

Математическая модель эпидемии коронавируса во Франции

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Отдел математического и компьютерного моделирования сложных систем
Les Cordeliers, Париж, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

резюме

Мы приспособляем модель эпидемии типа SEIR к данным эпидемии нового коронавируса во Франции в 2020 году. Если контакты уменьшаются до нуля с определенной даты, близкой к началу эпидемии, окончательный размер эпидемии близок из этого, полученного умножением совокупного числа случаев на эту дату на воспроизводимость \mathcal{R}_0 эпидемии. По нашим оценкам, $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$ во Франции.

Модель

Рисунок 1^a показывает совокупное число обнаруженных случаев коронавируса во Франции в период с 25 февраля по 15 марта 2020 года. Между этими двумя датами совокупное число изменилось с 13 до 5427. Мы наблюдаем рост, который выглядит экспоненциальным. Рисунок 1^b показывает, как линия регрессии корректируется в логарифмических координатах. Мы находим, что кривая увеличивается как $e^{\lambda t}$ с темпом роста $\lambda \simeq 0,31$ за день (справа красный). Время удвоения $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ дней. Если, с другой стороны, мы ограничимся последними 9 днями, которые особенно хорошо выровнены в логарифмическом масштабе, мы получим $\lambda \simeq 0,225$ в день и удвоение времени 3,1 дни (синий справа). Поскольку данные в начале эпидемии искажаются значительной долей новых случаев, которые импортируются, вероятно, это вторая оценка, которая является более надежной; это тот, который мы будем использовать ниже.

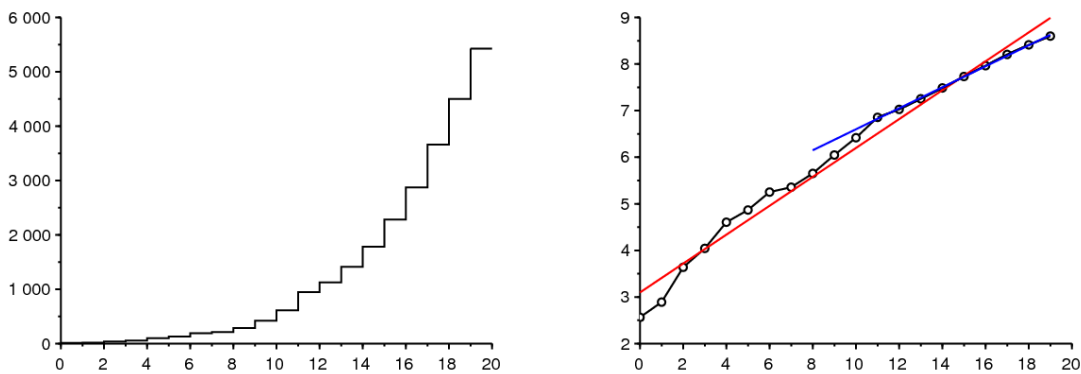


Рисунок 1. а) Совокупное количество случаев, выявленных во Франции в период с 25 февраля по 15 марта 2020 года, согласно данным Santé publique France. б) натуральный логарифм совокупного числа случаев и линий линейной регрессии.

Давайте предложим математическую модель для этой эпидемии. Давайте разделим французское население на четыре части в соответствии с классической моделью SEIR (см., Например, [2, с. 61]): вероятность заражения (S), заражен, но не заразен (E), заразный без защиты (I) и вряд ли передаст инфекцию (то есть заразную, но ограниченную, вылеченную или умершую, R). Очевидно, что мы можем усовершенствовать эту модель до бесконечности, чтобы сделать ее более реалистичной (см., Например, среди многих других ссылок [3,7]), но мы постарались максимально ограничить число неизвестных параметров; мы также стремимся получить результат более теоретический, чем практический.

