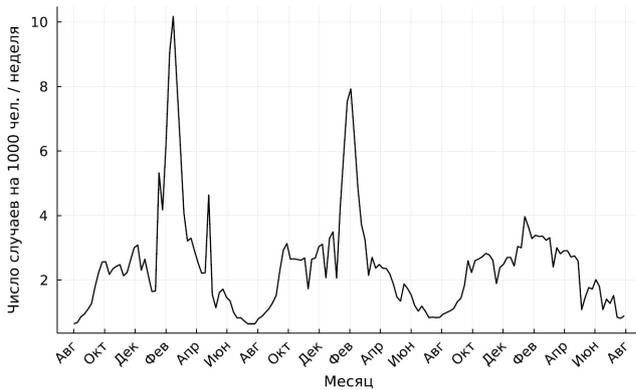
Рисунок 3.9 — Данные по заболеваемости ОРВИ в возрастных группах 0–89 лет, 0–2 и 3–6 лет в Москве за период 1999–2001 гг., основанные на записях о количестве больничных листов с диагнозом ОРВИ, выданных в медицинских учреждениях Москвы за неделю



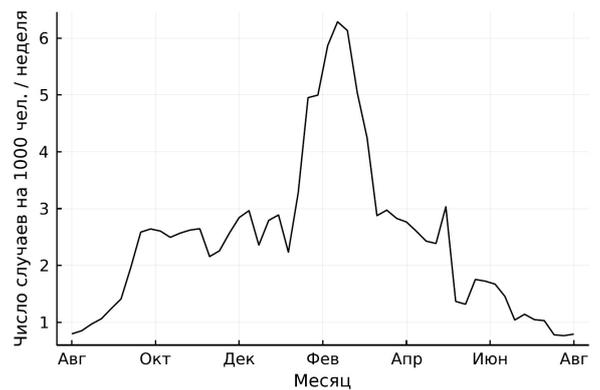
а) Оригинальные данные (7–14 лет)



б) Усредненные данные по 3 годам (7–14 лет)



в) Оригинальные данные (15+ лет)



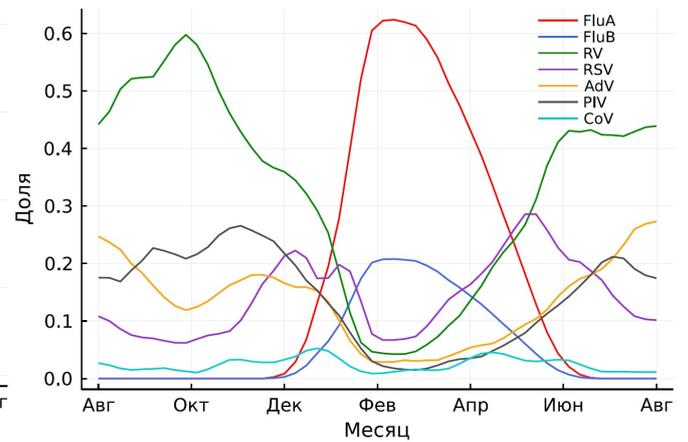
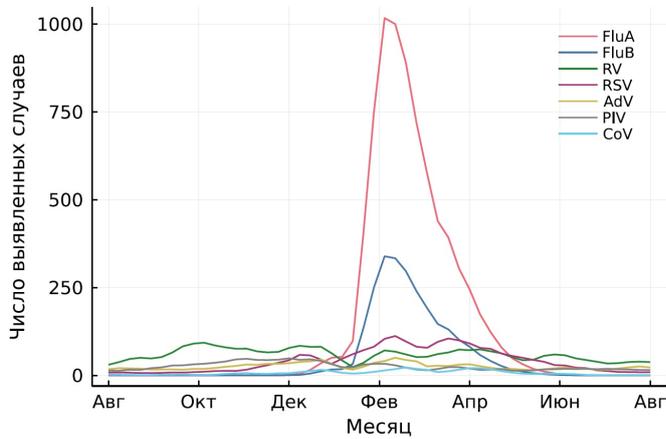
г) Усредненные данные по 3 годам (15+ лет)

Рисунок 3.10 — Данные по заболеваемости ОРВИ в возрастных группах 7–14 и 15+ лет в Москве за период 1999–2001 гг., основанные на записях о количестве больничных листков с диагнозом ОРВИ, выданных в медицинских учреждениях Москвы за неделю

различной этиологии методом ПЦР в России за период 2014–2016 гг. [42]. Динамика заболеваемости гриппом имеет ярко выраженную зимнюю сезонность, в то время, как осенью и летом заболеваемость гриппом практически отсутствует (рис. 3.11в). Сравнение динамики выявления случаев ОРВИ гриппозной и негриппозной этиологии демонстрирует различия их сезонности (рис. 3.11а, 3.11б). Так, риновирусная инфекция имеет осенне-весеннюю сезонность с сохранением относительно высокого уровня заболеваемости на протяжении всего года (рис. 3.11г). Респираторно-синцитиальная инфекция имеет ярко выраженную зимне-весеннюю сезонность с резким падением уровня заболеваемости к лету. Аденовирусная инфекция и парагрипп имеют схожую осенне-зимнюю сезонность. Коронавирусная инфекция имеет осенне-зимне-весеннюю сезонность. При этом заболеваемость коронавирусной инфекцией находится на довольно низком уровне в течении всего года по сравнению с другими инфекциями.

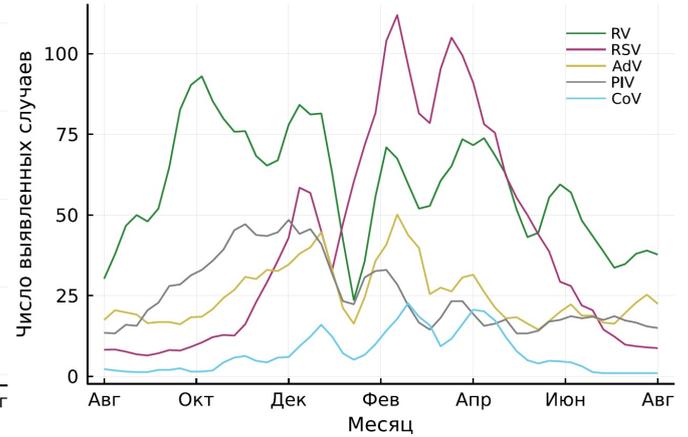
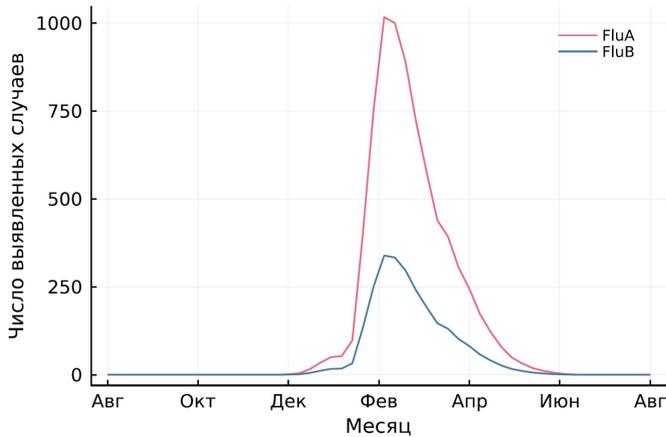
### 3.1.5 Данные по температуре воздуха в Москве

Для учета влияния температуры воздуха используются данные о среднесуточной температуре воздуха в Москве, взятые с сайта Гидрометцентра России по наблюдениям со станции ВДНХ за 1981–2010 гг. (рис. 3.12) [60]. Максимальная температура воздуха приходится на июль, после чего идет резкий спад вплоть до начала зимы. Зимой температура воздуха продолжает снижаться, но с гораздо более медленным темпом. Наименьшее значение температуры воздуха приходится на февраль, после чего начинается резкий подъем вплоть до начала лета. Летом температура воздуха продолжает повышаться, но опять же с гораздо более медленным темпом. Коэффициент корреляции Пирсона между еженедельной заболеваемостью ОРВИ и средней еженедельной температурой воздуха в Москве за год был равен  $-0,9$  ( $p < 0,01$ ), что подтверждает то, что температура воздуха является важным фактором, влияющим на годовую динамику заболеваемости ОРВИ.



а) Динамика выявления случаев ОРВИ различной этиологии

б) Вклад различных инфекций в еженедельную заболеваемость



в) Динамика выявления случаев ОРВИ гриппозной этиологии

г) Динамика выявления случаев ОРВИ негриппозной этиологии

Рисунок 3.11 — Сравнение динамики выявления случаев ОРВИ различной этиологии методом ПЦР в России за год, усредненной за период 2014–2016 гг., полученной из работы [42].

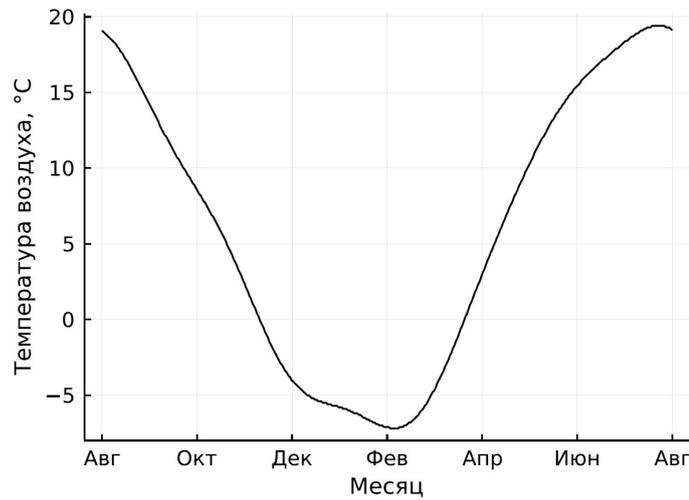


Рисунок 3.12 — Данные по среднесуточной температуре воздуха в Москве за год, усредненные за период 1981–2010 гг.

### 3.2 Идентификация параметров модели

Как уже отмечалось в главе 2.7, в модели имеются 33 неизвестных параметра, разделенных на 6 групп: группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от продолжительности контакта ( $\delta$ ), группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от общего уровня иммуноглобулинов ( $\beta_i$ ), группа, отвечающая зависимости риска инфицирования от температуры воздуха ( $\gamma_i$ ), группа средних продолжительностей иммунитета к каждому моделируемому вирусу ( $r_i$ ), группа уровней восприимчивости, обеспечивающихся за счет клеток памяти, после перенесенного заболевания ( $\alpha_i$ ), где  $i = 1, \dots, 7$  — индекс моделируемого вируса, и группа вероятностей инфицирования от неустановленного источника ( $p_j$ ), где  $j = 1, \dots, 4$  — индекс возрастной группы агентов.

Процедура поиска оптимальных значений параметров состоит из нескольких шагов. На каждом шаге происходит множество запусков численного эксперимента с использованием наборов параметров, полученных с использованием метода выборки латинского гиперкуба [81] 100-го порядка. В данной модели интервалы строились вокруг значений параметров, выбранных по умолчанию:  $[\delta - 0,05; \delta + 0,05]$ ,  $[\beta_i - 0,1; \beta_i + 0,1]$ ,  $[\gamma_i - 0,05; \gamma_i + 0,05]$ ,  $[r_i - 3, r_i + 3]$  и  $[p_j - 0,05p_j; p_j + 0,05p_j]$ . Начальные значения параметров, выбранные по умолчанию, подбирались вручную. Набор параметров с наименьшим значением нормализованной средней абсолютной ошибки ( $nMAE$ ) (см. уравнение 2.6)

считается новым набором параметров, выбранных по умолчанию, для следующих 100 численных экспериментов. Повторяем это процедуру до тех пор, пока  $nMAE$  не перестанет уменьшаться, после чего мы считаем, что был найден оптимальный набор параметров для заданного начального приближения.

Для настройки параметров модели рассматривается заболеваемость в Москве за промежуток времени 1999–2000 гг., при этом 2001-й год используется как промежуток времени, предназначенный для тестирования настроенной модели (рис. 3.13). Полученные и начальные значения параметров, а также рассматриваемые интервалы приведены в Таблице 8. Кроме того, на Рисунке 3.14 приведена сходимость алгоритма при заданных начальных значениях параметров.

