



ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ВСПЫШКИ COVID-19 ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ КОМПАРТМЕНТ-МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.Ф. Обеснюк

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Россия,
456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

Осуществлена оценка необходимого объема и качества дескриптивно-статистического описания эпидемической вспышки коронавируса. На примере развития инфекционной вспышки COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) показано, что существующая система дескриптивных эпидемиологических понятий, построенная на использовании показателей летальности, смертности и базового репродуктивного числа, может оказаться недостаточной для полноценного описания эпидемии и прогнозирования ее последствий. Указанная провинция выбрана в качестве объекта анализа в период начала развития вспышки, в течение которого мероприятия эпидемиологических исследований и принудительного ограничения контактов в популяции еще не дали ожидаемого результата.

Выявлено, что более высокое качество статистического описания инфекционных процессов в популяции может быть достигнуто уже в рамках сравнительно простой известной компартмент-модели, отклонение реальных эпидемиологических наблюдений от которой допустимо интерпретировать как сугубо стохастическое. Для улучшения предсказательных возможностей необходимо отказаться от использования традиционного эпидемиологического подхода, в котором смешивается действие двух совершенно различных биологических причин в одном или двух комбинированных показателях. Следует отдельно описывать процесс распространения эпидемии и ретроспективную связь риска смерти от распределения факторов риска в инфицированной части популяции за период эпидемии.

Неудовлетворительное понимание механизма развития инфекции в популяции и отсутствие контроля за динамикой могут препятствовать усилиям по ее сдерживанию. Модель эпидемического процесса может быть использована для целей развития индивидуального медицинского страхования и прогнозирования загруженности инфекционных госпиталей и обсерваторов.

Ключевые слова: модель, SIR, SEIR, показатель, летальность, смертность, репродуктивное число, скрытые переменные, доверительный интервал.

Анализируется поиск правильного статистического описания инфекционных вспышек в интересах развития медицинского страхования [1], однако это было бы невозможно сделать без учета ряда конкретных деталей эпидемического процесса, которые мы рассмотрим на примере недавних событий.

Несмотря на ясные и недвусмысленные предупреждения [2, 3], масштабная эпидемия COVID-19 в Китае, вызванная коронавирусом 2019-nCoV (тип SARS-CoV-2), застала врасплох местные органы здравоохранения. Первые сообщения о заболевших и умерших в декабре 2019 г. не вызвали особой настороженности, так как все отмеченные случаи воспринимались в контексте сезонного роста показателей эндемических острых респираторных заболеваний. Только к середине января 2020 г. стало понятно, что более четырех десятков выявленных случаев тяжелой пневмонии неизвестной этиологии

не поддавались традиционному лечению, потому что больные незадолго до этого оказались носителями новой формы коронавируса.

Как полагают, вспышка новой коронавирусной инфекции началась в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) после обнаружения нескольких случаев острого респираторного синдрома, напоминающих по течению атипичную пневмонию (SARS) 2002–2003 гг. Однако в январе было установлено, что возбудитель – новый коронавирус, геном которого только примерно на 70 % был аналогичен SARS. Это позволило предположить наличие совершенно новых особенностей протекания эпидемии, и они не замедлили себя проявить.

Первые же исследования по схеме «случай – контроль» [4] позволили установить, что новый вирус отличается высокой степенью заразности и передается преимущественно воздушно-капельным путем.

© Обеснюк В.Ф., 2020

Обеснюк Валерий Фёдорович – кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник (e-mail: v-f-o@subi.su; тел.: 8 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

Начало заражения протекает со слабовыраженной симптоматикой и нечетко определенным инкубационным периодом от 2 до 20 дней. Наличие вируса в биологических жидкостях можно определить по результатам обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции реального времени (ПЦР-теста), проводимой, как правило, уже после проявления типичных симптомов заболевания. Стандартно пробы отбираются из носоглотки, однако тест не гарантирует безошибочной работы. В сообщении [5] указывалось, что при проверке характеристик теста на группе носителей SARS-CoV-2 ложноотрицательные результаты наблюдались в 28–37 % случаев. Меньшую долю ложноотрицательных случаев (< 7 %) продемонстрировал анализ проб бронхоальвеолярной жидкости. В бессимптомный период обнаружить носителей вируса обычно не удавалось, однако зарегистрировано четыре подтвержденных случая передачи COVID-19 на территории Германии в результате контакта в период деловых переговоров с представителем китайского бизнеса, не имевшим симптомов заболевания [6]. Сообщения китайских врачей также подтверждают возможность такого способа заражения [7].

