

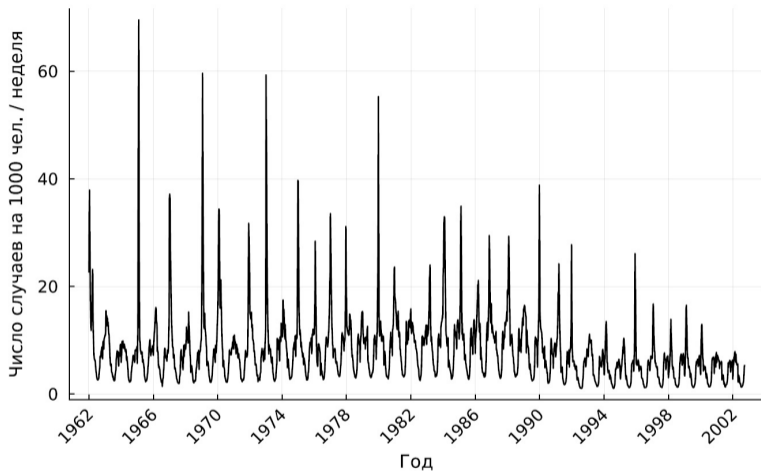
Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН

Агентная модель динамики вирусных инфекций

Влад Андрей Иванович
(по материалам кандидатской диссертации)

3 марта 2023, Москва

Введение



Временной ряд заболеваемости ОРВИ в Москве за период 1962–2002 гг.
(больничные листы)

Преимущества и ограничения агентных моделей

Преимущества:

- позволяют исследовать эмерджентные явления (неоднородность, нелинейность, индивидуальная память);
- дают естественное описание системы (случайность событий, сложный набор состояний и характер поведения индивидов);
- обладают большой гибкостью (добавление новых агентов, правил, изменение свойств).

Ограничения:

- являются трудоемкими и вычислительно интенсивными.

Цель и задачи

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

Задачи:

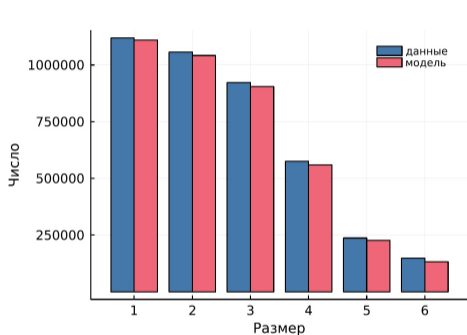
1. Разработка алгоритма создания виртуальной популяции и построения сети контактов в ней.
2. Разработка модели передачи инфекции, учитывающей совокупность взаимодействующих вирусов и различных факторов, влияющих на их распространение.
3. Разработка алгоритма идентификации параметров.

Объекты агентной модели

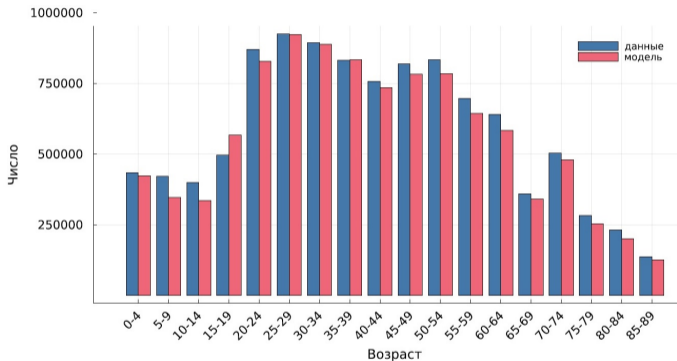
- агенты (люди);
- вирусы (FluA, FluB, RV, RSV, AdV, PIV, CoV);
- домохозяйства;
- образовательные учреждения (детские сады, школы, высшие учебные заведения);
- рабочие коллективы;
- среда (дата, шаг = 1 день, температура воздуха).

Виртуальная популяция: агенты и домохозяйства

4 млн домохозяйств, 10 млн агентов.



Распределения размеров домохозяйств



Распределение возрастов

Данные из Всероссийской переписи населения 2010 г. для Москвы.

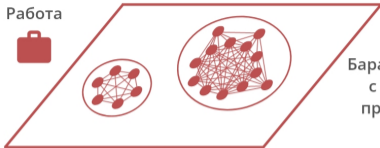
Фактор, влияющий на передачу респираторных вирусных инфекций

Не каждое попадание вируса в организм приводит к развитию болезни.