примечание N общая численность населения, a эффективная скорость контакта, b скорость, с которой зараженные люди становятся заразными и c скорость, с которой изолируются инфекционные люди:

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

с $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$, Чтобы сделать ссылку с данными, мы можем думать, что $R(t)$ соответствует совокупному числу известных на данный момент случаев t ,

В начале эпидемии число случаев остается очень небольшим по сравнению с общей численностью населения, поэтому $S(t) \simeq N$, что приводит к линеаризации

$$\frac{dE}{dt} \simeq a I - b E, \quad \frac{dI}{dt} \simeq b E - c I.$$

Таким образом, эпидемия имеет тенденцию к экспоненциальному росту $e^{\lambda t}$ где λ наибольшее собственное значение матрицы

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Характеристический полином

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + b(c-a) = 0. \quad (6)$$

поэтому

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4b(c-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

Средняя продолжительность в купе E , который стоит $1/b$ который мы ассимилируем с инкубационным периодом, будет порядка 4 дней [4]. Поэтому возьмем $b = 0,25$ в день. Средняя продолжительность в купе I перед изоляцией, которая стоит $1/c$, оценить сложнее, потому что это зависит не только от биологических характеристик вируса, но и от скорости, с которой случаи изолируются, что варьируется от страны к стране. Предположим, прошло около 1 дня с момента возникновения эпидемии во Франции, когда жители уже хорошо осведомлены о существовании пандемии; пациенты не долго изолированы. таким образом $c = 1$ в день. Из формулы (7) выводим, что

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (8)$$

что позволило бы рассчитать эффективную скорость контакта численно a от наблюдаемой скорости роста λ ,

Представьте себе, что меры общественного здравоохранения могут разделить эффективную частоту контактов на число k который больше 1. Сколько должно стоить хотя бы k остановить эпидемию? Это значение k , традиционно отмечается \mathcal{R}_0 вслед за Лоткой и назвал им «воспроизводимость» [8, с. 102], получается просто заметив, что когда a заменяется $a' = a/\mathcal{R}_0$, новый темп роста эпидемии λ' должен быть равен нулю, что в соответствии с уравнением (6) приводит к $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ и к

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \simeq 2,33$$

если мы используем числовое значение ($\lambda \simeq 0,225$ в день), предложенный эпидемической кривой на рисунке 1. Виды неопределенности параметров b и c , это может быть только приблизительное значение.

Более технически (см., Например, [9]) можно было бы заметить, что \mathcal{R}_0 был также спектральный радиус матрицы

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

Вернемся к модели SEIR (1) - (4). Давайте вспомним, как определить окончательный размер эпидемии при полном отсутствии вмешательства; это простая адаптация метода, используемого для модели SIR (см., например, [6, с. 76]). Уравнение (1) показывает, что

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

так, интегрируя $t = 0$ в $t = +\infty$:

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

В начале эпидемии никого не было в купе R поэтому $R(0) = 0$, Уравнение (4) показывает, что

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

где $R(\infty)$ обозначает предел, когда $t \rightarrow +\infty$ функции $R(t)$, который увеличивается и увеличивается на N . Кроме того, у нас всегда $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$, когда $t \rightarrow +\infty$ эпидемия в конечном итоге останавливается так, что $E(t)$ и $I(t)$ поэтому стремятся к 0. На пределе, следовательно, только люди, которые избежали эпидемии и те, кто был инфицирован, но которые прошли в отсек R :

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

Объединяя (9), (10) и (11), мы видим, что

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

В начале эпидемии среди населения было всего несколько инфицированных, поэтому $S(0) \simeq N$, Уравнение для окончательного размера эпидемии можно записать в виде

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

которая имеет ту же форму, что и для модели SIR [6]. $c\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$ мы находим в цифровом виде $R(\infty)/N \simeq 87\%$,

Второй этап с резким вмешательством

Представьте себе, что на определенную дату τ , принимаются радикальные меры, чтобы новая эффективная скорость контакта была снижена до 0, пока $R(\tau)$ кумулятивные случаи. Например, по состоянию на 15 марта было зарегистрировано 5427 совокупных случаев, когда вступили в силу меры, касающиеся школ и общественных мест [5]. Можем ли мы тогда предсказать, каким будет новый конечный размер эпидемии?