Установлено, что риску инфицирования наиболее подвержены лица с ослабленным иммунитетом или хроническими заболеваниями, несмотря на то, что шансы заражения новым вирусом имеют все, независимо от возраста. Большинство лиц с клиническими признаками имело возраст от 28 до 89 лет. Дети и молодежь в возрасте до 20 лет среди лиц с доказанной инфекцией почти отсутствовали. По данным на 28 января Всемирная организация здравоохранения отмечала, что примерно 80 % инфицированных переносит COVID-19 в легкой форме; 14 % – в тяжелой (пневмония с двусторонним диффузным поражением альвеол, образованием гиалиновых мембран, отеком легких и лейкопенией); 5 % – в критической (отказ дыхательных путей, отказ органов, септический шок). В качестве доказанных факторов риска отмечены: возраст старше 65 лет (относительный риск $OR = 2,15$; 95%-ный ДИ: 1,11–4,14; $p = 0,023$); тяжесть протекания заболевания ($OR = 11,12$; 95%-ный ДИ: 4,63–26,68; $p < 0,001$); скачок уровня нейтрофилов в начале болезни; диффузные затемнения на рентгенограмме грудной клетки при поступлении ($OR = 3,30$; 95%-ный ДИ: 1,42–7,60; $p = 0,005$) [4]. Фактически тот же набор факторов риска смерти был подтвержден позже в когортном исследовании [8]. При этом высокая температура ($\geq 39^\circ\text{C}$) ассоциировалась с более высокой вероятностью развития острого респираторного синдрома ($OR = 1,77$; 95%-ный ДИ: 1,11–2,84) и более низкой вероятностью смерти ($OR = 0,41$; 95%-ный ДИ: 0,21–0,82). Как сообщил руководитель лечебных учреждений Чжан Динъюй агентству «Синьхуа» [9], в крови людей в городе Ухань, справившихся с заболеванием, были обнаружены антитела, которые подавляют развитие инфекции, предотвращают осложнения и даже способствуют

излечиванию тяжелых пациентов при переливании им плазмы переболевших. Другими противовирусными средствами, применяющимися в тяжелых случаях, являлись калетра (комбинация двух препаратов от ВИЧ-инфекции – лопинавира и ритонавира) и ремдесивир. Первый блокирует действие ферментов-протеаз, необходимых вирусам для заражения клеток, второй – блокирует работу геномного «корректора» ошибок вируса SARS-CoV-2. Для лечения часто применялся осельтамивир-124, а также антибактериальная терапия. Среди пациентов с острым респираторным синдромом применялось лечение метилпреднизолоном. Оно снижало риск летального исхода ($OR = 0,38$; 95%-ный ДИ: 0,20–0,72) [8]. Применение указанных методов лечения не гарантировало стопроцентного выздоровления. Однако, невзирая на возможные ошибки методики ПЦР-тестов [10], достоверность наблюдения эпидемической вспышки не подлежит сомнению. Зараженными оказались также более тысячи медицинских работников, а несколько десятков из них умерло.

В связи с появлением нового заболевания возникает естественная задача оценки и контроля масштаба эпидемии или возможных последствий от ее повторения на основе имеющейся информации о характере заражения и передачи инфекции. Понимание механизма развития может также оказаться полезным для прогнозирования с учетом мер социальной и фармацевтической профилактики.

Цель исследования состояла в попытке оценки необходимого объема и качества дескриптивно-статистического описания эпидемической вспышки коронавируса. Сложившаяся до настоящего времени методология, основанная на использовании системы из двух-трех статистических показателей, в этой области знания представляется весьма примитивной в силу прямого заимствования средств описания из неинфекционной эпидемиологии. Прежде всего это касается понятий смертности и летальности. Смысловой путаницы этих русскоязычных терминов в период вспышки инфекции не избежали даже профессиональные работники Санэпиднадзора. Оба показателя применяются в одной из двух дихотомических схем: либо «больные – умершие», либо «инфицированные – умершие». Казалось бы, ни один из показателей даже не претендует на сколько-нибудь всесторонний анализ эпидемического процесса в целом, однако об их ограниченных возможностях вспоминают лишь при возникновении очередной эпидемии, не говоря уже о полном отсутствии у эпидемиологов-инфекционистов специальных показателей, характеризующих вероятность наступления неблагоприятного события при сочетании определенных условий. Более того, практика наблюдения, как на примере эпидемической вспышки в провинции Хубэй, так и на примере разворачивающейся пандемии в других странах, демонстрирует, что смертность и летальность вовсе не являются константными характеристиками определенного инфекционного заболевания,

а сами представляют собой изменчивый процесс, подверженный влиянию многих факторов.

Для достижения поставленной цели ставилась задача изучения иной технологии оценки развития эпидемического процесса на базе компартмент-моделирования, которая включала бы наглядность традиционного эпидемиологического постфактум-описания наряду с какими-либо причинно-следственными и предсказательными возможностями. За основу были приняты модели SIR (susceptible – infected – removed) [11] и SEIR (susceptible – exposed – infected – removed) [12], которые известны уже почти сто лет, однако их применение в практике работы эпидемиологов либо до сих пор стоит под вопросом, либо заканчивается отдельными спорадическими попытками¹. В основном это направление исследований сегодня характеризуется скорее как «математическая эпидемиология» [13], что большинством практикующих эпидемиологов воспринимается как оксюморон. Между тем эпидемическая вспышка коронавируса в провинции Хубэй представляется уникальной в плане практической проверки эпидемиологических моделей в силу беспрецедентных мер китайских властей и народа по ограничению распространения инфекции как в эпицентре заражения – городе Ухань, так и во всем Китае. Это обстоятельство существенно локализовало вспышку и позволило оперировать понятием «компартмент». Непосредственно с компартмент-моделированием оказался связан и общественный мониторинг эпидемии [14, 15].