Начальное значение параметра  $\delta$ , соответствующего влиянию продолжительности контакта на риск инфицирования, было выбрано таким образом, чтобы при контактах продолжительностью менее 10 минут риск инфицирования был близок к нулю, а при контактах с продолжительностью 10 часов и более – близок к единице. Начальные значения параметров  $\gamma_i$ , соответствующие влиянию температуры воздуха на риск инфицирования каждым моделируемым вирусом, были подобраны с учетом сезонности респираторных вирусов [42]. В то время как вирусы гриппа демонстрируют ярко выраженную зим-

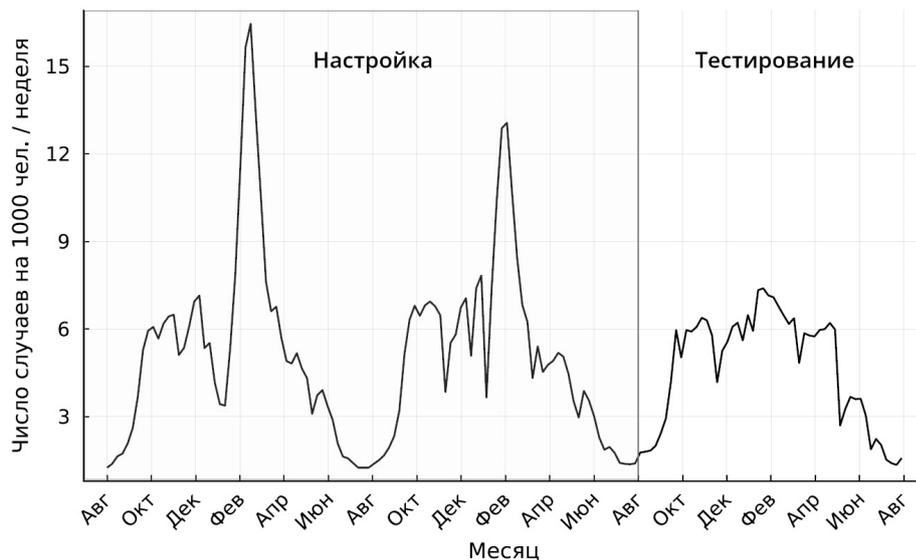


Рисунок 3.13 — Сходимость алгоритма к локальному минимуму. На первом шаге в численном эксперименте используются начальные значения параметров. 100LHS означает результат множества численных экспериментов, использующих выборку латинского гиперкуба порядка 100

Таблица 8 — Оценки параметров, полученные при настройке модели, и рассматриваемые интервалы их значений

Группа параметров	Параметр	Значения		Интервал
		Полученный	Начальный	
Продолжительность контакта	$\delta$	0,24	0,22	[0,1; 1]
Неспецифический иммунитет агентов	$\beta_1$ (FluA)	3,07	2,97	[1, 7]
	$\beta_2$ (FluB)	3,03	3,24	[1, 7]
	$\beta_3$ (RV)	3,5	3,41	[1, 7]
	$\beta_4$ (RSV)	4,56	4,43	[1, 7]
	$\beta_5$ (AdV)	3,96	3,71	[1, 7]
	$\beta_6$ (PIV)	3,75	3,85	[1, 7]
	$\beta_7$ (CoV)	4,55	4,78	[1, 7]
Температура воздуха	$\gamma_1$ (FluA)	0,88	0,95	[0,01; 1]
	$\gamma_2$ (FluB)	0,92	0,88	[0,01; 1]
	$\gamma_3$ (RV)	0,05	0,07	[0,01; 1]
	$\gamma_4$ (RSV)	0,16	0,09	[0,01; 1]
	$\gamma_5$ (AdV)	0,01	0,09	[0,01; 1]
	$\gamma_6$ (PIV)	0,08	0,14	[0,01; 1]
	$\gamma_7$ (CoV)	0,35	0,36	[0,01; 1]
Средняя продолжительность иммунитета, дней	$r_1$ (FluA)	358,0	350,4	[30, 365]
	$r_2$ (FluB)	326,2	316,6	[30, 365]
	$r_3$ (RV)	133,3	142,9	[30, 365]
	$r_4$ (RSV)	99,9	98,1	[30, 365]
	$r_5$ (AdV)	106,0	110,1	[30, 365]
	$r_6$ (PIV)	148,3	136,9	[30, 365]
	$r_7$ (CoV)	162,7	161,2	[30, 365]
Уровень восприимчивости после выздоровления, обеспечивающийся клетками памяти	$\alpha_1$ (FluA)	0,89	0,93	[0,5; 1]
	$\alpha_2$ (FluB)	0,94	0,92	[0,5; 1]
	$\alpha_3$ (RV)	0,93	0,93	[0,5; 1]
	$\alpha_4$ (RSV)	0,94	0,92	[0,5; 1]
	$\alpha_5$ (AdV)	0,89	0,93	[0,5; 1]
	$\alpha_6$ (PIV)	0,88	0,88	[0,5; 1]
	$\alpha_7$ (CoV)	0,95	0,94	[0,5; 1]
Вероятность инфицирования от неустановленного источника	$p_1$ (0–2 лет)	$1,4 \cdot 10^{-3}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$	$[1 \cdot 10^{-3}, 2 \cdot 10^{-3}]$
	$p_2$ (3–6 лет)	$7,7 \cdot 10^{-4}$	$7,7 \cdot 10^{-4}$	$[5 \cdot 10^{-4}, 1 \cdot 10^{-3}]$
	$p_3$ (7–14 лет)	$4,1 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$	$[2 \cdot 10^{-4}, 5 \cdot 10^{-4}]$
	$p_4$ (15+ лет)	$9,2 \cdot 10^{-6}$	$9,2 \cdot 10^{-6}$	$[5 \cdot 10^{-6}, 1 \cdot 10^{-5}]$

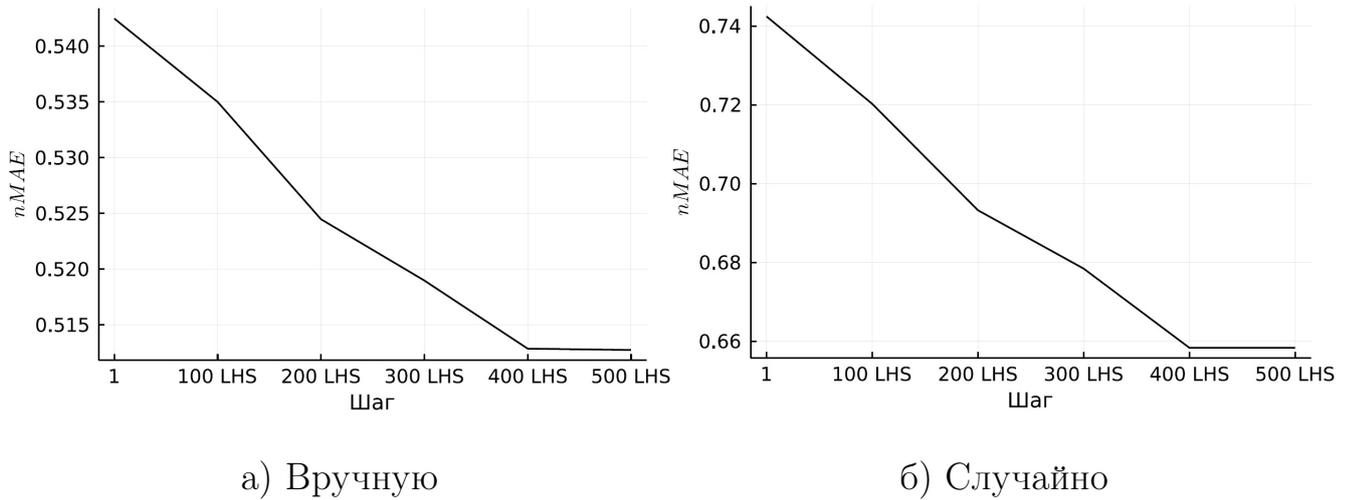


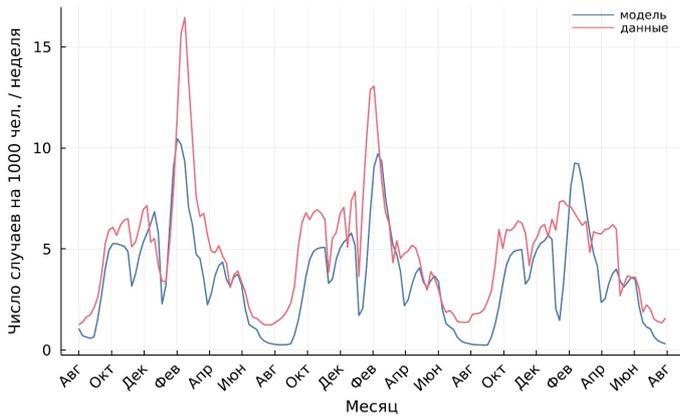
Рисунок 3.14 — Сходимость алгоритма к локальному минимуму. На первом шаге в численном эксперименте используются начальные значения параметров, выбираемые вручную (а) или случайно (б). “ $X$  LHS” означает результат множества численных экспериментов, использующих выборку латинского гиперкуба порядка  $X$

ную сезонность, другие вирусы такой сезонности не проявляют, поэтому их значения были близки к нулю. Начальные значения параметров  $r_i$ , соответствующие средним продолжительностям иммунитета к каждому моделируемому вирусу, подбирались с учетом литературных оценок [53—55; 58], а также времени между различными пиками заболеваемости на протяжении нескольких лет [42]. Начальные значения параметров  $\alpha_i$  были близки к единице, так как за счет антигенного дрейфа вирусов, восприимчивость популяции к респираторным вирусам остается на довольно высоком уровне. Начальные значения  $p_j$ , соответствующие вероятностям инфицирования от неустановленного источника для различных возрастных групп, были выбраны максимально близкими к нулю, чтобы свести к минимуму влияние случайного инфицирования на динамику заболеваемости и при этом сохранить циркуляцию вирусов в течение всего года. Начальные значения  $\beta_i$ , соответствующие влиянию суммарного уровня иммуноглобулина на риск инфицирования каждым моделируемым вирусом, подбирались по значениям других параметров для соответствия динамике выявления ОРВИ различной этиологии в течение года [42].

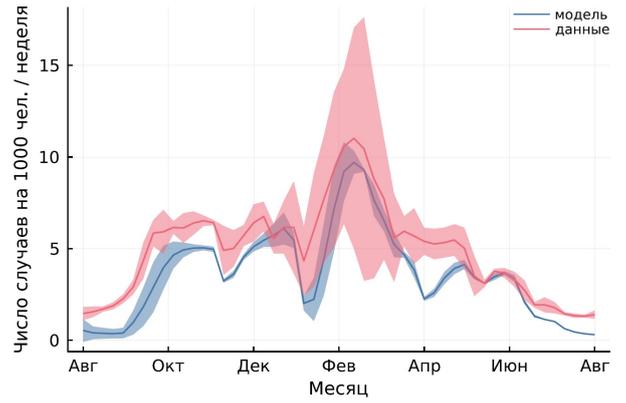
### 3.3 Анализ результатов

Результаты моделирования представляют собой выявленную еженедельную заболеваемость ОРВИ в Москве для различных возрастных групп и вирусов за 1999–2001 гг. Они представлены в виде трех групп кривых заболеваемости: общая кривая заболеваемости (рис. 3.15а), кривые заболеваемости для возрастных групп 0–2, 3–6, 7–14 и 15+ лет (рис. 3.15–3.16) и кривые заболеваемости для семи моделируемых вирусов (рис. 3.17–3.19). В целом, нам удалось довольно хорошо приблизить общую кривую заболеваемости (0–89 лет) (рис. 3.15а–3.15б) к наблюдаемым данным, при этом наши оценки были близки к наблюдаемой заболеваемости как для обучающих, так и для тестовых данных (табл. 9). Тем не менее, в летние периоды наблюдалось значительное падение заболеваемости вплоть до уровня, когда циркуляция вирусов в популяции поддерживалась лишь за счет инфицирований от неустановленного источника, что может говорить о том, что летом важно учитывать дополнительные источники контактов людей.

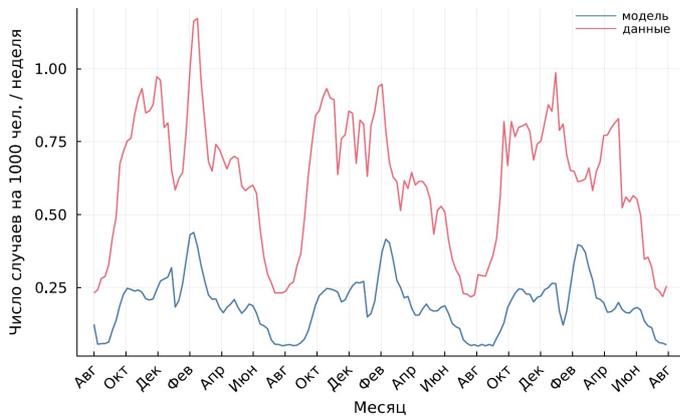
Если рассматривать заболеваемость в различных возрастных группах, то полученные оценки заболеваемости для возрастной группы 0–2 лет (рис. 3.15в–3.15г) оказались значительно занижены по сравнению с наблюдаемыми данными как для обучающих, так и для тестовых данных. Это может быть связано с тем, что младенцы в нашей модели контактируют только с членами своих домохозяйств, чего оказывается недостаточным для воспроизведения наблюдаемой заболеваемости в данной возрастной группе. Аналогичная проблема наблюдалась и для полученных оценок заболеваемости для возрастной группы 3–6 лет (рис. 3.15д–3.15е), для которой наши оценки оказались также занижены для обучающих и тестовых данных. Для возрастной группы 7–14 лет (рис. 3.16а–3.16б) наши оценки были довольно близки (наблюдалось небольшое занижение) к наблюдаемой заболеваемости как для обучающих, так и для тестовых данных. Нам удалось воспроизвести периоды каникул в образовательных учреждениях, в течение которых наблюдались резкие спады заболеваемости. Полученные оценки заболеваемости для возрастной группы 15+ лет (рис. 3.16в–3.16г) оказались наиболее близки к наблюдаемым данным среди всех остальных возрастных групп, при этом заболеваемость на обучающих данных была приближена немного лучше, чем на тестовых данных. Нам