К концу экспоненциальной фазы, где $t \leq \tau$ и где общее число случаев все еще представляет крошечную часть общей численности населения, мы имеем

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

где (u, v) является собственным вектором, связанным с наибольшим собственным значением матрицы (5). Таким образом, $-bu + av = \lambda u$, с помощью уравнения (8) находим, что

$$u = \frac{av}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

в качестве $dR/dt \simeq \lambda R$ для $t < \tau$ когда t не слишком близко к 0, мы имеем

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

но $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$ поэтому

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} \right) R(\tau).$$

Контакты должны быть сведены к нулю, мы имеем для $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \tag{12}$$

$$\frac{dE}{dt} = -bE \tag{13}$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - cI \tag{14}$$

$$\frac{dR}{dt} = cI. \tag{15}$$

Без необходимости решать эту систему, ясно, что окончательный размер эпидемии будет $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$, поскольку есть $E(\tau) + I(\tau)$ инфицированные лица, которых еще нет в купе R в то время τ , таким образом

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c} \right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

Таким образом, если контакты уменьшаются до нуля с определенной даты, близкой к началу эпидемии (достаточно близко, чтобы линейное приближение оставалось действительным, но не слишком близко, чтобы линеаризованная система успела сойтись по направлению к собственному вектору, связанному с первым собственным значением), то окончательный размер эпидемии близок к тому, который получен путем умножения совокупного числа случаев на эту дату на воспроизводимость \mathcal{R}_0 эпидемии. Аналогичный результат легко получить аналогичным образом для модели SIR. Но степень общности этого наблюдения еще предстоит определить.

Отметим попутно аналогию с понятием «потенциал роста» населения в демографии [10, с. 176]. Это соотношение между конечной стационарной популяцией и населением в определенный момент, если рождаемость внезапно делится в этот момент на воспроизводимость \mathcal{R}_0 , так что население остается с асимптотической скоростью нулевого роста. Как и в наших расчетах, именно в предположении, что начальная популяция является «стабильной» в смысле Лотки (то есть заданной первым собственным вектором), Кейфитц получил относительно простую формулу для потенциала увеличения, формула, которая также включает в себя \mathcal{R}_0 хотя и более сложным способом, чем для нашей модели SEIR [10, с. 179].

Отметим также, что оценка $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ из данных $R(\tau)$ только одна из них аналогична проблеме, возникшей в начале эпидемии ВИЧ, для оценки числа ВИЧ-инфицированных людей из числа зарегистрированных случаев СПИДа.

с $R(\tau) = 5427$ и $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, это дает $R(\infty) \simeq 12\,600$. Опять же, выделите неопределенность вокруг параметров b и c , что отражается на стоимости $R(\infty)$,

Рисунок 2^a иллюстрирует эту двухфазную модель. Мы взяли $N = 65 \times 10^6$, $S(0) = N - 1$, $E(0) = 1$, $I(0) = 0$ и $R(0) = 0$. Параметр a дается формулой (8) с $\lambda = 0,225$ в день Мы взяли $\tau = 40,1$ дни так $R(\tau) \simeq 5415$ очень близко к данным 5427 от 15 марта. Продолжая моделирование немного дольше, чем на рисунке, мы находим численно, что $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$,