Материалы и методы. Статистический прогноз динамики возможен только на основе обобщения известных аналогов, наблюдений самой эпидемической вспышки и оценки ее количественных показателей. Прежде всего, это касается понятий смертности и летальности. Эпидемиологический словарь Дж. Ласта² определяет первый показатель как «... долю представителей группы, умерших за определенный период ...» (cumulative death rate). Второй – как отношение прироста числа «... случаев определенного заболевания, закончившихся летальным исходом за определенный период ... к числу диагностированных случаев болезни [за тот же период]» (case fatality rate). Из определений ясно, что в первом случае мы имеем дело с вероятностным когортным показателем для узко-специфических подгрупп населения (субкогорт); во втором – с отношением (ratio!) двух скоростей, то есть популяционным показателем, не связанным с вероятностной природой заболевания. Показатели характеризуют не только свойства вирусной активности, но и качество лечения, что затрудняет собственно прогнозирование динамики, когда методы лечения но-

вого заболевания еще не разработаны. Более того, и смертность, и летальность сами являются процессами. Это очевидным образом подтвердилось на примере китайского коронавируса. Отсюда ясно, что на их основе надежное предсказание последствий эпидемической вспышки невозможно.

Специфичность и ограниченность описания через названные показатели была осознана давно. Однако наблюдения демонстрируют, что переход к более детализированным схемам с числом состояний более двух, например, на базе известной нелинейной вероятностной модели SIR [11] – тоже не лишен недостатков, так как в рамках этой концепции зачастую получаются завышенные ожидания ущерба населению. Причина кроется в нечеткой определенности компартмента «восприимчивых» (susceptible) к инфекции на стадии первоначально почти экспоненциального роста числа инфицированных. Если последнее заметно превышает единичные случаи, то динамика должна неплохо описываться основным нелинейным дифференциальным уравнением модели SIR (1):

$$\frac{dI}{dt} = \alpha \cdot S \cdot I - \eta \cdot I, \quad (1)$$

где S, I – численности восприимчивых и инфицированных; t – календарное время; α, η – вероятностные параметры процесса.

Нетрудно видеть, что в начале эпидемической вспышки, когда $S(t) \approx N$, где N – потенциальная численность всех участников эпидемического процесса, уравнение (1) действительно приводит к экспоненциальному росту для I по закону $I(t) \sim \exp[(\alpha \cdot N - \eta)t]$ вместе с типичным периодом удвоения эффекта (doubling time) $DT \approx \ln(2)/(\alpha \cdot N - \eta)$, который можно было бы наблюдать эмпирически. Существование указанной фазы роста аналогично гипотезе об увеличении численности инфицированных по закону геометрической прогрессии. Однако определить одновременно и независимо скрытые параметры α и N прямо из наблюдений единственной экспоненты начального этапа эпидемии невозможно, как и предсказать заранее величину N , поскольку последняя связана не столько со свойствами вирусной инфекции, сколько с социальными и нефармацевтическими мерами по созданию барьеров для распространения инфекции. По этой причине для оценки начальной фазы применяется раздельное наблюдение за скоростью появления новых случаев инфицирования и новых случаев выбытия вследствие смерти или выздоровления участников эпидемического процесса. Отношение таких скоростей $R_0 = \alpha \cdot S/\eta \approx \alpha \cdot N/\eta$

¹ Способ анализа и прогноза эпидемической ситуации, вызываемой социально значимыми воздушно-капельными инфекциями: пат. RU-2572227-С2 Рос. Федерация / Н.А. Контаров, Ю.Б. Гришунина, С.А. Гришунина, Г.В. Архарова. № G01N33/50; заявл. 31.03.14; опублик. 27.12.15. Бюл. № 36. – 7 с.

² Эпидемиологический словарь. – 4-е изд. / под ред. Дж. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. – М.: ОИЗ, 2009. – 316 с.

в рамках этого подхода является почти постоянной величиной. Она носит название базового репродуктивного числа инфекции. Согласно справке, его можно рассматривать как ожидаемое число случаев заражения, непосредственно вызванных одним носителем инфекции в популяции, где все индивиды обладают восприимчивостью (при условии отсутствия какого-либо преднамеренного вмешательства в передачу болезни), в период экспоненциальной фазы роста [16]. По определению R_0 не может быть изменен с помощью кампаний вакцинации, не является биологической константой для патогена, на него влияют различные факторы среды, а величина показателя может зависеть от используемой математической модели [16].

Пара оценок R_0 или DT уже позволяет делать некоторые прогнозы, однако обзор практики подобного моделирования [17] показывает, что предсказываемые итоги вспышки коронавируса в провинции Хубэй должны были быть существенно более разрушительными, чем на самом деле [14, 15]. Действительно, модель SIR при значениях $R_0 \approx 3-5$ приводит к ожиданию всего лишь $\approx \exp(-R_0) < 2\%$ не затронутых инфекцией в эпицентре заражения, а для блокады эпидемической вспышки потребовалось бы предотвращение заражения для $(1 - 1/R_0) > 75\%$ населения. При численности населения города Ухань 12 млн человек предел роста эпидемии должен был бы наблюдаться на уровне нескольких миллионов инфицированных, в то время как реально по всему Китаю к середине марта 2020 г. их количество не превосходило 200 тысяч человек. Важно отметить, что имеющаяся статистика наблюдений [14, 15] позволяет распространить компартмент-модель SIR не только на начальную фазу роста эпидемии, но и на ее середину, когда численность восприимчивых уже существенно отличается от N . Однако оказалось, что отклонение реальных наблюдений от предсказаний модели со статистической точки зрения не удается интерпретировать как случайное. Это обстоятельство прямо указывает на неадекватность трехкамерной модели SIR наряду с системой из показателей летальности и смертности.