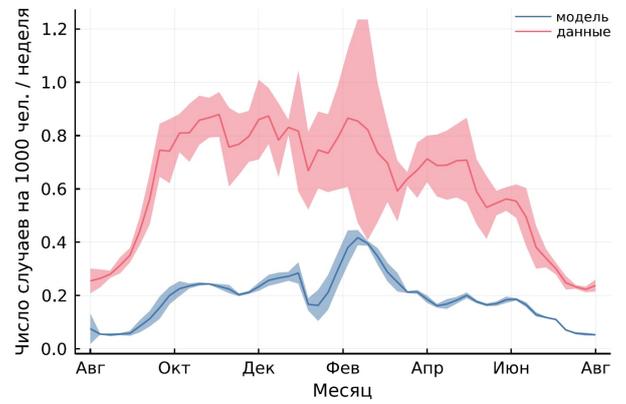
а) 0–89 лет



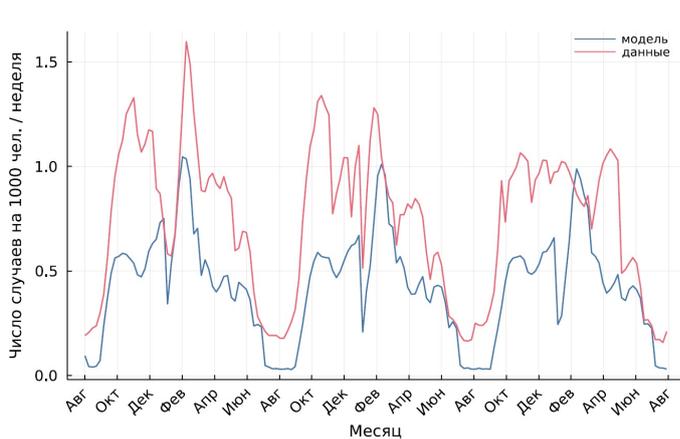
б) Усредненные по 3-м годам (0–89 лет)



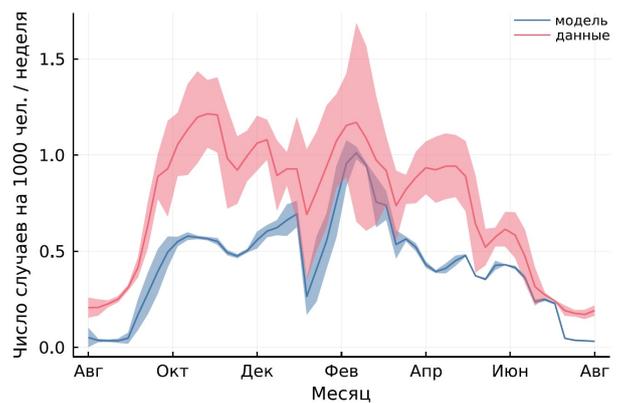
в) 0–2 лет



г) Усредненные по 3-м годам (0–2 лет)

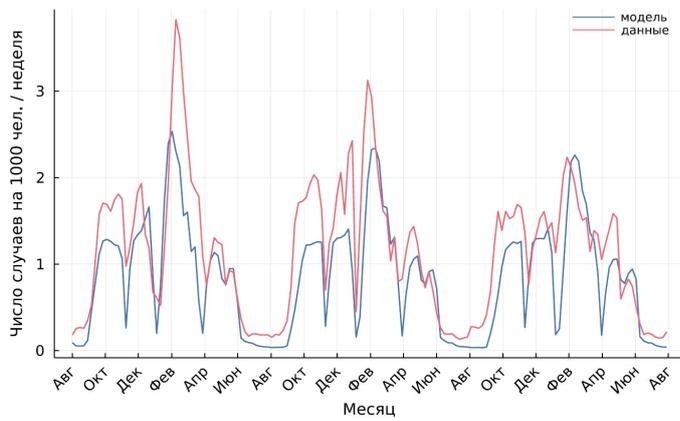


д) 3–6 лет

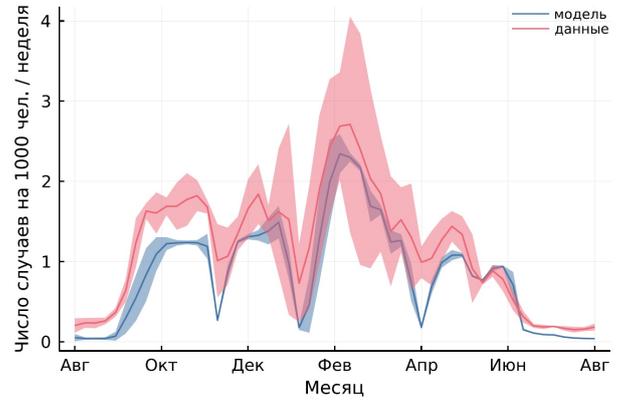


е) Усредненные по 3-м годам (3–6 лет)

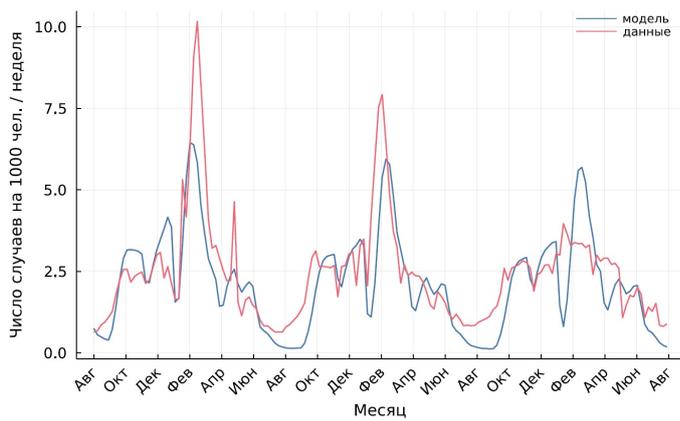
Рисунок 3.15 — Полученная еженедельная заболеваемость для возрастных групп 0–89, 0–2 и 3–6 лет по сравнению с наблюдаемой недельной заболеваемостью ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. Закрашенные области обозначают 90 % доверительные интервалы.



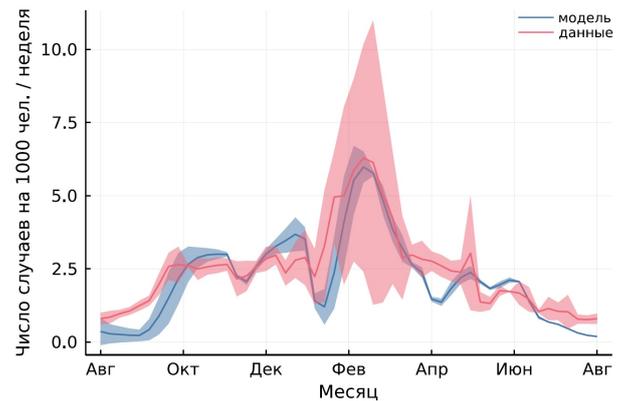
а) 7–14 лет



б) Усредненные по 3-м годам (7–14 лет)

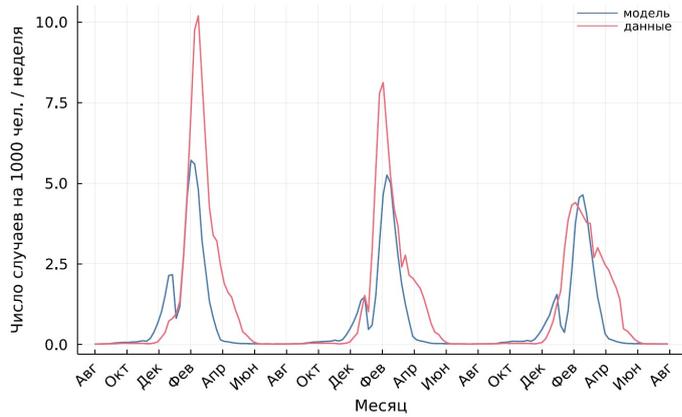


в) 15+ лет

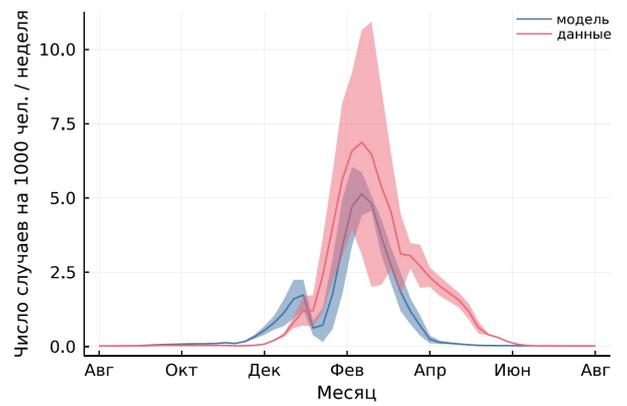


г) Усредненные по 3-м годам (15+ лет)

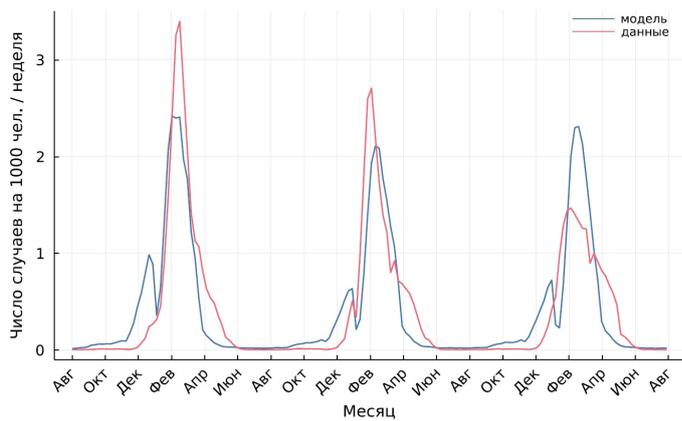
Рисунок 3.16 — Полученная еженедельная заболеваемость для возрастных групп 7–14 и 15+ лет по сравнению с наблюдаемой недельной заболеваемостью ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. Закрашенные области обозначают 90 % доверительные интервалы



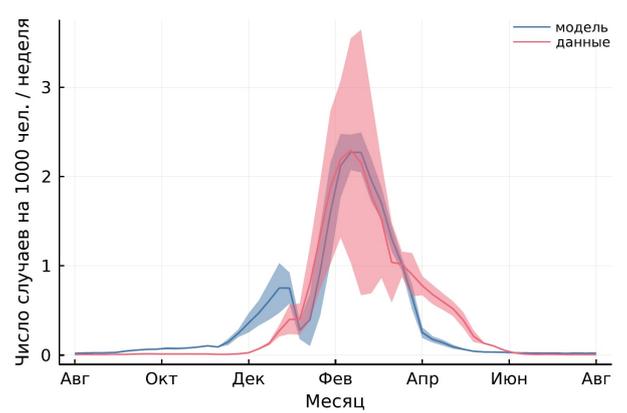
а) FluA (грипп А)



б) Усредненные по 3-м годам (FluA)

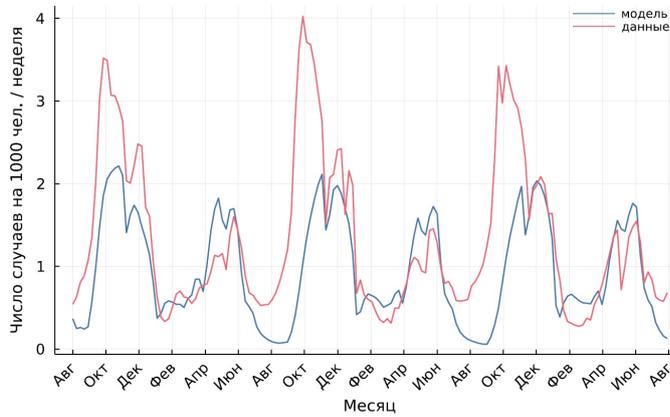


в) FluB (грипп В)

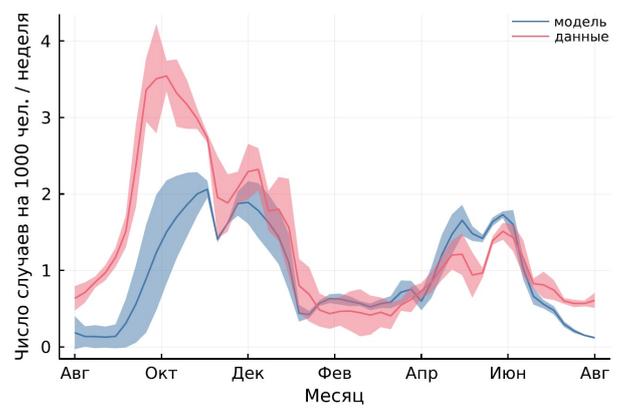


г) Усредненные по 3-м годам (FluB)

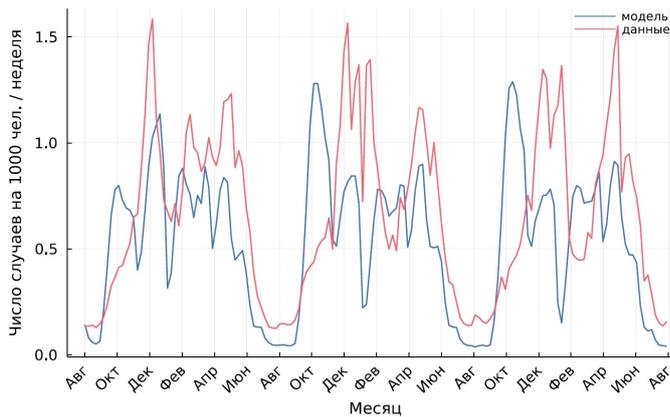
Рисунок 3.17 — Полученная еженедельная заболеваемость для вирусов гриппа А (FluA) и В (FluB) по сравнению с наблюдаемой недельной заболеваемостью ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. Закрашенные области обозначают 90 % доверительные интервалы