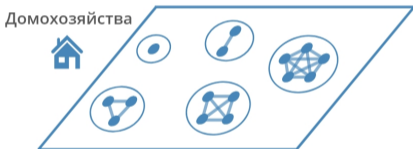
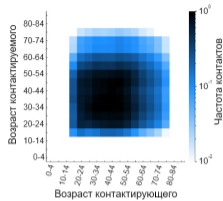
Ключевым элементом, влияющим на передачу респираторных вирусных инфекций является контакт между людьми, определяемый как физический контакт или разговор длительностью более 3 мин. лицом к лицу на расстоянии не более 2 м.



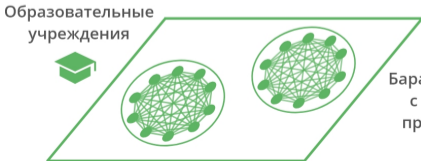
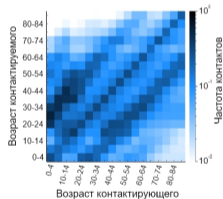
Виртуальная популяция: создание коллективов и сети контактов в них



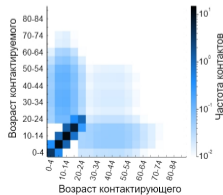
Графы
Барабаши-Альберт
с параметром
присоединения
 $m = 5$



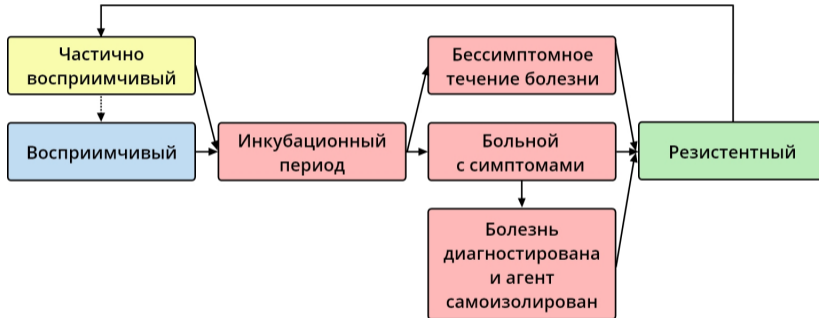
Полные
графы



Графы
Барабаши-Альберт
с параметром
присоединения
 $m = 10$



Блок-схема переходов между состояниями агента



Риск инфицирования

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

- $p_i(t)$ – риск инфицирования агента i на шаге t ;
- $p_{j \rightarrow i}^{vc}(t)$ – риск инфицирования агента i вирусом v от агента j в коллективе c на шаге t ;
- \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

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

- $f^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$ – риск инфицирования агента i от агента j при заданном количестве дней $t - t_j$, прошедших с момента последнего инфицирования t_j агента j ;
- $g_1^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$ – риск инфицирования агента i вирусом v при заданном его общем уровне иммуноглобулинов;
- $g_2^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$ – риск инфицирования 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 ;
- $h : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$ – риск инфицирования агента i от агента j при заданной продолжительности контакта между ними на шаге t ;
- $k^v : \mathbb{N} \rightarrow [0, 1]$ – риск инфицирования вирусом v при заданной среднесуточной температуре воздуха на шаге t .

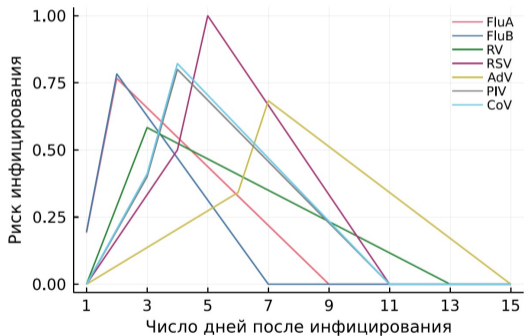
Риск инфицирования, зависящий от скорости выделения вирусных частиц агентом

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

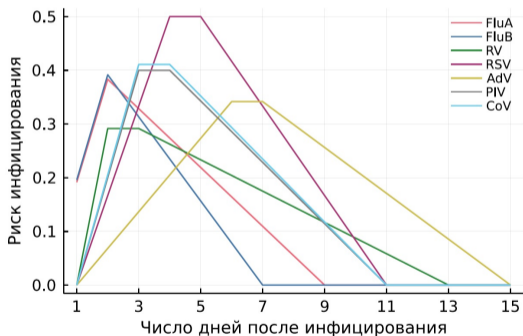
- $d_{1j} \in \mathbb{N}$ и $d_{2j} \in \mathbb{N}$ – продолжительности инкубационного периода заболевания и периода болезни у агента j ;
- l_{\max} и $l_{jv} \in (0, \infty)$ – максимальная и средняя скорость выделения вирусных частиц при инфицировании вирусом v для возрастной группы, в которую входит агент j ;
- $X_j(t)$ – состояние здоровья агента j на шаге t ;
- I_a^v и I_s^v – инфицированные вирусом v без и с наличием симптомов.