В основу метода исследования, примененного в данной статье, была положена модифицированная версия другой известной модели – SEIR [12]. Она не только позволила интегрировать понятия смертности, летальности и аналога базового репродуктивного числа, но и обеспечила статистически значимое согласие наблюдений с результатами моделирования. Наблюдаемые на практике отклонения [14, 15] динамики численности инфицированных и выбывших от строго экспоненциальных законов позволили также получить разумные оценки общего числа участников инфекционного процесса. По нашему мнению, статистическое расхождение между известными эпидемиологическими моделями и реальностью прежде всего связано с неучтенной повышенной заразностью COVID-19 и с неопределенностью толкования понятия инкубационного периода. Имеющийся факт [6], источником которого является стра-

на с достаточно высоким уровнем состояния медицинской помощи и диагностики, свидетельствует о том, что носители вируса способны заражать других людей в бессимптомный период. Одновременно в этой же группе велика доля лиц, бессимптомно преодолевающих заболевание (persistent) и не попадающих в официальную статистику. Модифицированный нами вариант марковской структурной схемы модели приведен на рис. 1.

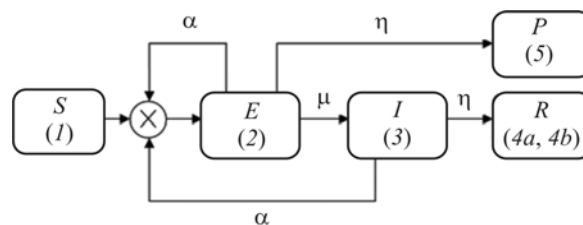


Рис. 1. Марковская схема состояний участников эпидемического процесса: 1 – восприимчивые; 2 – экспонированные; 3 – подтвержденная инфекция; 4a – выздоровевшие; 4b – умершие; 5 – устойчивые

Главное ее отличие от исходной SEIR-модели заключалось в том, что модифицированная модель допускала возможность заражения как от лиц с доказанной инфекцией, так и от бессимптомных носителей. Естественной смертностью от прочих причин и миграцией пренебрегали в силу кратковременности эпидемической вспышки и жестких ограничений на передвижение в пределах провинции (один очаг заражения – один эпидемический процесс). Пренебрегали также вероятностью повторного заражения в период вспышки. Из схемы ясно, что для полноценного описания динамики необходимо не менее пяти показателей (три параметра интенсивности переходов из состояния + два начальных условия для состояний «E» и «S»). Однако следует отметить, что статистика состояний «S», «E» и «P», к сожалению, практически недоступна при современных возможностях мониторинга эпидпроцесса. Не следует, однако, рассматривать данное моделирование как способ предсказания, поскольку в модели SEIR отсутствует априорный и прямой учет структуры социальных связей между индивидуумами, а вместе с ней и общее количество участников эпидемического процесса. Эта величина также оценивалась по эмпирическим данным как фактический параметр модели.

Чтобы получить количественное описание численно решалась система из трех основных дифференциальных уравнений (2)–(4):

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha \cdot (S + E) \cdot I, \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \alpha \cdot (S + E) \cdot I - \mu \cdot E - \eta \cdot E, \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \mu \cdot E - \eta \cdot I, \quad (4)$$

которая дополнялась еще тремя уравнениями, позволяющими по рассчитанным непрерывным скоростям процессов найти кумулятивные значения для вновь инфицированных $C(t)$, устойчивых $P(t)$ и выбывших $R(t)$. По двум наблюдаемым на практике дискретно-значным кумулятивным процессам C_k и R_k производилась подгонка модели в соответствии с пятипараметрическим функционалом (5)

$$\Omega(\alpha, \mu, \eta, S_0, E_0) = \sum_{k=1}^{k_{\max}-1} \left[\frac{(\ln(C_k) - \ln(C(t_k)))^2}{\sigma_C^2} + \frac{(\ln(R_k) - \ln(R(t_k)))^2}{\sigma_R^2} \right], \quad (5)$$

где σ_C и σ_R – параметры логнормального рассеяния наблюдений; C_k и R_k – эмпирически определенные по их стохастическим отклонениям от временного тренда в полул로그арифмических координатах.

Минимизация функционала (5) позволяет найти параметры интенсивности переходов α, μ, η вместе с начальными условиями S_0, E_0 . Параметр η отвечал за интенсивность выбытия индивидуумов из компартментов «E» и «I». Он принят одинаковым в обоих случаях, поскольку не было оснований допускать обратное. То же относится и к параметру α , являющемуся вкладом в интенсивность каждого нового инфицирования от отдельных представителей либо компартмента «E», либо компартмента «I». Начальные условия для мгновенных значений переменных I, R, P, C заимствованы из эмпирических наблюдений по состоянию на 15 января 2020 г.