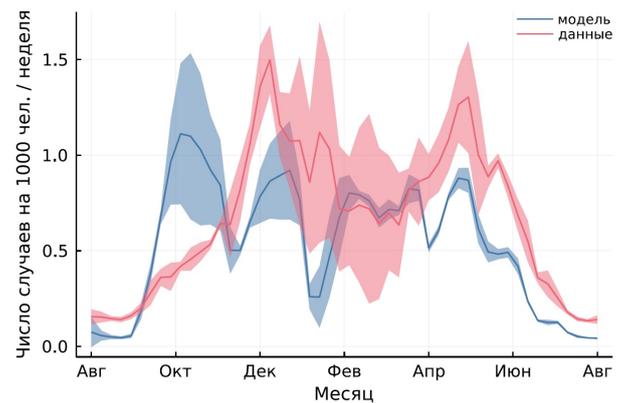
а) RV (риновирус)



б) Усредненные по 3-м годам (RV)

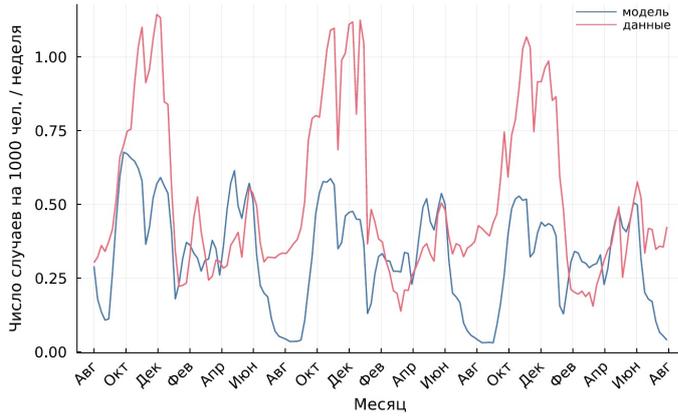


в) RSV (респираторно-синцитиальный вирус)

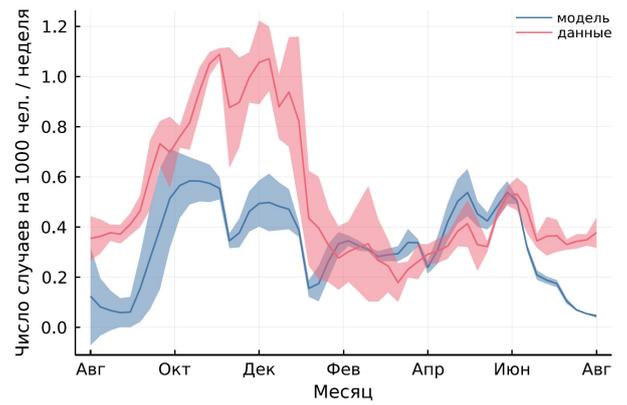


г) Усредненные по 3-м годам (RSV)

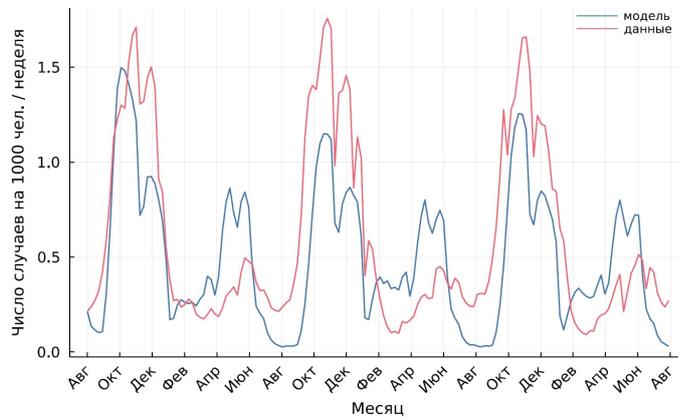
Рисунок 3.18 — Полученная еженедельная заболеваемость для риновируса (RV) и респираторно-синцитиального вируса (RSV) по сравнению с наблюдаемой недельной заболеваемостью ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. Закрашенные области обозначают 90 % доверительные интервалы



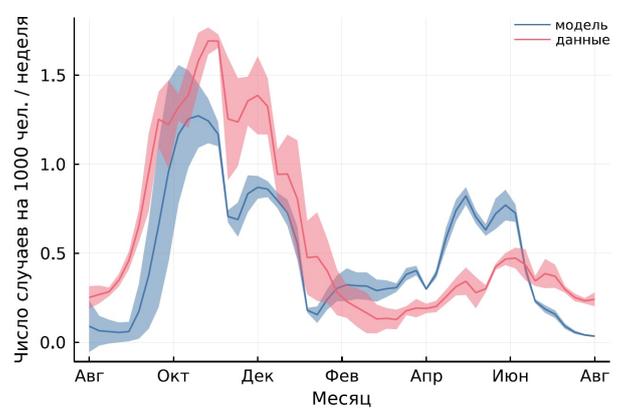
а) AdV (аденовирус)



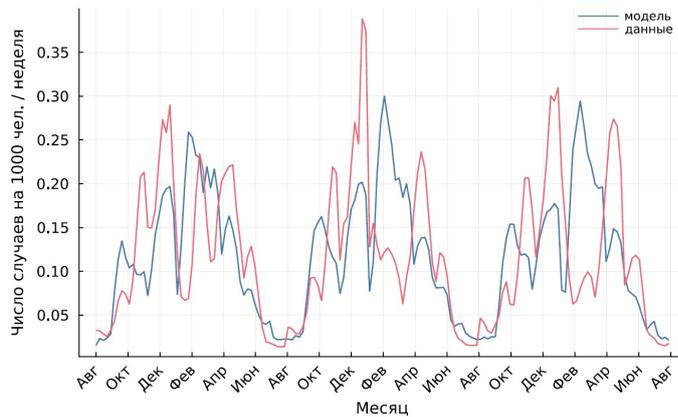
б) Усредненные по 3-м годам (AdV)



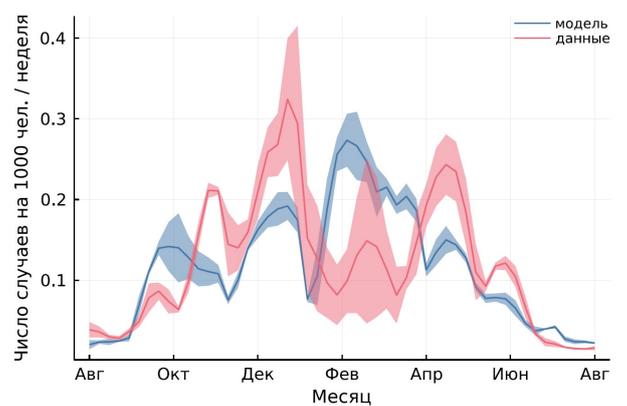
в) PIV (парагрипп)



г) Усредненные по 3-м годам (PIV)



д) CoV (коронавирус)



е) Усредненные по 3-м годам (CoV)

Рисунок 3.19 — Полученная еженедельная заболеваемость для аденовируса (AdV), вируса парагриппа (PIV) и коронавируса (CoV) по сравнению с наблюдаемой недельной заболеваемостью ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. Закрашенные области обозначают 90 % доверительные интервалы

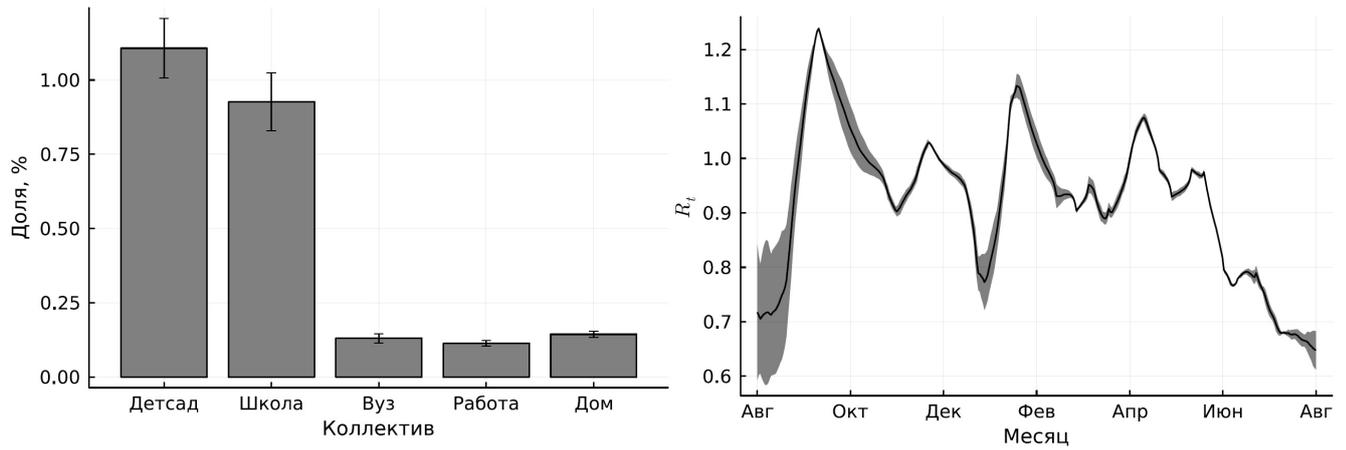
Таблица 9 — Значения функции потерь, в качестве которой мы используем нормализованную среднюю абсолютную ошибку, для всего рассматриваемого периода времени 1999–2001 гг. ( $nMAE_{all}$ ), для периода времени 1999–2000 гг., используемого для обучения модели ( $nMAE_{train}$ ), и для периода времени за 2001 год, используемого для тестирования модели ( $nMAE_{test}$ ).  $nMAE$  вычисляется по каждой возрастной группе и каждому моделируемому вирусу (см. уравнение 2.6)

Группа	$nMAE_{all}$	$nMAE_{train}$	$nMAE_{test}$
0–89 лет	0,32	0,31	0,35
0–2 лет	0,69	0,69	0,7
3–6 лет	0,42	0,42	0,43
7–14 лет	0,33	0,33	0,34
15+ лет	0,32	0,31	0,36
FluA	0,54	0,55	0,5
FluB	0,52	0,47	0,63
RV	0,41	0,4	0,43
RSV	0,45	0,41	0,53
AdV	0,46	0,44	0,5
PIV	0,48	0,46	0,51
CoV	0,49	0,46	0,55
$nMAE$	0,53	0,51	0,56

удалось воспроизвести период зимних праздников с соответствующим спадом заболеваемости.

Что касается заболеваемости различными вирусами, то полученные оценки заболеваемости гриппом А (рис. 3.17а–3.17б) оказались сильно занижены по сравнению с наблюдаемыми обучающими данными, но при этом приближение на тестовых данных оказалось значительно лучше. Аналогичная проблема наблюдалась и для полученных оценок заболеваемости гриппом В (рис. 3.17в–3.17г), для которой наши оценки оказались также занижены для обучающих данных, но, в отличие от гриппа А, оказались завышены для тестовых данных. Для заболеваемости риновирусом (рис. 3.18а–3.18б) нам не удалось воспроизвести главный пик, приходящийся на конец сентября, однако остальная заболеваемость была воспроизведена хорошо как для обучающих, так и для тестовых данных. Для респираторно-синцитиального вируса (рис. 3.18в–3.18г), если говорить про обучающие данные, то первый пик, получаемый из оценок модели, приходился на начало октября, тогда как наблюдаемый пик по данным приходился на начало декабря. Полученные оценки остальной заболеваемости были немного занижены. Приближение наших оценок к тестовым данным оказалось значительно хуже. Наши оценки для заболеваемости аденовирусом (рис. 3.19а–3.19б) оказались сильно занижены для периода осени и первых чисел декабря, тогда как остальная заболеваемость была приближена хорошо для обучающих и тестовых данных. Нам удалось довольно хорошо приблизить главный пик заболеваемости парагриппом (рис. 3.19в–3.19г), при этом оценка весенней заболеваемости оказалась немного завышенной как для обучающих, так и для тестовых данных. Для коронавируса (рис. 3.19д–3.19е) полученные оценки для обучающих данных были значительно лучше, чем для тестовых данных, при этом полученный нами главный пик заболеваемости пришелся на февраль, тогда как по данным наблюдались пики в декабре и апреле.

Мы также оценили то, в каких типах коллективов наблюдалось наиболее высокое число инфицирований по отношению к числу агентов, присвоенных к данному типу коллектива, и обнаружили, что детские сады и школы были теми типами коллективов, в которых наблюдалась самая высокая доля инфицирований (рис. 3.20а). Полученные оценки для остальных типов коллективов были довольно близки друг к другу. Кроме того, мы оценили эффективное репродуктивное число ( $R_t$ ), которое определяется как среднее количество вторичных случаев, вызванных одним первичным случаем, инфицированным на шаге  $t$ ,



а) Среднее отношение числа случаев инфицирования агентов к размеру коллектива  
 б) Эффективное репродуктивное число ( $R_t$ )

Рисунок 3.20 — Результаты, полученные из численного эксперимента, усредненного по трем моделируемым годам. (а) Среднее отношение числа случаев инфицирования агентов в различных коллективах к количеству людей в этом коллективе с доверительными интервалами 90 %. (б) Эффективное репродуктивное число ( $R_t$ ), которое определяется как среднее количество вторичных случаев, вызванных одним первичным случаем, инфицированным на шаге  $t$ . Заштрихованные области отображают 90 % доверительные интервалы

то есть то, сколько в среднем заразит агентов один агент, инфицированный на шаге  $t$ , до момента его выздоровления (рисунок 3.20б). В отличие от базового репродуктивного числа ( $R_0$ ) в случае вычисления  $R_t$  отсутствует предположение о полной восприимчивости популяции к рассматриваемому патогену, что является более предпочтительной характеристикой сезонной динамики ОРВИ. В результате мы обнаружили, что наибольшее значение  $R_t$  наблюдалось в сентябре, тогда как пик в январе был ниже.