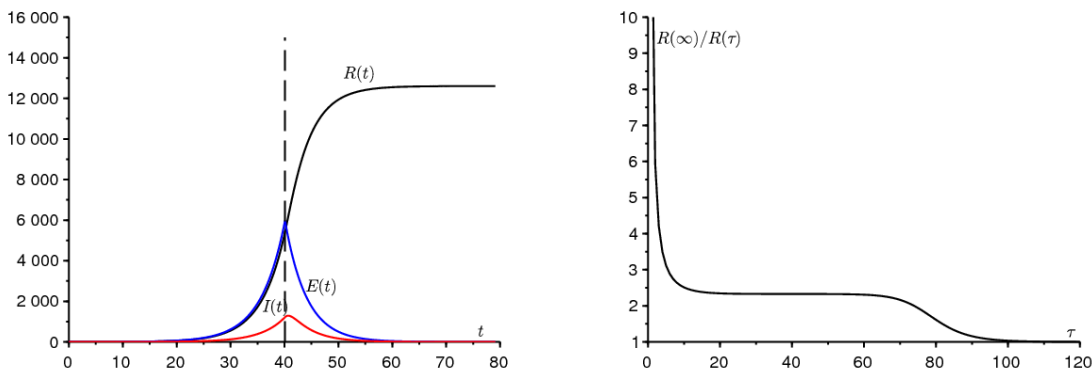


Рисунок 2. а) Пример моделирования двухфазной модели. б) отчет $R(\infty)/R(\tau)$ в зависимости от τ ,

Рисунок 2^b показывает, как отчет $R(\infty)/R(\tau)$ варьируется в зависимости от времени τ где скорость контакта снижается до нуля. Мы можем четко наблюдать плато, где это соотношение близко к \mathcal{R}_0 , когда $\tau \rightarrow 0$ у нас есть $R(\tau) \rightarrow 0$ и $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$ так отчет $R(\infty)/R(\tau)$ стремится к бесконечности. Отчет становится ближе к \mathcal{R}_0 когда τ имеет порядок, обратный разности между двумя собственными значениями матрицы (5). Когда наоборот $\tau \rightarrow \infty$ тогда вмешательство приходит слишком поздно; эпидемия уже прошла и $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$. Ожидается, что ширина полки где $R(\infty)/R(\tau)$ близко к \mathcal{R}_0 растет как постоянная, умноженная на $\log(N)$ когда $N \rightarrow +\infty$ Так как это, например, поведение времени до пика эпидемии в модели SIR с постоянными коэффициентами.

На самом деле эффективная скорость контакта, конечно, не будет полностью нулевой для $t > \tau$. Значение, полученное за $R(\infty)$ тем не менее можно рассматривать как нижнюю границу реального значения, так как определено, что окончательный размер эпидемии будет больше с ненулевыми контактами, чем с нулевыми контактами для $t > \tau$. По этому вопросу следует напомнить, что эпидемические модели типа SIR или SEIR с переменной частотой контактов не являются «монотонными», в том смысле, что снижение частоты контактов может иногда приводить к большему конечному размеру эпидемии. [1].

Если мы хотим знать, когда наступит пик прихода новых случаев, что может быть важно для проблем с перегрузкой в больницах, мы должны решить систему (12) - (15). Мы находим $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ и

$$\begin{aligned} I(t) &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds \\ &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b E(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c-b}. \end{aligned}$$

С числовыми значениями рисунка 2^a у нас есть $E(\tau) \simeq 5970$, $I(\tau) \simeq 1218$ и производная от $I(t)$ отменяется через 0,6 дня после того, как скорость контакта была уменьшена до 0. Для ненулевой скорости контакта задержка, очевидно, будет больше.

В заключение мы исследовали наиболее благоприятный сценарий, когда скорость контакта снижается до нуля с определенной даты. Мы нашли простую приближительную формулу для окончательного размера эпидемии, основанную на количестве случаев, выявленных во время сокращения. Тем не менее, остается утверждать и демонстрировать этот результат более строго, без сомнения, путем увеличения общей численности населения $N \rightarrow +\infty$,

спасибо

Мы благодарим Хисаши Инабу и Али Муссауи за их комментарии к рукописи.

ссылки

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull. Math. Biol.* 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020) A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal of Medicine*, doi : 10.1056/NEJMoa2002032
5. Heckelesweiler C., Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. *Le Monde*, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) *Les Théories mathématiques des populations*. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y., Zhao S., Gao D. Z., et coll. (2020) A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int. J. Infect. Dis.* 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012) Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.