Применение функционала (5) можно приближенно интерпретировать как байесовский метод оценки параметров модели в рамках предположения о логнормальном распределении кумулятивных величин C_k и R_k при условии выбора равномерного приора в наиболее значимой для практики части пространства логарифмических значений параметров. Операции логарифмирования применялись в силу необходимости работы с принципиально неотрицательными величинами, а также в целях аппроксимации. Такая интерпретация позволяет не только найти наилучшие значения параметров модели, но и оценить доверительные интервалы, несмотря на очевидную неполноту описания наблюдений. Она также позволяет оценить качество достигнутой аппроксимации по регистрации неизбежного минимального отклонения функционала Ω от идеального нулевого значения за счет независимых случайных флуктуаций реального дискретно-значного процесса (аналог теста «хи-квадрат») при посуточном наблюдении.

Результаты и их обсуждение. Оказалось, что в рамках предложенной схемы удастся удовлетворительно описать имеющиеся данные по кумулятивной динамике инфицированных и выбывших, даже не привлекая дополнительной информации о влиянии выявленных факторов риска и возрастной структуры провинции Хубэй [14, 15].

В основу анализа были положены данные за 45 суток развития вспышки – с 15 января по 28 февраля. Результаты сопоставления модели и данных представлены на рис. 2, а полный прогноз эпидемической вспышки для провинции Хубэй дан на рис. 3, где показана динамика текущих численностей экспонированных и инфицированных на дату наблюдения.

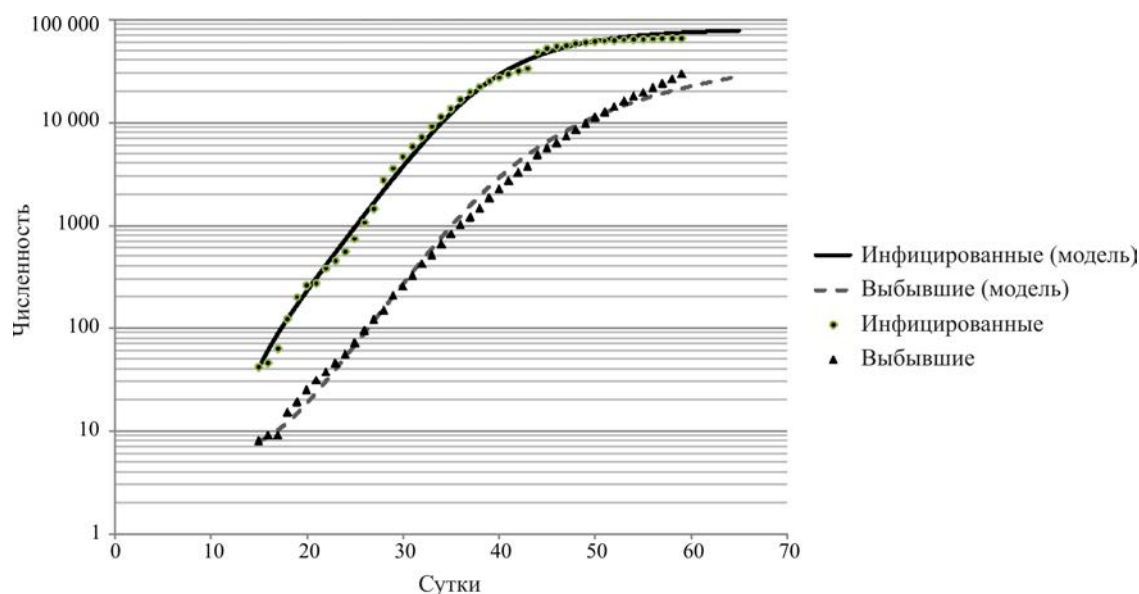


Рис. 2. Сопоставление кумулятивной динамики инфицированных и выбывших в результате смерти или выздоровления с расчетами по модели SEIR. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

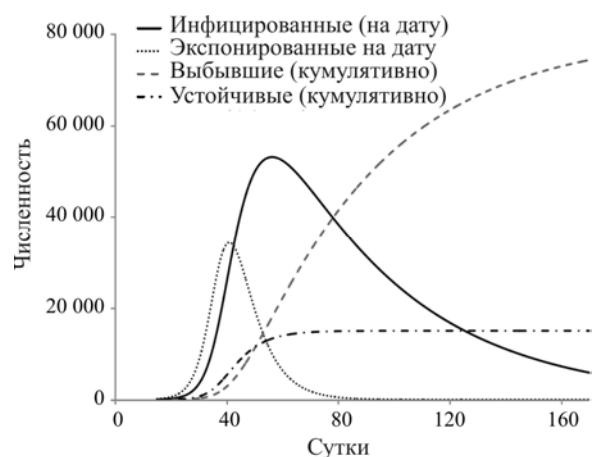


Рис. 3. Результат моделирования динамики заселенности различных компартментов. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

По прогнозу при условии беспрецедентного сохранения мер по изоляции населения провинции текущее количество инфицированных достигает своего пика в 53 тысячи человек 26 февраля 2020 г., однако эта величина должна довольно медленно снижаться практически в течение всей первой половины года. Общее количество инфицированных в провинции Хубэй за год не превысит 100 тысяч человек. Интересно отметить, что полученная оценка не противоречит экспертному мнению известного российско-американского полевого эпидемиолога — доктора медицинских наук М.О. Фаворова, который на основе личного опыта предсказал радикальные действия китайских эпидемиологов и ожидаемый масштаб последствий в интервью радиостанции «Эхо Москвы» 3 февраля 2020 г.: «Мы с коллегами ... профессорами советских времен, провели скайп-конференцию и пришли к выводу, что [будет] 100 тысяч immunized, очень грубо ... кто болел легко, кто болел тяжело ...» [18].

