

О.В. БОГДАНОВ

Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, Київ, Україна;
Міжнародний Інститут прикладного системного аналізу (ІАІСА), Лаксенбург, Австрія,
e-mail: oleksbogdanov@gmail.com.

ВАРІАНТИ СТОХАСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ SIR ТА СТРАТЕГІЇ ПРОВЕДЕННЯ ВАКЦИНАЦІЇ¹

Анотація. Наведено декілька варіантів стохастичної моделі епідемії SIR з обмеженим лікуванням. Досліджено ефективність використання різних стратегій запровадження вакцинації та запропоновано метод пошуку оптимальної стратегії вакцинування для мінімізації функціонала ціни.

Ключові слова: стохастична модель, епідемія, оптимальна стратегія.

ВСТУП

Пандемія COVID-19 досі залишається всесвітньою проблемою, і хоча кількість захворювань зменшилась порівняно з піками минулого року, вона все ще велика через появу нових штамів та неповне вакцинування населення. Також існує загроза виникнення у майбутньому нових епідемій інших захворювань.

Тож залишається важливою задача прогнозування розвитку епідемій. Розв'язання цієї задачі дасть можливість передбачити майбутнє навантаження на медичні заклади, заздалегідь зробити запаси ліків, запровадити карантинні заходи, оцінити вплив часткового вакцинування населення на динаміку поширення інфекції та знайти оптимальну стратегію запровадження вакцинації.

Однією з найбільш використовуваних моделей епідемій є модель SIR [1]. У цій моделі населення поділяється на декілька груп залежно від стану здоров'я:

- схильні до захворювання, але не хворі;
- недужі, що можуть інфікувати схильних до захворювання;
- люди, що одужали та здобули імунітет до хвороби.

У цій роботі наведено варіанти стохастичних моделей SIR з обмеженим лікуванням [2]. Запропоновано декілька версій моделі залежно від типу епідемії та стратегії проведення вакцинації, а також розглянуто пошук оптимальної стратегії вакцинування для мінімізації функціонала ціни, що залежить від передбаченої кількості хворих та витрат на запровадження вакцинації.

СТОХАСТИЧНА МОДЕЛЬ SIR З ОБМЕЖЕНИМ ЛІКУВАННЯМ

Розглянемо стохастичну модель SIR з обмеженим лікуванням [2]. Нехай $S(t)$ — кількість схильних до захворювання людей у момент часу t , $I(t)$ — кількість інфікованих. Зазвичай третім компонентом моделі є R — кількість людей, що одужали. Однак у варіантах моделі, що наведені далі, здобутий після одужання імунітет вважається постійним та абсолютно ефективним, тому величина R не впливає на подальший розвиток епідемії і динаміка цієї величини окремо не досліджується.

Спочатку розглянемо перебіг епідемії у відносно незмінній кількості населення на невеликих проміжках часу, коли поява нових інфікованих людей у середовищі, що досліджується, є незначним чинником. У цьому випадку зміни величин $S(t)$ та $I(t)$ залежать лише від розвитку епідемії і їхня динаміка описується рівняннями

¹Робота виконана за часткової підтримки Національного фонду досліджень України, грант № 2020.02.0121 та спільного проєкту ІАІСА (Австрія) та НАН України.

$$dS(t) = \{-\beta S(t)I(t) - Y(S(t), I(t))\}dt - \varepsilon S(t)I(t)dW_1(t), \quad (1)$$

$$dI(t) = \left\{ \beta S(t)I(t) - \mu I(t) - \frac{rI(t)}{a + I(t)} \right\}dt + \varepsilon S(t)I(t)dW_2(t), \quad (2)$$

де β — швидкість поширення інфекції, що залежить від вірулентності інфекційного захворювання, кількості контактів серед населення, карантинних заходів тощо; Y — швидкість проведення вакцинації, що є керівним параметром задачі; ε — дифузія; μ — кількість летальних випадків через захворювання; r — максимально можлива кількість вилікуваних за певний період часу; a — кількість захворювань, за якої за певний період часу досягається половина максимальної кількості вилікуваних людей. З ростом кількості захворювань $I(t)$ медичні заклади перенавантажуються і відношення кількості вилікуваних до кількості захворювань зменшується.

Бачимо, що, окрім дифузії $\varepsilon S(t)I(t)dW_1(t)$, величина $S(t)$ монотонно спадає. Залежно від співвідношення між швидкістю поширення інфекції та швидкістю одужання або наявності летальних випадків кількість захворювань може на початку епідемії зростати, але лише через зменшення кількості інфікованих поступово спадати. Тому за не дуже великої дифузії така модель є досить добре прогнозованою: $S(t)$ монотонно зменшується до певного рівня, за якого епідемія поширюється повільніше за темпи лікування і кількість захворювань зменшується до нуля.