### 3.4 Моделирование дополнительных сценариев

Модель использовалась для изучения влияния двух различных типов сценариев на динамику заболеваемости. Первый тип моделирует меры здравоохранения по проведению карантинных мероприятий в школах, тогда как

второй тип моделирует глобальные природные изменения, а именно сценарий повышения среднесуточной температуры воздуха, для исследования того, как глобальное потепление может повлиять на динамику заболеваемости ОРВИ.

### 3.4.1 Карантинные мероприятия

При моделировании карантинных мероприятий мы добавили закрытие школ и классов на карантин, чтобы проследить то, какое влияние данные меры оказывают на общую динамику заболеваемости ОРВИ (рис. 3.21). При таком условии, если в классе или параллели, содержащий множество классов одного года обучения, или школе отсутствует не менее какого-то заданного порога числа агентов по причине болезни, то мы закрываем этот класс или параллель, или школу на карантин в течение заданного промежутка времени. Рассматривался численный эксперимент с моделируемым промежутком времени в три года, по которому происходило усреднение результатов для получения годовой динамики. Полученные результаты сравнивались с базовым сценарием, в котором отсутствовали рассматриваемые меры:

- При отсутствии 20 % агентов по причине болезни и закрытии школ на 7 дней число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 5 %, а максимальный пик был снижен на 15 %. Кроме того, пик заболеваемости достигался на одну неделю раньше.
- При отсутствии 10 % агентов по причине болезни и закрытии школ на 7 дней число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 42 %, а максимальный пик – на 55 %.
- При отсутствии 30 % агентов по причине болезни и закрытии школ на 7 дней не наблюдалось существенной разницы с базовым сценарием без каких-либо введенных мер.
- При отсутствии 20 % агентов по причине болезни и закрытии школ на 14 дней число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 15 %, а максимальный пик – на 22 %. Кроме того, пик заболеваемости достигался на одну неделю раньше.
- При отсутствии 10 % агентов по причине болезни и закрытии школ на 14 дней число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение

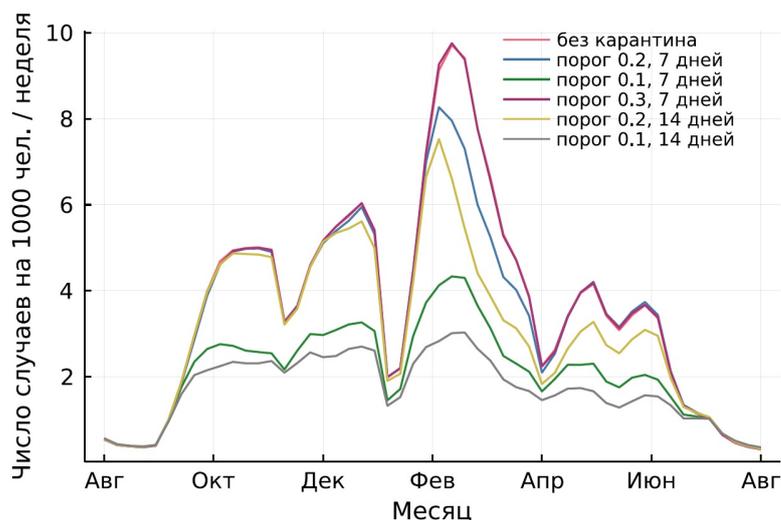


Рисунок 3.21 — Оценка еженедельной заболеваемости для различных сценариев карантина, усредненная по трем моделируемым годам

года сократилось на 53 %, а максимальный пик – на 68 %. В отличие от предыдущих сценариев пик заболеваемости достигался на одну неделю позже.

Мы также рассмотрели сценарий закрытия на карантин только классов при отсутствии 20 % агентов по причине болезни без закрытия всей школы или всей параллели, и в этом случае мы не обнаружили существенной разницы с базовым сценарием без каких-либо введенных мер.

В целом, при рассмотрении порога в 20 % отсутствующих агентов наибольшее влияние введения карантинов в школах оказывалось на главный пик заболеваемости, приходящийся на февраль, при этом влияние на остальные пики было незначительным. Порог в 10 %, в отличие от порога в 20 %, оказал значительное влияние на всю заболеваемость, кроме летнего периода времени.

### 3.4.2 Эффект повышения температуры воздуха

При моделировании потенциального глобального потепления мы добавили к среднесуточной температуре воздуха +1 °C, +2 °C, +3 °C и +4 °C (рис. 3.22). Рассматривался численный эксперимент с моделируемым промежутком времени в три года, по которому происходило усреднение результатов для получения годовой динамики. Полученные результаты сравнивались с базовым

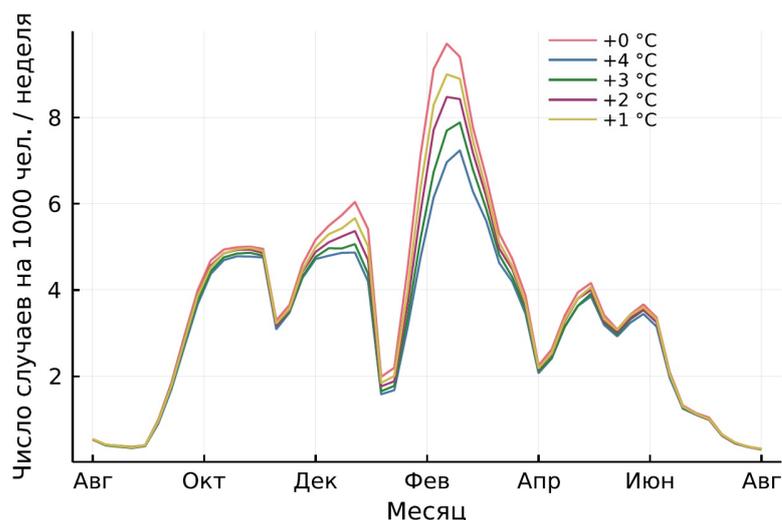


Рисунок 3.22 — Оценка еженедельной заболеваемости для различных сценариев повышения среднесуточной температуры воздуха, усредненная по трем моделируемым годам

сценарием, в котором среднесуточная температура воздуха бралась по данным наблюдений:

- В результате добавления к среднесуточной температуре воздуха  $+1\text{ }^{\circ}\text{C}$  число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 4 %, а максимальный пик заболеваемости уменьшился на 7 %.
- При добавлении  $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$  число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 7 %, а максимальный пик – на 13 %.
- При добавлении  $+3\text{ }^{\circ}\text{C}$  число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 11 %, а максимальный пик – на 19 %. Кроме того, пик заболеваемости достигался на одну неделю позже.
- При добавлении  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$  число диагностированных случаев заболевания ОРВИ в течение года сократилось на 14 %, а максимальный пик – на 25 %. Аналогично предыдущему сценарию пик заболеваемости достигался на одну неделю позже.

В целом, как и предполагалось, повышение среднесуточной температуры воздуха имеет заметный эффект только в период зимы, при этом наибольшее влияние оказывается на пик недельной заболеваемости, диагностированной у агентов, который приходится на февраль. Кроме того, повышение температуры

воздуха оказало небольшое влияние на второй характерный пик заболеваемости, приходящийся на конец декабря.

### 3.5 Анализ чувствительности модели

Мы провели анализ чувствительности параметров модели. Их влияние определялось динамикой кривой заболеваемости. Сначала мы исследовали влияние параметра  $\delta$ , соответствующего влиянию продолжительности контакта на риск передачи вирусов. В целом, по мере увеличения  $\delta$ , происходит увеличение заболеваемости на протяжении всего промежутка времени моделирования (рис. 3.23). Далее мы исследовали влияние параметров  $\beta_i$ , соответствующих влиянию общего уровня иммуноглобулинов на риск передачи каждого моделируемого вируса. Снижение их значений может вызывать резкие всплески заражения определенной инфекцией, а именно,  $\beta_1$  (грипп А),  $\beta_2$  (грипп В),  $\beta_3$  (риновирус) и  $\beta_4$  (респираторно-синцитиальный вирус) оказывали наибольшее влияние на динамику заболеваемости. В то время как уменьшение значений параметров  $\beta_1$  и  $\beta_2$  вызывает всплески заболеваемости для двух пиков в начале декабря и в начале февраля, уменьшение  $\beta_3$  и  $\beta_4$  приводит к сильному увеличению

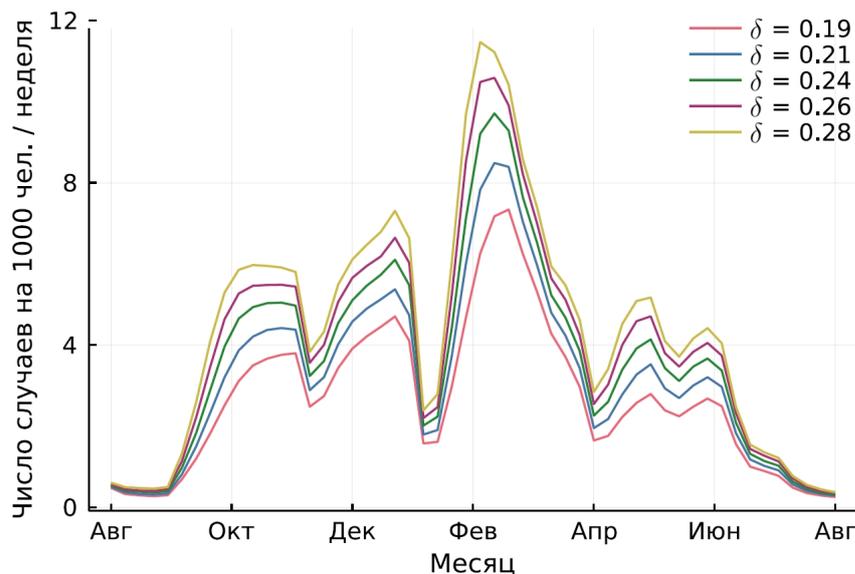


Рисунок 3.23 — Динамика еженедельной заболеваемости для различных значений параметра  $\delta$ , соответствующего влиянию продолжительности контакта на риск передачи вирусов

первого пика, приходящегося на октябрь, и небольшому увеличению остальных пиков. В-третьих, мы изучили влияние параметров  $r_i$ , соответствующих средним продолжительностям иммунитета к каждому моделируемому вирусу. Оказалось, что они не сильно влияют на кривую заболеваемости, за исключением  $r_1$  (грипп А), уменьшение которого приводит к небольшому увеличению заболеваемости для двух зимних пиков. Далее мы исследовали влияние параметров  $\gamma_i$ , соответствующих влиянию температуры воздуха на риск передачи каждого моделируемого вируса. Изменение их значений по отдельности, кроме  $\gamma_1$  (грипп А), оказывало слабое влияние на общую кривую заболеваемости. При увеличении значения  $\gamma_1$  происходило небольшое увеличение первых 2-х пиков заболеваемости в октябре и декабре и небольшое снижение третьего пика в феврале. Наконец, мы рассмотрели влияние параметров  $p_j$ , соответствующих вероятностям инфицирования от неустановленного источника для разных возрастных групп. Так как значение параметра  $p_4$  (15+ лет) было довольно низким, он оказывал наименьшее влияние на кривую заболеваемости. Увеличение остальных вероятностей инфицирования от неустановленного источника приводит к сильному увеличению первых 2-х пиков заболеваемости в октябре и декабре при небольшом уменьшении третьего пика в феврале. В целом, как и ожидалось, наиболее сильное влияние при изменении значений параметров оказывалось на три пика заболеваемости.

Мы также изучили, какие из 144-х переменных модели оказывают наибольшее влияние на основные показатели, характеризующие динамику заболеваемости, проводя прямую пошаговую регрессию по 315-ти численным экспериментам, моделирующих 2 года, с добавлением гауссовского шума к каждому параметру модели со средним, равным 0, и стандартным отклонением, равным 5 % от значения параметра. Результаты приведены в таблице 10. Кроме того, модель оказалась устойчивой к изменениям параметров, что видно на Рисунке 3.24.

Таблица 10 — Анализ чувствительности параметров модели. Первые 10 параметров, полученные в результате пошаговой регрессии с шагом вперед и уровнем значимости, равным 0,05, в результате 315-ти численных экспериментов, моделирующих 2 года, с добавлением гауссовского шума к каждому параметру  $v$  модели со средним, равным 0, и стандартным отклонением, равным  $0,05v$

Показатель	Параметры									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Число случаев	$\delta^1$	$\beta_4^2$	$e_4^3$	$\beta_1^2$	$\beta_2^2$	$\beta_3^2$	$l_{31}^4$	$i_{21}^5$	$e_2^3$	$i_{22}^5$
Первый осенний пик	$\beta_4^2$	$\delta^1$	$l_{34}^4$	$\beta_3^2$	$i_{24}^5$	$e_4^3$	$a_{33}^6$	$l_{24}^4$	$l_{33}^4$	$i_{14}^5$
Второй осенний пик	$\beta_4^2$	$\delta^1$	$l_{24}^4$	$l_{34}^4$	$i_{24}^5$	$i_{14}^5$	$e_4^3$	$e_2^3$	$\beta_3^2$	$a_{33}^6$
Зимний пик	$\delta^1$	$a_{31}^6$	$a_{32}^6$	$l_{32}^4$	$i_{22}^5$	$\beta_2^2$	$l_{31}^4$	$e_2^3$	$a_{21}^6$	$i_{21}^5$

<sup>1</sup>  $\delta$  – параметр, соответствующий влиянию продолжительности контакта на риск передачи моделируемых инфекций.