В результате расчетов получена оценка общего количества участников еще не закончившегося инфекционного процесса в провинции Хубэй $N = 95$ тысяч человек (95%-ный ДИ: 64,4–140,3), а также параметры интенсивности процессов — $\alpha = 3,2$ в сутки на миллион носителей вируса (95%-ный ДИ: 2,21–4,65); $\eta = 0,021$ в сутки (95%-ный ДИ: 0,019–0,022); $\mu = 0,113$ в сутки (95%-ный ДИ: 0,041–0,316). Заметим, что обратная по отношению к μ величина может трактоваться как характерное время перехода между состояниями «E–I», которое будет частью инкубационного периода, то есть 8,9 суток (95%-ный ДИ: 3,2–24). Центральные значения в нашем случае близки к медианным оценкам.

Достигнутое экстремальное значение функционала оценки (5) составило 88,03 единицы, что не выходило за пределы 95%-ной доверительной области при имевшихся 83 степенях свободы функционала (5) и $\chi^2_{кр} = 105,3$. Для сравнения: это существенно лучше результата применения конкурирующей

трехпараметрической SIR-модели с минимальным значением функционала оценки $\Omega_{\min} \approx 161,81$. Очевидно, параметры η и μ характеризуют как само заболевание, так и физиологические свойства инфицированной популяции; напротив, параметр α несет в себе не только информацию о заразности вируса SARS-Cov-2, но и отражает присущую интенсивность социальных связей в китайской провинции. Знание может оказаться полезным для прогнозов в будущем, когда благодаря переходу эпидемии в стадию пандемии станет возможен возврат заболевания повторно на территорию Китая. Важно также отметить, что скрытая численность экспонированных на момент начала периода систематического наблюдения (15 января) по оценкам составила 165 человек (95%-ный ДИ: 87–312), то есть больше, чем официально подтвержденное суммарное количество инфицированных на эту дату. По постепенно открывающимся источникам в китайской прессе эта оценка начинает подтверждаться, хотя и не входит (уже не будет входить) в официальную статистику. Нет сомнения в том, что в других очагах инфекции — в городах Бергамо (Италия), Тэгу (Южная Корея), Кум (Иран) — резкая вспышка инфекционного процесса была обусловлена таким же обстоятельством.

Представляется важным также указать на ряд неожиданных особенностей компартмент-моделей, о существовании которых было трудно предположить, исходя из вида структурной схемы на рис. 1. Многие эпидемиологи, пристально следящие за поведением показателя летальности в различных странах в разные периоды эпидемических вспышек, отмечали, что летальность для одного и того же вируса заметно различается в разных регионах, а с течением времени ведет себя крайне немонотонно. Летальность как отношение двух кумулятивно определенных скоростей процесса за период имеет статистически значимый спад в начале эпидемии и статистически значимый рост к ее окончанию. Обычные объяснения, которые приводятся в этом случае, связывают первоначальный спад с адаптацией вируса к вирусоносителям прямо в процессе эпидемии, а последующий рост — с задержкой процессов гибели и выздоровления по отношению к процессам инфицирования. Последнее должно приводить к совпадению показателей летальности и смертности после окончания эпидемии, если кумулятивные показатели одинаково выражать в процентной форме [18]. Как оказалось в нашем случае, гипотеза об адаптации / дезадаптации здесь является излишней, потому что система уравнений (2)–(4) по существу описывает переходной процесс переключения популяции из одного почти стационарного состояния в другое. Немонотонная динамика определенной комбинации переменных состояния системы в этом случае может являться внутренне присущим ее свойством. Степень выраженности немонотонности зависит от соотношения начальных переменных, причем определенную роль в этом может сыграть наличие единич-

ных суперраспространителей (superspreaders) на старте эпидемии. Судя по модельным расчетам и их согласию с эмпирическими данными, это касается не только показателя летальности, но и эффективно-го репродуктивного числа (рис. 4, 5).

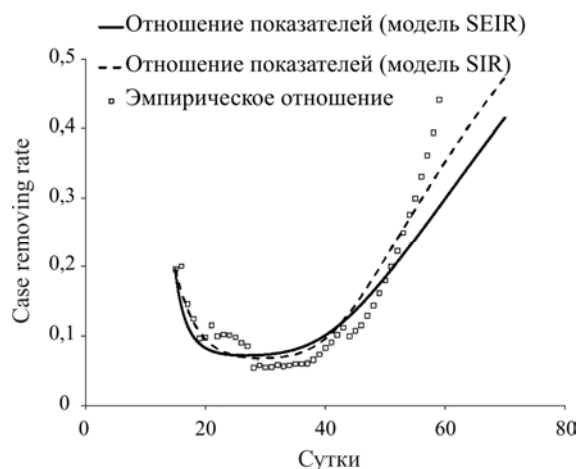


Рис. 4. Сопоставление модельной и эмпирической динамики кумулятивного показателя выбытия, введенного по аналогии с показателем летальности с учетом обеих причин выхода из эпидемического процесса. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