Варіант моделі без проведення вакцинації. У розглядуваному варіанті моделі немає доданка $Y(S(t), I(t))$. Тоді рівняння (1) перетворюється на

$$dS(t) = -\beta S(t)I(t)dt - \varepsilon S(t)I(t)dW_1(t).$$

За допомогою комп'ютерної симуляції можна оцінити кількість захворювань та летальних випадків залежно від заданих параметрів моделі. На рис. 1 зображено результати симуляції варіанта моделі без проведення вакцинації з такими параметрами: $\beta = 0.5$, $\varepsilon = 0.3$, $\mu = 0.005$, $r = 0.02$, $a = 0.01$, $S_0 = 0.9$, $I_0 = 0.05$.

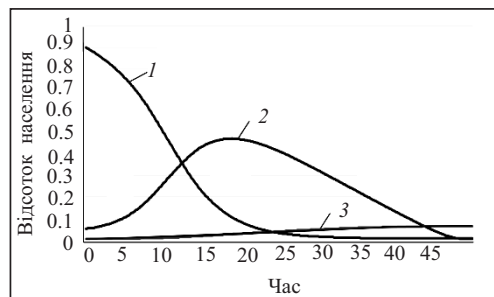


Рис. 1. Варіант моделі без проведення вакцинації: крива 1 — кількість схильних до захворювання, крива 2 — кількість хворих, крива 3 — кількість летальних випадків

Варіант моделі з проведенням вакцинації. Розглянемо вплив проведення вакцинації на зменшення кількості інфікованих людей. Вакцинація може проводитись як до початку епідемії, так і під час неї. Якщо вакцинацію населення було здійснено до початку епідемії, то в моделі початкова кількість людей, схильних до захворювання, буде меншою.

На рис. 2 зображено результати симуляції варіанта моделі з проведенням вакцинації до початку епідемії. Тут використані такі ж параметри, що і для варіанта моделі на рис. 1, окрім $S_0 = 0.8$.

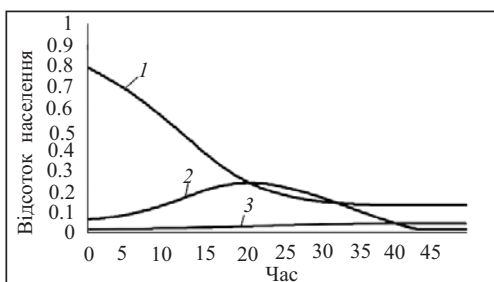


Рис. 2. Варіант моделі з проведенням вакцинації до початку епідемії: крива 1 — кількість схильних до захворювання, крива 2 — кількість хворих, крива 3 — кількість летальних випадків

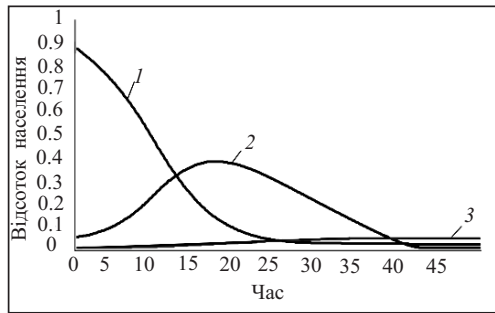


Рис. 3. Варіант моделі з проведенням вакцинації після початку епідемії: крива 1 — кількість схильних до захворювання, крива 2 — кількість хворих, крива 3 — кількість летальних випадків

Як можна бачити (див. рис. 2), попри невелике зниження значення S_0 , кількість хворих людей та летальних випадків набагато менша порівняно з варіантом моделі без проведення вакцинації.

Розглянемо модель з проведенням вакцинації після початку епідемії. Вважатимемо швидкість вакцинації сталою Y . Тоді рівняння (1) набуває вигляду

$$dS(t) = \{-\beta S(t)I(t) - Y\}dt - \varepsilon S(t)I(t)dW_1(t).$$

На рис. 3 зображено результати симуляції варіанта моделі з проведенням вакцинації після початку епідемії з набором параметрів, що використані для варіанта моделі на рис. 1, та швидкістю проведення вакцинації $Y = 0.005$.