<sup>2</sup>  $\beta_v$  – параметры, соответствующие влиянию неспецифической восприимчивости агентов на риск передачи вируса  $v = 1, \dots, 7$  (FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV).

<sup>3</sup>  $e_2, e_4$  – средняя продолжительность контактов в школах и в рабочих коллективах соответственно.

<sup>4</sup>  $l_{1v}, l_{2v}, l_{3v}$  – средние значения скорости выделения вирусных частиц у агентов 0–2 лет, 3–15 лет и 16+ лет соответственно, инфицированных вирусом  $v = 1, \dots, 7$  (FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV).

<sup>5</sup>  $i_{1v}, i_{2v}$  – средняя продолжительность симптомов у агентов 1–15 лет и 16+ лет соответственно, инфицированных вирусом  $v = 1, \dots, 7$  (FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV).

<sup>6</sup>  $a_{1v}, a_{2v}, a_{3v}$  – вероятность бессимптомного течения болезни у агентов 0–2 лет, 3–15 лет и 16+ лет соответственно, инфицированных вирусом  $v = 1, \dots, 7$  (FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV).

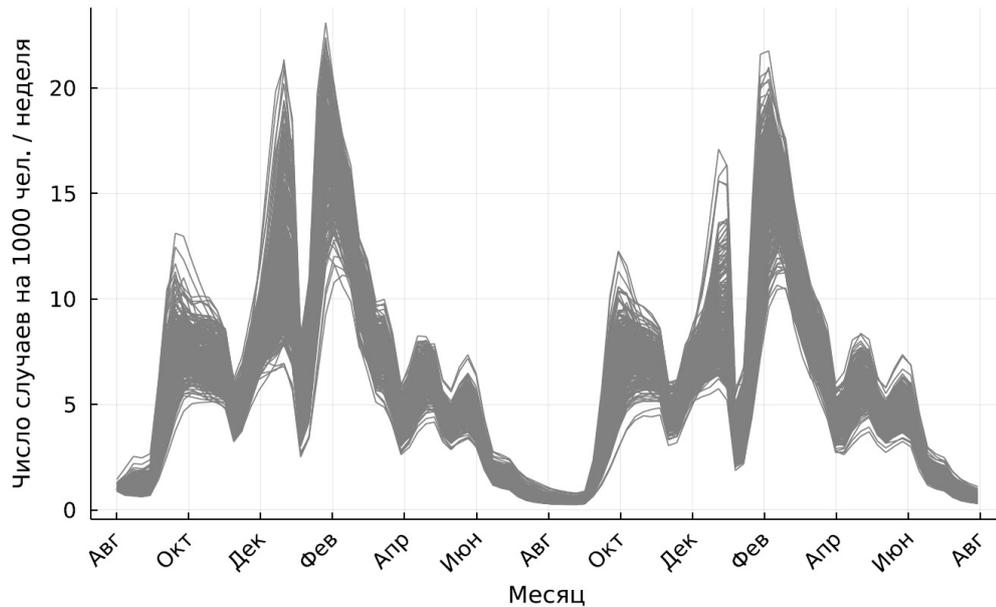


Рисунок 3.24 — Кривые заболеваемости, полученные в результате 315-ти численных экспериментов, в которых моделировались два года, с добавлением гауссовского шума к каждому параметру  $v$  модели со средним, равным 0, и стандартным отклонением, равным  $0,05v$

### 3.5.1 Параметры, отвечающие за число контактов

Мы рассмотрели то, как параметры, отвечающие за число связей в различных коллективах влияют на динамику заболеваемости ОРВИ. Во-первых, мы рассмотрели изменение числа контактов в рабочих коллективах (рис. 3.25а):

- При изменении параметра присоединения  $t$  графа Барабаши-Альберт для рабочих коллективов с 5 до 6 среднее число связей у агента на работе увеличилось с 8,2 человек до 9,6 человек. Общая заболеваемость повысилась на 12 %, а максимальное значение заболеваемости — на 10,6 %.
- При изменении параметра присоединения  $t$  графа Барабаши-Альберт для рабочих коллективов с 5 до 4 среднее число связей у агента на работе уменьшилось с 8,2 человек до 6,8 человек. Общая заболеваемость понизилась на 11,5 %, а максимальное значение заболеваемости — на 11 %.

Во-вторых, мы рассмотрели изменение числа контактов в образовательных учреждениях (рис. 3.25б). При изменении параметра присоединения  $t$

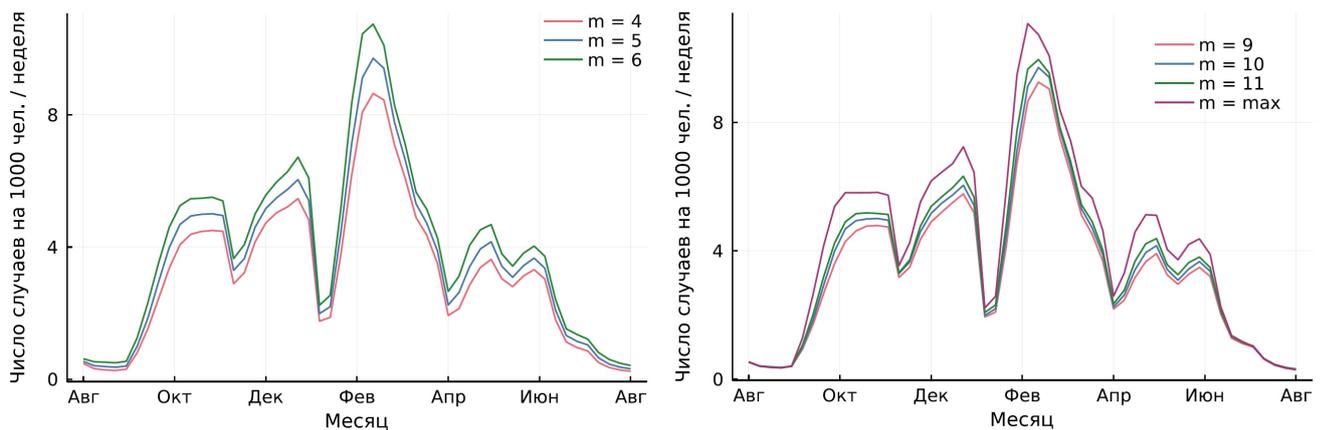
графа Барабаши-Альберт для групп образовательных учреждений с 10 до 11 общая заболеваемость повысилась на 4,1 %, а максимальное значение заболеваемости – на 2,6 %.

- Среднее число контактов у агента в детском саду увеличилось с 12,3 человек до 12,6 человек;
- Среднее число контактов у агента в школе увеличилось с 15,7 человек до 16,6 человек;
- Среднее число контактов у агента в высшем учебном заведении увеличилось с 12,9 человек до 13,3 человек;

При изменении параметра присоединения  $m$  графа Барабаши-Альберт для групп образовательных учреждений с 10 до 9 общая заболеваемость снизилась на 4,9 %, а максимальное значение заболеваемости – на 4,7 %.

- Среднее число контактов у агента в детском саду уменьшилось с 12,3 человек до 11,8 человек;
- Среднее число контактов у агента в школе уменьшилось с 15,7 человек до 14,8 человек;
- Среднее число контактов у агента в высшем учебном заведении уменьшилось с 12,9 человек до 12,4 человек;

При замене графов Барабаши-Альберт на полные графы для контактов внутри групп образовательных учреждений общая заболеваемость повысилась на 18,3 %, а максимальное значение заболеваемости – на 14,1 %.



а) Рабочие коллективы

б) Образовательные учреждения

Рисунок 3.25 — Еженедельная заболеваемость для различных значений параметра присоединения  $m$  для графов Барабаши-Альберт, представляющих контакты в рабочих коллективах (а) и образовательных учреждениях (б)

- Среднее число контактов у агента в детском саду увеличилось с 12,3 человек до 13,6 человек;
- Среднее число контактов у агента в школе увеличилось с 15,7 человек до 21 человека;
- Среднее число контактов у агента в высшем учебном заведении увеличилось с 12,9 человек до 13,7 человек;

### 3.5.2 Параметры, отвечающие за коллективный иммунитет

Мы предполагаем, что после перенесенного заболевания формируется два типа специфической иммунной защиты: защита, обеспечиваемая специфическими антителами и защита, обеспечиваемая клетками памяти (Т хелперы и В лимфоциты). Концентрация специфических антител снижается в течение определенного периода времени после перенесенного заболевания, после чего защита поддерживается за счет клеток памяти. Мы рассмотрели то, как влияет на динамику заболеваемости изменение параметров  $\alpha_i$ , соответствующих уровню восприимчивости, поддерживаемым клетками памяти, к моделируемым инфекциям после перенесенного заболевания (рис. 3.26). Как и ожидалось, наибольшее влияние на динамику заболеваемости изменение данных параметров начинает оказывать по прошествии одного моделируемого года, при этом имеется заметное влияние и на первый моделируемый год, что связано с тем, что в модели учитывается начальное число людей с иммунитетом к различным инфекциям на основе данных заболеваемости за 1998 год.

## 3.6 Оценка производительности реализованного алгоритма

Модель была реализована в виде программных комплексов на языке программирования Julia. Для ускорения вычислений модели использовался базовый модуль параллельных вычислений Threads с распараллеливанием на 4 потока для каждого ядра процессора Intel Core i5-7300HQ. Машина, на которой запускалась программа имела 16 Гб оперативной памяти. Распределение

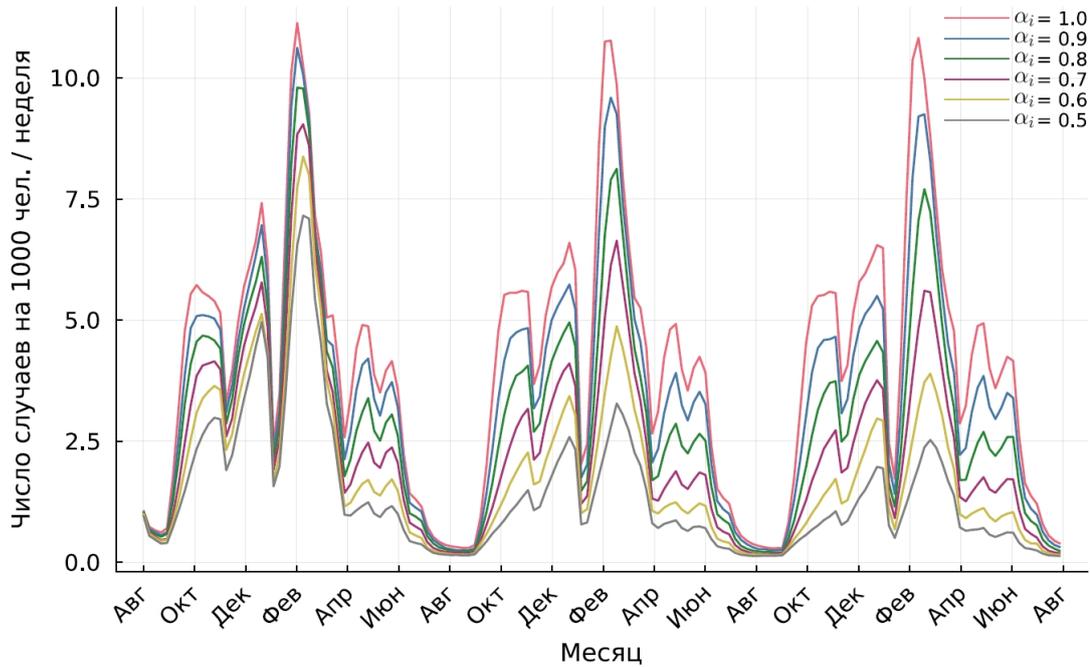


Рисунок 3.26 — Динамика еженедельной заболеваемости для различных значений параметров  $\alpha_i$ , соответствующих уровню восприимчивости, поддерживаемым клетками памяти, к моделируемым инфекциям после перенесенного заболевания

процессорного времени между этапами выполнения программы выглядит следующим образом:

- время создания синтетической популяции (10 млн агентов) – около 30 секунд (около 82 секунд на 1 потоке);
- время построения сети контактов – около 9 секунд (около 12 секунд на 1 потоке);
- время, затрачиваемое на численный эксперимент, в котором моделируется 1 год – около 187 секунд (около 428 секунд на 1 потоке);
- время, затрачиваемое на 100 численных экспериментов, в которых моделируется 2 года – около 10,5 часов;

Параллельные вычисления в модели были реализованы следующим образом: вся синтетическая популяция разбивалась на четыре группы по муниципалитетам Москвы, которые присваивались потокам таким образом, чтобы каждый поток обрабатывал примерно одинаковое количество людей. При создании синтетической популяции каждый поток создает и помещает агентов в домохозяйства, принадлежащие муниципалитетам, присвоенным данному потоку. При этом потоки никак не взаимодействуют между собой. Таким образом

у каждого потока образуется свой набор агентов и домохозяйств, с которыми он может взаимодействовать в дальнейшем. Также по потокам разбиваются детские сады и школы, так как мы считаем, что дети посещают ближайший детский сад или школу в том же муниципалитете, в котром они живут. Построение сетей контактов внутри коллективов также происходит параллельно. Высшие учебные заведения и рабочие коллективы равномерно разбиваются по потокам. Далее строятся связи в каждом типе коллектива с ожиданием, пока все потоки не закончат построение контактов в данном типе коллектива, после чего происходит построение связей в следующем типе. Во время численного эксперимента каждый поток обрабатывает свой набор агентов, ища в нем инфицированных агентов. Если поток находит такого агента, тогда он может изменить свойство восприимчивого агента, контактирующего с найденным инфицированным агентом, даже если тот принадлежит другому потоку. Возможна одновременная запись нескольких потоков в одну ячейку памяти, но, так как они записывают одно и то же значение, мы этим пренебрегаем. В качестве возможной оптимизации алгоритма можно рассматривать множество параллельных запусков программы без использования параллельных вычислений внутри каждого запуска.