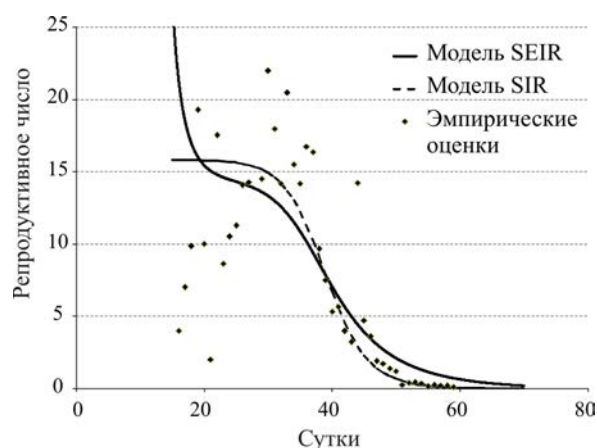


Рис. 5. Оценка эффективного репродуктивного числа в процессе эпидемии в рамках трех подходов. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

Тренд показателя выбытия является ближайшим аналогом тренда кумулятивной летальности, но, в отличие от последнего, имеет в числителе не только число умерших, но и число выздоровевших. По аналогии с показателем case fatality rate/ratio его можно было бы назвать case removing ratio (CRR). Очевидно, он отражает не качество лечения больных, а динамику конкуренции потоков событий инфекционного процесса. Если известен показатель смертности, зависящий в существенной степени от усилий и квалификации врачей, то перейти от CRR к летальности можно простым умножением. Известно, например, что смертность от коронавируса в провинции Хубэй в начале эпидемии колебалась около 30–50 %, тогда из рис. 4 следует, что номинальный показатель летальности в конце января 2020 г. достигал 2–3 %, что хорошо соответствует зарегистрированной статистике.

Выводы. Таким образом, показано, что в условиях быстро развивающегося инфекционно-эпидемического процесса традиционное его статистическое описание с помощью показателей летальности и смертности не соответствует целям дескриптивной эпидемиологии, поскольку не позволяет оценить или спрогнозировать ожидаемые последствия и принять меры реагирования, адекватные обстановке. Привлечение дополнительного понятия базового репродуктивного числа эпидемии также не спасает ситуацию. При этом наблюдаемые значения R_0 могут существенно расходиться с теоретически предполагаемыми. Основная динамика эпидемического процесса в рамках одного инфекционного очага может и должна описываться хотя бы в рамках простейших компартмент-моделей, не сводимых к 1–2 показателям. Описание перехода из стадии эпидемии в стадию пандемии потребует существенного усложнения дескриптивного языка за счет учета возрастной, социальной и географической стратификации населения стран, что неизбежно приведет в будущем к конвергенции средств традиционной и математической эпидемиологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

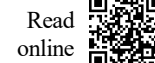
1. В Казахстане начали страховать от коронавируса [Электронный ресурс] // Forbes. – URL: https://forbes.kz/finances/insurance/v_kazahstane_nachali_strahovat_ot_koronavirusa (дата обращения: 25.02.2020).
2. Unterrichtung durch die Bundesregierung «Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Pandemie durch Virus Modi-SARS». – Berlin: Deutscher Bundestag, 2012. – 88 p.
3. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence / V.D. Menachery, B.L. Yount, K. Debbink // Nature medicine. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1508–1514. DOI: 10.1038/nm.3985
4. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Электронный ресурс] / G. Wei-jie, Z. Ni, Y. Hu, W.-H. Liang, C.-Q. Ou, J.-X. He [et al.] // Preprint MedRxiv. – 2020. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1.article-metrics> (дата обращения: 25.02.2020).
5. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu, W. Tan // JAMA. – 2020. – Vol. 11, № 323 (18). – P. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
6. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. Wallrauch, T. Zimmer, V. Thiel, C. Janke // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – P. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468

7. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei, F. Tian, D.-Y. Jin, L. Chen, M. Wang // JAMA. – 2020. – Vol. 21, № 323 (14). – P. 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
8. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, L. Zhang [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 13. – P. E1–E10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Информационное агентство «Синьхуа» [Электронный ресурс]. – URL: <http://russian.news.cn/> (дата обращения: 25.02.2020).
10. Sharfstein J.M., Becker S.J., Mello M.M. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus // JAMA. – 2020. – № 9. – P. E1–E2. DOI: 10.1001/jama.2020.3864
11. Kermack W.O., McKendrick A.G. Contribution to Mathematical Theory of epidemics-1927 // Bull. Math. Biol. – 1991. – Vol. 53, № 1–2. – P. 33–55. DOI: 10.1007/BF02464423
12. Lekone P.E., Finkenstädt B.F. Statistical Inference in a Stochastic Epidemic SEIR Model with Control Intervention: Ebola as a Case Study // Biometrics. – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 1170–1177. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00609.x
13. Brauer F., Castillo-Chavez C., Feng Zh. Mathematical models in epidemiology. – NY: Springer, 2019. – 619 p.
14. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 25.02.2020).
15. Tracking the epidemic [Электронный ресурс] // China CDC Weekly. – URL: <http://weekly.chinacdc.cn/news/TrackingtheEpidemic.htm> (дата обращения: 29.02.2020).
16. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K.S.M. Leung [et al.] // The new England journal of medicine. – 2020. – № 26. – P. 1–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
17. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions / J.M. Read, J.R.E. Bridgen, D.A.T. Cummings, A. Ho, C.P. Jewell // MedRxiv. – 2020. – № 28. – P. 1–11. DOI: 10.1101/2020.01.23.20018549
18. Изнанка. Эпидемиолог [Электронный ресурс] // Радио «Эхо Москвы». – URL: <https://echo.msk.ru/programs/iznanka/2581122-echo/> (дата обращения: 29.02.2020).