Звичайно затримка вакцинування порівняно з застосуванням вакцинації до початку епідемії призводить до зниження її ефективності. У розглядуваному варіанті моделі впродовж усієї епідемії застосовувалося в два рази більше доз вакцини, ніж у варіанті моделі з вакцинуванням до початку епідемії, але середня кількість захворювань та летальних випадків була значно вищою.

Варіант моделі з більш динамічною популяцією. Можна розглядати популяцію тварин з коротким циклом життя або тривалу епідемію, за якої припущення про сталість населення стає неможливим.

Для моделювання динамічних змін популяції застосовується логістична функція [3]. Рівняння (1) та (2) набувають вигляду

$$dS(t) = \{\gamma S(t)(K - S(t)) - \beta S(t)I(t) - Y(S(t), I(t))\}dt - \varepsilon S(t)I(t)dW_1(t), \quad (3)$$

$$dI(t) = \left\{ \beta S(t)I(t) - \mu I(t) - \frac{rI(t)}{a + I(t)} \right\}dt + \varepsilon S(t)I(t)dW_2(t), \quad (4)$$

де γ — коефіцієнт швидкості росту популяції, K — місткість середовища. За малих порівняно з K значень $S(t)$ логістична функція $S(t)(K - S(t))$ зростає приблизно експоненційно. У випадку, коли $S(t)$ наближується до K , їхня різниця експоненційно спадає.

Це разом з випадковою дифузією вносить додаткову невизначеність у модель. У випадках, коли повне вакцинування неможливе, виникає потреба пошуку оптимальної стратегії проведення вакцинації, що залежить від поточного перебігу епідемії, тобто кількості схильних до захворювання людей та кількості інфікованих. Тому рівень вакцинації є функцією $Y(S(t), I(t))$.

З використанням (3) і (4) можна сформулювати векторне стохастичне рівняння у вигляді

$$dx(t) = b(x(t), Y(t))dt + \sigma(x(t))dW(t), \quad (5)$$

де

$$b_1(x(t), Y(x(t))) = \gamma x_1(t)(K - x_1(t)) - \beta x_1(t)x_2(t) - Y(x(t)),$$

$$b_2(x(t), Y(x(t))) = \beta x_1(t)x_2(t) - \mu x_2(t) - \frac{rx_2(t)}{a + x_2(t)},$$

$$\sigma_{11}(x(t)) = -\varepsilon x_1(t)x_2(t),$$

$$\sigma_{22}(x(t)) = \varepsilon x_1(t)x_2(t),$$

$$\sigma_{12} = \sigma_{21} = 0.$$

Епідемія продовжується, доки залишаються інфіковані або схильні до захворювання особи, з чого випливає обмеженість величин x_1 та x_2 знизу. Також кількість населення не може значно перевищувати місткість середовища, тому маємо обмеженість зверху. Отже, розглянемо процес x на множині

$$V = \{x \in \mathbb{R}^2 : 1 \leq x_i \leq 2K; i = 1, 2\}.$$

Маємо функціонал ціни [2]

$$\Psi_Y(x) = E_x \int_0^\tau f(x(t), Y(x(t))) dt = E_x \int_0^\tau \{m_1 x_1(t) + m_2 x_2(t) + rY^2(x(t))\} dt,$$

де m_1 та m_2 — деякі сталі параметри, τ — момент завершення епідемії або виходу процесу x із області V .

Задача полягає в пошуку функції керування $Y(x)$, що мінімізує функціонал ціни $\Psi_Y(x)$.

Характеристичний оператор процесу, визначеного в (5), має вигляд [4]

$$L = \sum_{i,j=1}^2 a_{ij}(x) \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^2 b_i(x, Y(x)) \frac{\partial}{\partial x_i},$$

де

$$a_{ij}(x) = \frac{1}{2} (\sigma(x) \sigma^T(x))_{ij},$$

$$\sigma(x) \sigma^T(x) = \begin{pmatrix} -\varepsilon x_1 x_2 & 0 \\ 0 & \varepsilon x_1 x_2 \end{pmatrix}^2 = \begin{pmatrix} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 & 0 \\ 0 & \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 \end{pmatrix}.$$

Тоді

$$L = \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} - 2 \frac{\partial^2}{\partial x_1 \partial x_2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} \right\} + \sum_{i=1}^2 b_i(x, Y(x)) \frac{\partial}{\partial x_i}.$$

Запишемо деякі властивості рівняння (5).

Властивість 1. Функції $a_{ij}(x)$ обмежені на V .