## Выводы

В данной работе была построена агентная модель, которая моделирует совместную циркуляцию множества респираторных вирусов в городе. Главной задачей модели было объединение разнородных данных из различных источников в единую систему, способную воспроизводить наблюдаемый сезонный рост заболеваемости ОРВИ с учетом их этиологии, и которая может быть использована для моделирования и изучения различных профилактических мер по контролю заболеваемости. Данная задача требует высокую степень неоднородности как популяции, так и патогенов, циркулирующих в ней, при этом единственный способ достижения необходимого уровня неоднородности – это использование агентного моделирования. Для получения наблюдаемой динамики мы объединили демографические, социально-экономические, географические, метеорологические, эпидемиологические, клинические и иммунологические данные из разных источников для различных периодов времени в единую систему.

Главное преимущество модели заключается в том, что ее можно использовать для исследования проблемы возникновения новых патогенов, которые попадают в популяцию и начинают циркулировать в ней совместно с уже существующими вирусами. Модель также позволяет менять свойства существующих вирусов, что позволяет исследовать влияние возможных мутаций вирусов на динамику общей заболеваемости. Кроме того, реалистичные контактные сети позволяют оценивать эффективность различных мер по контролю заболеваемости в любых масштабах, в том числе и на уровне индивидов.

Для тестирования модели было рассмотрено распространение семи респираторных вирусов в мегаполисе. Используя найденные параметры, мы воспроизвели наблюдаемую динамику заболеваемости для различных возрастных групп и вирусов. В то время как модель оказалась достаточно подробной, чтобы обеспечить хорошее соответствие наблюдаемым кривым заболеваемости, мы сильно недооценили заболеваемость в возрастной группе 0–2 лет. Наша оценка для заболеваемости в возрастной группе 3–6 лет была также занижена. Это может указывать на то, что дети раннего возраста заражаются иными путями, которые мы не учитывали в нашей модели. Такая же проблема наблюдалась летом, когда происходит значительное снижение числа контактов в модели, поэтому эффективное репродуктивное число становится меньше едини-

цы и эпидемия затухает без использования инфицирования от неустановленного источника. Мы также обнаружили, что сентябрь был месяцем с наибольшим числом случаев передачи инфекции, тогда как в феврале это значение было ниже. Это можно объяснить двумя причинами. Первая причина заключается в том, что вирусы гриппа, имеющие более высокую вероятность развития симптомов по сравнению с другими вирусами, наиболее распространены в зимний период и практически отсутствуют в начале осени. Вторая причина связана с тем, что число контактов летом в модели является минимальным. Следовательно, начало учебного года в сентябре приходится на момент, когда в синтетической популяции присутствует низкий уровень коллективного иммунитета и практически отсутствуют инфицированные, что усиливает распространение вирусов при резком увеличении числа контактов.

Модель была реализована в виде комплексов программ на языке программирования Julia. Для уменьшения времени выполнения программы использовались параллельные вычисления из базового модуля языка с распараллеливанием на 4 потока для каждого ядра процессора. В результате, численный эксперимент показал достаточно высокую производительность для синтетической популяции, состоящей из 10 миллионов агентов. Благодаря своей модульной структуре, модель является легко расширяемой, поэтому добавление новых вирусов или изменение параметров имеющихся вирусов не представляет труда. Кроме того, модель можно легко адаптировать под любой другой крупный город. Таким образом, модель может быть использована для моделирования циркуляции различного числа респираторных вирусов в мегаполисе.

Одним из основных ограничений модели является то, что качество входных данных влияет на качество результатов моделирования. Эта проблема усугубляется еще и тем, что в нашей модели используется множество разнородных данных из разных источников. Большинство параметров модели имеют некоторую степень неопределенности, связанную с ними. Другая проблема, характерная для высокодетализированных моделей, заключается в большом количестве параметров, которые мы пытаемся оценить. Мы используем процедуру настройки, недостаток которой заключается в возможности сходимости функции потерь к локальному минимуму. Мы также используем упрощенные контактные сети и исключаем общественный транспорт, торговые центры, зоны отдыха, рестораны, ночные клубы и другие места, которые могут являться потенциальными местами распространения высококонтагиозных инфекций.

Мы также не учитывали такие важные факторы, как миграционные потоки, сопутствующие заболевания, тяжесть инфекции, смертность, присутствие суперраспространителей и коинфекции, то есть заражение одного агента сразу несколькими различными вирусами.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы преодолеть некоторые из рассмотренных ограничений. Для этого рассматривается возможность добавления дополнительных источников контактов, а также учет миграционных потоков, для поддержания циркуляции вирусов в течение года без необходимости использования инфекций от неустановленного источника. Это также повысит достоверность наших оценок, потому что сейчас рост заболеваемости в сентябре происходит намного медленнее, чем в наблюдаемых данных из-за низкого числа инфицированных к концу лета. Еще одним важным улучшением будет добавление тяжести симптомов и смертности. Это связано с тем, что некоторые вирусы являются причиной высокого уровня смертности, и если мы хотим контролировать возможную вспышку эпидемии данного вируса, мы должны учитывать такие важные показатели, как процент заполненности больниц и ежедневное число смертей, связанных с рассматриваемой инфекцией.

## Заключение

В работе была построена, исследована и реализована в виде программных комплексов агентная модель сезонной динамики острых респираторных инфекций с учетом их этиологии в мегаполисе, расположенном умеренном климате.

Получены следующие результаты:

1. Разработан алгоритм создания синтетической популяции мегаполиса, состоящей из более 10 миллионов агентов, и построения реалистичных сетей контактов в моделируемых коллективах данной популяции.
2. Разработана новая модель передачи инфекции, учитывающая совокупность взаимодействующих вирусов и множества различных факторов, влияющих на риск их передачи, включая как внешние факторы окружающей среды, так и внутренние факторы, связанные с процессами, происходящими внутри организмов индивидов.
3. Решена задача идентификации параметров с помощью минимизации нормализованной средней абсолютной ошибки между полученной и наблюдаемой заболеваемостью для различных возрастных групп и вирусов со значениями параметров, выбираемыми из выборки латинского гиперкуба.

Модель может быть использована для решения проблемы распространения как новых, так и уже имеющихся инфекционных заболеваний. Обладая достаточной гибкостью, модель дает возможность добавления новых вирусов в популяцию, в которой уже циркулирует множество других респираторных вирусов, возможность рассматривать распространение одиночных вирусов в популяции, а также моделировать различные стратегии по снижению заболеваемости с оценкой эффективности введенных мер.

На основе данной агентной модели была разработана и реализована в виде программных комплексов модель распространения заболеваемости COVID-19, получившая государственную регистрацию: «Горшков С. В., Романюха А. А., Санникова Т. Е., Влад А. И. Государственная регистрация программы для ЭВМ № 2020615304 АрхиГраф.ЭпидПрогноз от 20 мая 2020 года». АрхиГраф.ЭпидПрогноз – это программный комплекс имитационного моделирования распространения эпидемий ([trinidata.ru/epidprognoz.htm](http://trinidata.ru/epidprognoz.htm)). Создание продукта было вызвано потребностью в прогнозировании заболева-

емости COVID-19, для которой были подобраны параметры моделирования на основе данных публикаций в рецензируемых научных журналах. Тем не менее, комплекс может быть использован для прогнозирования распространения любых инфекционных заболеваний. Ключевой особенностью продукта является возможность задавать сценарии различных видов ограничений, призванных сократить вероятность передачи инфекции между жителями города или региона. Это позволяет лицам, принимающим решения о вводе или отмене таких ограничений, оценивать их влияние на эпидемиологическую обстановку. Продукт предназначен для использования в качестве инструмента поддержки принятия решений органами государственной и муниципальной власти.

## Список литературы

1. *Macal C., North M.* Introductory tutorial: Agent-based modeling and simulation // Proceedings of the Winter Simulation Conference 2014. — Savannah, GA, USA : IEEE, 2014. — DOI: 10.1109/WSC.2014.7019874.
2. *Bonabeau E.* Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2002. — Vol. 99, no. 3. — P. 7280–7287. — DOI: 10.1073/pnas.082080899.
3. *Bulla A., Hitze K.* Acute respiratory infections: a review // Bulletin of the World Health Organization. — 1978. — Vol. 56, no. 3. — P. 481–498.
4. Two approaches to forecast Ebola synthetic epidemics / D. Champredon [et al.] // Epidemics. — 2018. — Vol. 22. — P. 36–42. — DOI: 10.1016/j.epidem.2017.02.011.
5. A comparison of five epidemiological models for transmission of SARS-CoV-2 in India / S. Purkayastha [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2021. — Vol. 21, no. 1. — P. 533. — DOI: 10.1186/s12879-021-06077-9.
6. Using data-driven agent-based models for forecasting emerging infectious diseases / S. Venkatramanan [et al.] // Epidemics. — 2018. — Vol. 22, no. 1. — P. 43–49. — DOI: 10.1016/j.epidem.2017.02.010.
7. Covasim: An agent-based model of COVID-19 dynamics and interventions / C. C. Kerr [et al.] // PLOS Computational Biology. — 2021. — Vol. 17, no. 7. — e1009149. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009149.
8. *Влад А. И., Санникова Т. Е.* Агентная модель динамики заболеваемости ОРВИ // Труды 64-й Всероссийской научной конференции МФТИ. Прикладная математика и информатика. — Москва–Долгопрудный–Жуковский : МФТИ, 2021. — с. 34–35.
9. *Vlad A. I., Sannikova T. E., Romanukha A. A.* Transmission of acute respiratory infections in a city: agent-based approach // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022): The Thirteenth International Multiconference. — 04–08 July 2022, Novosibirsk, Russia, 2022. — P. 923–924. — DOI: 10.18699/SBB-2022-540.

10. *Влад А. И., Санникова Т. Е., Романюха А. А.* Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход // Математическая биология и биоинформатика. — 2020. — т. 15, № 2. — с. 338—356. — DOI: 10.17537/2020.15.338.
11. *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.* АрхИГраф.ЭпидПрогноз № 2020615304 / С. В. Горшков [и др.] ; Общество с ограниченной ответственностью "ТриниДата". Заявка № 2020614395. Дата поступления 18 мая 2020 г. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 20 мая 2020 г.
12. *Dietz K., Heesterbeek J. A. P.* Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited // Mathematical Biosciences. — 2002. — Vol. 180, no. 1/2. — P. 1—21. — DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00122-0.
13. *Ramsay M.* John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist // Proceedings (Baylor University. Medical Center). — 2009. — Vol. 19, no. 1. — P. 24—28. — DOI: 10.1080/08998280.2006.11928120.
14. *Hamer W.* The Milroy Lectures on Epidemic disease in England – the evidence of variability and persistency of type // The Lancet. — 1906. — Vol. 167, no. 4305. — P. 733—739.
15. *Mandal S., Sarkar R. R., Sinha S.* Mathematical models of malaria - a review // Malaria Journal. — 2011. — Vol. 10, no. 1. — P. 202. — DOI: 10.1186/1475-2875-10-202.
16. *Kermack W., McKendrick A.* A contribution to the mathematical theory of epidemics // Proceedings of the Royal Society of London. — 1927. — Vol. 115, no. 772. — P. 700—721. — DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.
17. Global dynamics of a SEIR model with varying total population size / M. Li [et al.] // Mathematical Biosciences. — 1999. — Vol. 160, no. 2. — P. 191—213. — DOI: 10.1016/S0025-5564(99)00030-9.
18. *Liu W., Levin S., Iwasa Y.* Influence of nonlinear incidence rates upon the behavior of SIRS epidemiological models // Journal of Mathematical Biology. — 1986. — Vol. 23, no. 2. — P. 187—204. — DOI: 10.1007/bf00276956.
19. *Hethcote H.* The Mathematics of Infectious Diseases // SIAM Review. — 2000. — Vol. 42, no. 4. — P. 599—653. — DOI: 10.1137/S0036144500371907.