Риск инфицирования, зависящий от скорости выделения вирусных частиц агентом

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



При наличии симптомов (младенцы)

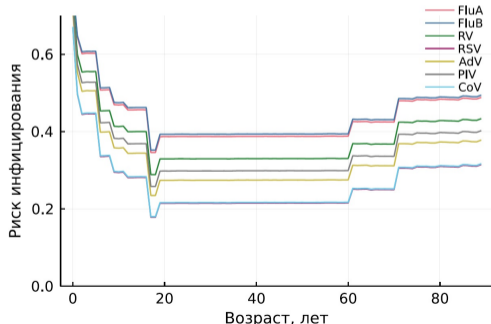
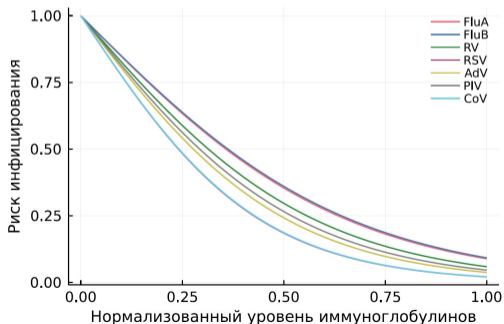


При отсутствии симптомов (младенцы)

Риск инфицирования, зависящий от неспецифического иммунитета

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

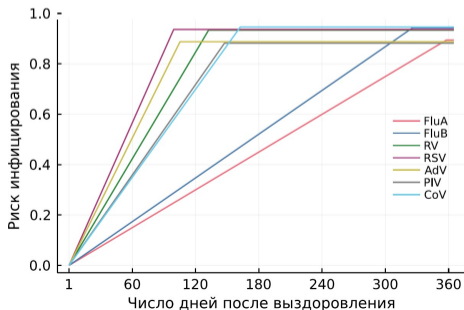
- $s_{\min} \in (0, \infty)$, $s_{\max} \in (0, \infty)$, $s_i \in (0, \infty)$ – минимальный, максимальный, общий уровень иммуноглобулинов у агента i ;
- $\beta_v \in (0, \infty)$ – настраиваемый параметр для вируса v .



Риск инфицирования, зависящий от специфического иммунитета

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

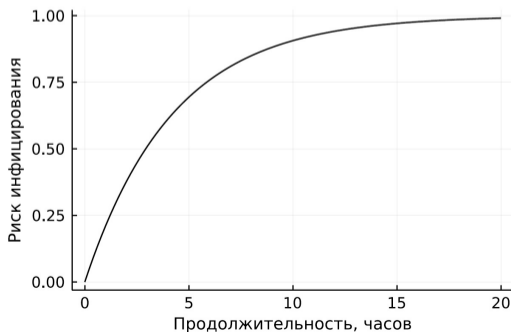
- $r_i^v \in \mathbb{N}$ – продолжительность специфического иммунитета у агента i ;
- $\alpha_v \in [0, 1]$ – уровень восприимчивости к вирусу v , поддерживаемый клетками памяти на некотором большом промежутке времени.



Риск инфицирования, зависящий от продолжительности контакта

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

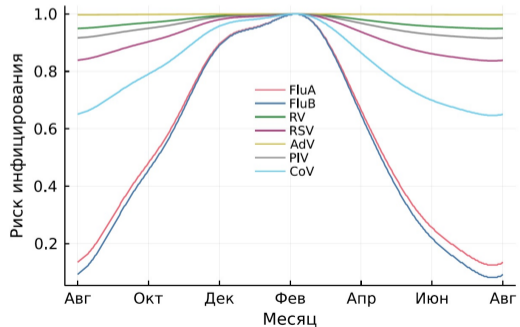
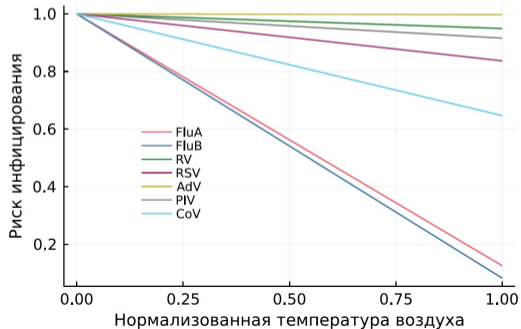
- $u_{ijc}^t \in (0, 24)$ – продолжительность контакта (в часах) между агентами i и j в группе коллектива c на шаге t ;
- $\delta \in (0, 1; 1)$ – настраиваемый параметр.