Властивість 2. Функції $a_{ij}(x)$ Ліпшицево неперервні на V . Дійсно,

$$\left| \frac{\partial a_{ii}}{\partial x_1} \right| = \varepsilon^2 x_1 x_2^2 \leq \varepsilon^2 8K^3,$$

$$\left| \frac{\partial a_{ii}}{\partial x_2} \right| = \varepsilon^2 x_1^2 x_2 \leq \varepsilon^2 8K^3,$$

$$\begin{aligned}
& |a_{ii}(x_1, x_2) - a_{ii}(x_1^*, x_2^*)| \leq \\
& \leq |a_{ii}(x_1, x_2) - a_{ii}(x_1^*, x_2)| + |a_{ii}(x_1^*, x_2) - a_{ii}(x_1^*, x_2^*)| \leq \\
& \leq |x_1 - x_1^*| \max_V \left| \frac{\partial a_{ii}}{\partial x_1} \right| + |x_2 - x_2^*| \max_V \left| \frac{\partial a_{ii}}{\partial x_2} \right| \leq \\
& \leq 8\varepsilon^2 K^3 (|x_1 - x_1^*| + |x_2 - x_2^*|) \leq 16\varepsilon^2 K^3 |x - x^*|.
\end{aligned}$$

Властивість 3. Для будь-яких $x, \lambda_i \in \mathbb{R}$ матимемо

$$\mu \sum_{i=1}^2 \lambda_i^2 \leq \sum_{i,j=1}^2 a_{ij}(x) \lambda_i \lambda_j \leq \frac{1}{\mu} \sum_{i=1}^2 \lambda_i^2, \quad \mu = \text{const} > 0.$$

Дійсно,

$$\sum_{i,j=1}^2 a_{ij}(x) \lambda_i \lambda_j = \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 (\lambda_1^2 + \lambda_2^2).$$

Для $\varepsilon \geq 1$ маємо

$$\frac{1}{16K^4 \varepsilon^2} (\lambda_1^2 + \lambda_2^2) \leq \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 (\lambda_1^2 + \lambda_2^2) \leq 16K^4 \varepsilon^2 (\lambda_1^2 + \lambda_2^2),$$

а для $\varepsilon \leq 1$

$$\frac{1}{16K^4} \varepsilon^2 (\lambda_1^2 + \lambda_2^2) \leq \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 (\lambda_1^2 + \lambda_2^2) \leq \frac{16K^4}{\varepsilon^2} (\lambda_1^2 + \lambda_2^2).$$

Нехай допустимі стратегії $Y(x)$ належать деякому відрізку $[0, c]$ (оскільки максимальна кількість доз вакцин обмежена). Позначимо $\mathfrak{R}$ клас таких допустимих стратегій. Тоді маємо таку властивість.

Властивість 4. Функції $b_i(x, Y)$ обмежені та неперервні на $V \times C$.

Для рівнянь з властивостями 1–4 у [5] запропонована така теорема.

Теорема 1. В області V існує єдиний розв'язок $u^*(x)$ рівняння

$$\sum_{i,j=1}^2 a_{ij}(x) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \max_{y \in [0, c]} \left\{ \sum_{i=1}^2 b_i(x, y) \frac{\partial u}{\partial x_i} - f(x, y) \right\} = 0 \quad (6)$$

з нульовими граничними умовами, де $f(x, y) = m_1 x_1 + m_2 x_2 + r y^2$.

Також існує оптимальна допустима стратегія $Y^*(x)$, тобто така, що

$$Y^*(x) \geq Y(x), Y \in \mathcal{Y}, x \in V,$$

і для неї існує $\Psi_{Y^*}(x) = u^*(x)$.

Будь-яка допустима стратегія $Y(x)$, що максимізує для всіх $x \in V$ вираз

$$\sum_{i=1}^2 b_i(x, Y(x)) \frac{\partial u^*}{\partial x_i} - f(x, Y(x)),$$

є оптимальною.