20. SARS outbreaks in Ontario, Hong Kong and Singapore: the role of diagnosis and isolation as a control mechanism / G. Chowella [et al.] // Journal of Theoretical Biology. — 2003. — Vol. 224, no. 2003. — P. 1–8. — DOI: 10.1016/S0022-5193(03)00228-5.
21. *Neumann J. V., Burks A.* Theory of self-reproducing automata //. — Urbana, University of Illinois Press, 1966.
22. *Adamatzky A.* Game of Life Cellular Automata //. — Springer-Verlag London, 2010.
23. *Schelling T.* Dynamic models of segregation // The Journal of Mathematical Sociology. — 1971. — Vol. 1, no. 2. — P. 143–186. — DOI: 10.1080/0022250X.1971.9989794.
24. *Reynolds C.* Flocks, herds and schools: A distributed behavioral model //. — SIGGRAPH '87: Proceedings of the 14th Annual Conference on Computer Graphics, Interactive Techniques. Association for Computing Machinery, 1987. — P. 25–34. — DOI: 10.1145/37401.37406.
25. *Epstein J., Axtell R.* Growing Artificial Societies: Social Science from the Bottom Up //. — Washington, DC, USA: The Brookings Institution, 1996.
26. EpiSimdemics: An efficient algorithm for simulating the spread of infectious disease over large realistic social networks / C. L. Barrett [et al.] // SC '08: Proceedings of the 2008 ACM/IEEE Conference on Supercomputing. — IEEE, 2008. — P. 1–12.
27. *Frias-Martinez E., Williamson G., Frias-Martinez V.* An Agent-Based Model of Epidemic Spread Using Human Mobility and Social Network Information // 2011 IEEE Third International Conference on Privacy, Security, Risk and Trust and 2011 IEEE Third International Conference on Social Computing. — Boston, MA, USA : IEEE, 2011. — DOI: 10.1109/PASSAT/SocialCom.2011.142.
28. Spatio-temporal spread of the Ebola 2014 outbreak in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis / S. Merler [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 15, no. 2. — P. 204–211. — DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71074-6.

29. COVID-ABS: An agent-based model of COVID-19 epidemic to simulate health and economic effects of social distancing interventions / P. C. L. Silva [et al.] // *Chaos, Solitons and Fractals*. — 2020. — Vol. 139, no. 1. — P. 110088. — DOI: 10.1016/j.chaos.2020.110088.
30. A Standard Protocol for Describing Individual-Based and Agent Based Models / V. Grimm [et al.] // *Ecological Modelling*. — 2006. — Vol. 198, no. 1/2. — P. 115–126. — DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023.
31. The ODD Protocol for Describing Agent-Based and Other Simulation Models: A Second Update to Improve Clarity, Replication, and Structural Realism / V. Grimm [et al.] // *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*. — 2020. — Vol. 23, no. 2. — P. 1–7. — DOI: 10.18564/jasss.4259.
32. BEEHAVE: a systems model of honeybee colony dynamics and foraging to explore multifactorial causes of colony failure / M. A. Becher [et al.] // *Journal of Applied Ecology*. — 2014. — Vol. 51, no. 2. — P. 470–482. — DOI: 10.1111/1365-2664.12222.
33. *Crooks A. T., Hailegiorgis A. B.* An agent-based modeling approach applied to the spread of cholera // *Environmental Modelling & Software*. — 2014. — Vol. 62. — P. 164–177. — DOI: 10.1016/j.envsoft.2014.08.027.
34. *Hunter E., Namee B. M., Kelleher J.* An open-data-driven agent-based model to simulate infectious disease outbreaks // *PLOS One*. — 2018. — Vol. 13, no. 12. — e0211245. — DOI: 10.1371/journal.pone.0208775.
35. *Rahmandad H., Sterman J.* Heterogeneity and Network Structure in the Dynamics of Diffusion: Comparing Agent-Based and Differential Equation Models // *Management Science*. — 2008. — Vol. 54, no. 5. — P. 998–1014. — DOI: 10.1287/mnsc.1070.0787.
36. Comparing Stochastic Differential Equations and AgentBased Modelling and Simulation for Early-Stage Cancer / G. Figueredo [et al.] // *PLOS ONE*. — 2014. — Vol. 9, no. 4. — P. 1–18. — DOI: 10.1371/journal.pone.0095150.
37. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children / R. O. Bayram [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. — 2019. — Vol. 49, no. 2. — P. 497–505. — DOI: 10.3906/sag-1807-282.

38. *Lock R. J., Unsworth D. J.* Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly // *Annals of Clinical Biochemistry*. — 2003. — Vol. 40, no. 2. — P. 143–148. — DOI: 10.1258/000456303763046067.
39. *Gallucci S., Matzinger P.* Danger signals: SOS to the immune system // *Current Opinion in Immunology*. — 2001. — Vol. 13, no. 1. — P. 114–119. — DOI: 10.1016/S0952-7915(00)00191-6.
40. *Wynn T. A., Vannella K. M.* Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis // *Immunity*. — 2016. — Vol. 44, no. 3. — P. 450–462. — DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
41. An influenza simulation model for immunization studies / L. R. Elveback [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. — 1976. — Vol. 103, no. 2. — P. 152–165. — DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112213.
42. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах / Л. С. Карпова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — т. 17, № 6. — с. 35–47. — DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-35-47.
43. Этиология ОРВИ среди госпитализированных детей в Республике Беларусь в 2011 и 2012 гг. / Н. В. Грибкова [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2015. — т. 60, № 3. — с. 37–40.
44. Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults / Y. B. Seo [et al.] // *Infect Chemother*. — 2014. — Vol. 46, no. 2. — P. 67–76. — DOI: 10.3947/ic.2014.46.2.67.
45. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011–2012 гг. / Е. И. Сергеева [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — т. 68, № 6. — с. 21–25. — DOI: 10.15690/vramn.v68i6.669.
46. Risk factors of influenza transmission in households / C. Viboud [et al.] // *British Journal of General Practice*. — 2004. — Vol. 54, no. 506. — P. 684–689.
47. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings From the PERCH Study / D. R. Feikin [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 64, no. 3. — S337–S346. — DOI: 10.1093/cid/cix148.

48. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review / J. Lessler [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2009. — Vol. 9, no. 5. — P. 291—300. — DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70069-6.
49. Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies / F. Carrat [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. — 2008. — Vol. 167, no. 7. — P. 775—785. — DOI: 10.1093/aje/kwm375.
50. *Oxford Textbook of Medicine: Infection* / D. A. Warrell [et al.] //. — Oxford University Press, 2012.
51. Virus shedding after human rhinovirus infection in children, adults and patients with hypogammaglobulinaemia / V. Peltola [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2013. — Vol. 19, no. 7. — E322—E327. — DOI: 10.1111/1469-0691.12193.
52. Rates of asymptomatic respiratory virus infection across age groups / M. Galanti [et al.] // *Epidemiology and Infection*. — 2019. — Vol. 147, e176. — P. 1—6. — DOI: 10.1017/S0950268819000505.
53. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus / C. B. Hall [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 1991. — Vol. 163, no. 4. — P. 693—698. — DOI: 10.1093/infdis/163.4.6937.
54. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract illness / K. T. Zlateva [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2014. — Vol. 44, no. 1. — P. 169—177. — DOI: 10.1183/09031936.00172113.
55. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting / A. W. D. Edridge [et al.] // *Nature Medicine*. — 2020. — Vol. 26, no. 1. — P. 1691—1693. — DOI: 10.1038/s41591-020-1083-1.
56. *Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшьева О. В. Инфекционные болезни у детей* //. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
57. Worldwide increased prevalence of human adenovirus type 3 (HAdV-3) respiratory infections is well correlated with heterogeneous hypervariable regions (HVRs) of hexon / E. Haque [et al.] // *PLOS One*. — 2018. — Vol. 13, no. 3. — e0194516. — DOI: 10.1371/journal.pone.0194516.

58. Infection and immunoregulation of T lymphocytes by parainfluenza virus type 3 / S. Sieg [et al.] // The Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1994. — Vol. 91, no. 14. — P. 6293–6297. — DOI: 10.1073/pnas.91.14.6293.
59. *Monto A. S., Lim S. K.* The Tecumseh Study of Respiratory Illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection // The Journal of Infectious Diseases. — 1974. — Vol. 129, no. 3. — P. 271–276. — DOI: 10.1093/infdis/129.3.271.
60. *Гидрометцентр России.* Ежемесячные и ежесуточные средние многолетние значения температуры воздуха для Москвы [электронный ресурс]. — 2012. — Accessed: 2021-12-01. <https://meteoinfo.ru/clim-moscow-daily>.
61. Exhaled droplets due to talking and coughing / X. Xiaojian [et al.] // Journal of The Royal Society Interface. — 2009. — Vol. 6, no. 6. — S703–S714. — DOI: 10.1098/rsif.2009.0388.focus.
62. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases / J. Mossong [et al.] // PLOS Medicine. — 2008. — Vol. 5, no. 3. — e74. — DOI: 10.1371/journal.pmed.0050074.
63. *Федеральная служба государственной статистики.* Статистические сборники по итогам Всероссийской переписи населения 2010 года [электронный ресурс]. — 2015. — Accessed: 2019-01-15. [http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/moscow/ru/census\\_and\\_researching/census/national\\_census\\_2010/score\\_2010](http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/moscow/ru/census_and_researching/census/national_census_2010/score_2010).
64. *U.S. Census Bureau.* Current Population Survey, 2017 Annual Social and Economic Supplement. America’s Families and Living Arrangements: 2017 [электронный ресурс]. — 2017. — Accessed: 2021-12-01. <https://www.census.gov/data/tables/2017/demo/families/cps-2017.html>.
65. *Федеральная служба государственной статистики.* Демографический ежегодник России - 2017 [электронный ресурс]. — 2017. — Accessed: 2021-12-01. [https://www.gks.ru/bgd/regl/B17\\_16/Main.htm](https://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/Main.htm).
66. *Kondo I. O., Lewis L. T., Stella A.* On the U.S. Firm and Establishment Size Distributions // Finance and Economics Discussion Series 2018-075. — Washington: Board of Governors of the Federal Reserve System, 2018. — DOI: 10.17016/FEDS.2018.075.

67. *Albert R., Barabasi A.-L.* Statistical mechanics of complex networks // *Reviews of Modern Physics*. — 2002. — Vol. 74, no. 1. — P. 47–97. — DOI: 10.1103/RevModPhys.74.47.
68. *Chopde N. R., Nichat M.* Landmark based shortest path detection by using A\* and Haversine formula // *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering*. — 2013. — Vol. 1, no. 2. — P. 298–302.
69. *Правительство Москвы.* Портал открытых данных [электронный ресурс]. — 2013. — Accessed: 2021-12-01. <https://data.mos.ru/>.
70. *Braciale T. J., Sun J., Kim T. S.* Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection // *Nature Reviews Immunology*. — 2012. — Vol. 12, no. 4. — P. 295–305. — DOI: 10.1038/nri3166.
71. *Viral Loads and Duration of Viral Shedding in Adult Patients Hospitalized with Influenza / N. Lee [et al.] // The Journal of Infectious Diseases*. — 2009. — Vol. 200, no. 4. — P. 492–500. — DOI: 10.1086/600383.
72. *Influenza A Virus Shedding and Infectivity in Households / T. K. Tsang [et al.] // The Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 212, no. 9. — P. 1420–1428. — DOI: 10.1093/infdis/jiv225.
73. *Furst D. E.* Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go? // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 39, no. 1. — P. 18–29. — DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.05.002.
74. *The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study / M. E. Falagas [et al.] // The Lancet Microbe*. — 2021. — Vol. 2, no. 12. — e666–e675. — DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00219-6.
75. *Mixing patterns between age groups in social networks / S. Y. D. Valle [et al.] // Social Networks*. — 2009. — Vol. 29, no. 2007. — P. 539–554. — DOI: 10.1016/j.socnet.2007.04.005.
76. *An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles / G. Bagheria [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2021. — Vol. 118, no. 49. — e2110117118. — DOI: 10.1073/pnas.2110117118.

77. *Eccles R.* An Explanation for the Seasonality of Acute Upper Respiratory Tract Viral Infections // *Acta Oto-Laryngologica*. — 2008. — Vol. 122, no. 2. — P. 183–191. — DOI: 10.1080/00016480252814207.
78. Effect of meteorological variables on the incidence of respiratory tract infections / M. E. Falagas [et al.] // *Respiratory Medicine*. — 2008. — Vol. 102, no. 5. — P. 733–737. — DOI: 10.1016/j.rmed.2007.12.010.
79. *Романюха А. А., Санникова Т. Е., Дрынов И. Д.* Возникновение эпидемий острых респираторных заболеваний // *Вестник Российской академии наук*. — 2011. — т. 81, № 1. — с. 31–34. — DOI: 10.1134/S1019331611010114.
80. *Rutenbar R. A.* Simulated Annealing Algorithms: An Overview // *IEEE Circuits and Devices magazine*. — 1989. — Vol. 5, no. 1. — P. 19–26.
81. *McKay M. D., Beckman R. J., Conover W. J.* Comparison of Three Methods for Selecting Values of Input Variables in the Analysis of Output from a Computer Code // *Technometrics*. — 1979. — Vol. 21, no. 2. — P. 239–245. — DOI: 10.1080/00401706.1979.10489755.
82. Small-scale stable clusters of elevated tuberculosis incidence in Moscow, 2000–2015: Discovery and spatiotemporal analysis / A. A. Romanyukha [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 91. — P. 156–161. — DOI: 10.1016/j.ijid.2019.11.015.
83. *Prem K., Cook A. R., Jit M.* Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data // *PLOS Computational Biology*. — 2017. — Vol. 13, no. 9. — e1005697. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005697.
84. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases / J. Mossong [et al.] // *PLOS Medicine*. — 2008. — Vol. 5, no. 3. — e74. — DOI: 10.1371/journal.pmed.0050074.
85. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации / А. Ю. Попова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2016. — т. 15, № 1. — с. 48–55. — DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-1-48-55.