Обеснюк В.Ф. Динамика локальной эпидемической вспышки COVID-19 через призму компартмент-моделирования // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 83–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09

UDC 57.032; 614.446.3

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09.eng



DYNAMICS OF LOCAL EPIDEMIC COVID-19 OUTBREAK THROUGH THE PRISM OF COMPARTMENT MODELING

V.F. Obesnyuk

The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency, 19 Ozerskoe drive, Ozersk, 456780, Russian Federation

Our research goal was to tentatively assess necessary volumes and quality of statistic description necessary for describing coronavirus epidemic outbreak. We took COVID-19 epidemics development in Hubei (China) as an example and showed that an existing system of descriptive epidemiologic concepts based on lethality, mortality and the basic reproduction number can turn out to be insufficient for full-fledged description of an epidemic and prediction of its outcomes. The said province was chosen as an object for analysis at a period when the outbreak was just starting; during that period activities aimed at epidemiologic investigations and coercive limitations of contacts between people didn't yet yield expected results.

Data and methods. We revealed that more qualitative statistic description given for infectious processes in a population could be gained with a relatively simple and well-known compartment-model; deviations of actual epidemiologic observations from its parameters can be interpreted as being purely stochastic ones.

© Obesnyuk V.F., 2020

Valerii F. Obesnyuk – Candidate of Physical-Mathematical Sciences, Associate Professor, Senior researcher (e-mail: v-f-o@subi.su; tel.: +7 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

Results. To improve prediction abilities, it is necessary to abandon a conventional epidemiologic approach as it is based on a mixture of effects produced by two completely different biological factors in one or two combined parameters. It is advisable to separately describe a process of epidemic spread and a retrospect relation between risks of death and risk factors spread among an infected part of a population over a period of epidemic.

Unsatisfactory insight into a mechanism of infection development in a population and absence of control over its dynamics can impede efforts aimed at suppressing it. A model of an epidemic process can be applied when individual medical insurance schemes are developed and utilized capacities of infectious hospitals and observators are predicted.

Key words: model, SIR, SEIR, parameter, lethality, mortality, reproduction number, hidden variables, confidence interval.

References

1. V Kazakhstane nachali strakhovat' ot koronavirusa [Medical insurance against coronavirus is now being provided in Kazakhstan]. *Forbes*. Available at: https://forbes.kz/finances/insurance/v_kazakhstane_nachali_strahovat_ot_koronavirusa (25.02.2020) (in Russian).
2. Unterrichtung durch die Bundesregierung «Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Pandemie durch Virus Modi-SARS». Berlin, Deutscher Bundestag Publ., 2012, 88 p.
3. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature medicine*, 2015, vol. 21, no. 12, pp. 1508–1514. DOI: 10.1038/nm.3985
4. Wei-jie G., Ni Z., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. [et al.]. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Preprint Med Rxiv*, 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1.article-metrics> (25.02.2020).
5. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, vol. 11, no. 323 (18), pp. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
6. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, pp. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
7. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.-Y., Chen L., Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 21, no. 323 (14), pp. 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
8. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L. [et al.]. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 13, pp. E1–E10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Informationsnoe agentstvo «Sin'khua» [Xinhua News Agency]. Available at: <http://russian.news.cn/> (25.02.2020) (in Russian).
10. Sharfstein J.M., Becker S.J., Mello M.M. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA*, 2020, no. 9, pp. E1–E2. DOI: 10.1001/jama.2020.3864
11. Kermack W.O., McKendrick A.G. Contribution to Mathematical Theory of epidemics-1927. *Bull Math Biol*, 1991, vol. 53, no. 1–2, pp. 33–55. DOI: 10.1007/BF02464423
12. Lekone P.E., Finkenstädt B.F. Statistical Inference in a Stochastic Epidemic SEIR Model with Control Intervention: Ebola as a Case Study. *Biometrics*, 2006, vol. 62, no. 4, pp. 1170–1177. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00609.x
13. Brauer F., Castillo-Chavez C., Feng Zh. Mathematical models in epidemiology. New-York, Springer Publ., 2019, 619 p.
14. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (25.02.2020).
15. Tracking the epidemic. *China CDC Weekly*. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/news/TrackingtheEpidemic.htm> (29.02.2020).
16. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M. [et al.]. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 2020, no. 26, pp. 1–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
17. Read J.M., Bridgen J.R.E., Cummings D.A.T., Ho A., Jewell C.P. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *Med Rxiv*, 2020, no. 28, pp. 1–11. DOI: 10.1101/2020.01.23.20018549
18. Iznanka. Epidemiolog [Inside. Epidemiologist]. *Radio «Ekho Moskvy»*. Available at: <https://echo.msk.ru/programs/iznanka/2581122-echo/> (29.02.2020) (in Russian).

Obesnyuk V.F. Dynamics of local epidemic covid-19 outbreak through the prism of compartment modeling. Health Risk Analysis, 2020, no. 2, pp. 83–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09.eng

Получена: 04.05.2020

Принята: 04.06.2020

Опубликована: 30.06.2020