Розглянемо рівняння (6). Маємо

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial x_2^2} \right) + \max_{y \in [0, c]} \left\{ [\gamma x_1 (K - x_1) - \beta x_1 x_2 - y] \frac{\partial u}{\partial x_1} + \right. \\ & \left. + \left[\beta x_1 x_2 - \mu x_2 - \frac{r x_2}{a + x_2} \right] \frac{\partial u}{\partial x_2} - m_1 x_1 - m_2 x_2 - r y^2 \right\} = \\ & = \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial x_2^2} \right) + \max_{y \in [0, c]} \{g(x, y, u(x))\} = 0, \end{aligned} \quad (7)$$

$$\frac{\partial g}{\partial y} = -2ry - \frac{\partial u}{\partial x_1}, \quad \frac{\partial^2 g}{\partial y^2} = -2r < 0. \quad (8)$$

Із (8) випливає, що $\max_{y \in [0, c]} \{g(x, y, u(x))\}$ досягається для $y = -\frac{1}{2r} \frac{\partial u}{\partial x_1}$, якщо $\frac{\partial u}{\partial x_1} \in [-2cr, 0]$, для $y = 0$, якщо $\frac{\partial u}{\partial x_1} > 0$, та для $y = c$, якщо $\frac{\partial u}{\partial x_1} < -2cr$.

Отже, завдяки (7) та (8) рівняння (6) набуває вигляду

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \varepsilon^2 x_1^2 x_2^2 \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial x_2^2} \right) + [\gamma x_1 (K - x_1) - \beta x_1 x_2] \frac{\partial u}{\partial x_1} + \\ & + \left[\beta x_1 x_2 - \mu x_2 - \frac{r x_2}{a + x_2} \right] \frac{\partial u}{\partial x_2} - m_1 x_1 - m_2 x_2 + \\ & + \left(-c \frac{\partial u}{\partial x_1} - r c^2 \right) 1_{\left\{ \frac{\partial u}{\partial x_1} < -2cr \right\}} + \frac{1}{4r} \left(\frac{\partial u}{\partial x_1} \right)^2 1_{\left\{ \frac{\partial u}{\partial x_1} \in [-2cr, 0] \right\}} = 0. \end{aligned} \quad (9)$$

Підставимо в це рівняння наближення похідних через скінченні різниці

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial x_1} &= \frac{u(x_1, x_2) - u(x_1 - h, x_2)}{h}, \\ \frac{\partial u}{\partial x_2} &= \frac{u(x_1, x_2) - u(x_1, x_2 - h)}{h}, \\ \frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} &= \frac{u(x_1, x_2) - 2u(x_1 - h, x_2) + u(x_1 - 2h, x_2)}{h^2}, \\ \frac{\partial^2 u}{\partial x_2^2} &= \frac{u(x_1, x_2) - 2u(x_1, x_2 - h) + u(x_1, x_2 - 2h)}{h^2}. \end{aligned}$$

Бачимо, що таким чином рівняння (9) дає змогу обчислити значення $u(x_1, x_2)$ із попередніх значень u . Застосовуючи нульові граничні умови $u(S(0), I(t)) = u(S(t), I(0)) = 0$ (що є результатом теореми 1), можна оцінити для кожної пари $x_1 = S(t)$ та $x_2 = I(t)$ на площині $V \times V$ наближення оптимальної стратегії проведення вакцинації, починаючи з $u(S(0), I(t)) = u(S(t), I(0)) = 0$.

ВИСНОВКИ

У роботі розглянуто декілька варіантів стохастичної моделі SIR розвитку епідемій з обмеженим лікуванням. Для моделі зі сталою популяцією наведено результати симуляції моделі та вплив різних стратегій проведення вакцинації на середню кількість захворювань та летальних випадків. Для моделі за змінною популяцією було отримано рівняння та алгоритм пошуку оптимальної стратегії проведення вакцинації, що мінімізує функціонал ціни.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bogdanov O., Knopov P. Stochastic models in the problems of predicting the epidemiological situation. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2022. Vol. 58, N 1. P. 58–64.
2. Ishikawa M. Optimal vaccination strategy under saturated treatment using the stochastic SIR model. *Transactions of the Institute of Systems, Control and Information Engineers*. 2013. Vol. 26, N 11. P. 382–388.
3. Pearl R. The biology of population growth. 1925. A.A. Knopf, New York. 261 p.
4. Oksendal B. Stochastic differential equations: An introduction with applications, 6th edition. Berlin; Heidelberg: Springer, 2010. 379 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-14394-6>.
5. Flemming W.H. Some Markovian optimization problems. *Journal of Mathematics and Mechanics*. 1963. Vol. 12, N 1. P. 131–140.

O. Bogdanov

VARIANTS OF THE STOCHASTIC SIR MODELS AND VACCINATION STRATEGIES

Abstract. Several options of the stochastic SIR epidemics model with limited treatment are proposed. For these models, the effect of different vaccination strategies is demonstrated, and a method to obtain the optimal vaccination strategy minimizing the cost functional is proposed.

Keywords: stochastic model, epidemic, optimal strategy.

Надійшла до редакції 09.11.2022