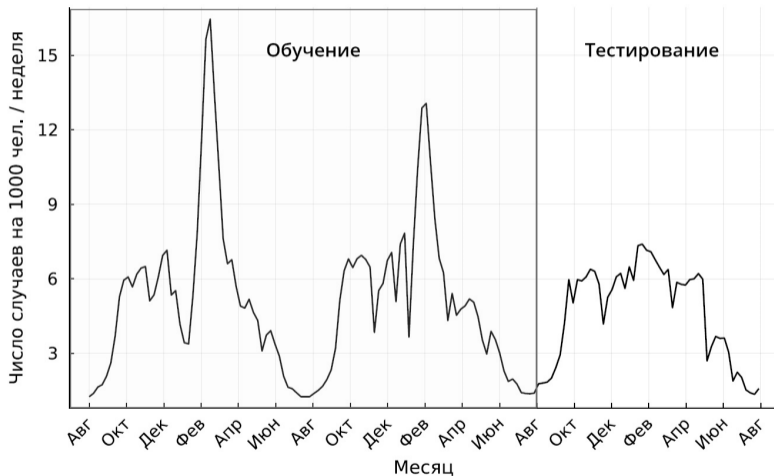
Зависимость риска инфицирования от температуры воздуха

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

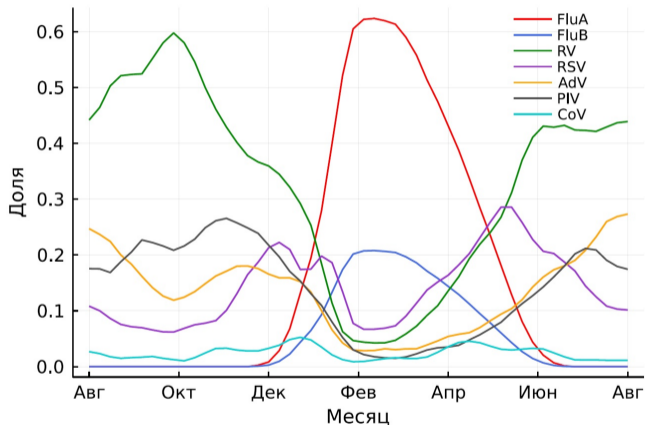
- $\tau_{\min} \in \mathbb{R}$, $\tau_{\max} \in \mathbb{R}$, $\tau_t \in \mathbb{R}$ – минимальная, максимальная и среднесуточная температура воздуха на шаге t ;
- $\gamma_v \in [0, 1]$ – настраиваемый параметр для вируса v .



Данные по еженедельной заболеваемости ОРВИ в Москве за 1999–2001 гг. (больничные листы)



Структура динамики ОРВИ различной этиологии в течение года по данным по России за 2014–2016 гг.



Л. С. Карпова и др. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах, 2018.

Оптимизация модели

Минимизация функционала:

$$nMAE = \frac{\sum_i \sum_a \sum_v |y_{ia v}^d - y_{ia v}^m|}{\sum_i \sum_a \sum_v y_{ia v}^d},$$

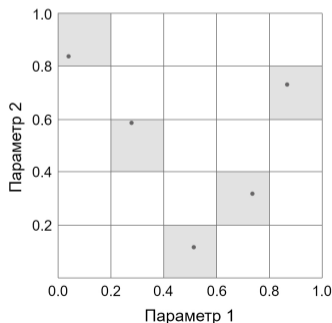
где $y_{ia v}^d$, $y_{ia v}^m$ – числа выявленных случаев заболевания вирусом v на неделе i в возрастной группе a , полученные из данных и из результатов моделирования соответственно.

В модели имеется 144 параметра, для 33 из которых проводится процедура идентификации.

Алгоритм идентификации параметров

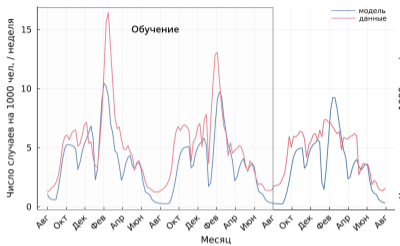
$$x_0 \rightarrow ABM(LHS(x_0)) \rightarrow x_1 \rightarrow ABM(LHS(x_1)) \rightarrow x_2 \rightarrow \dots$$

- $x_0 \in X$ – начальный набор значений параметров;
- $LHS : X \rightarrow X$ – выборка латинского гиперкуба;
- $ABM(LHS(x_i))$ – серия численных экспериментов с агентной моделью, в результате которой получаем набор параметров $x_{i+1} \in LHS(x_i)$, такой, что $nMAE_{i+1} < nMAE_i$.

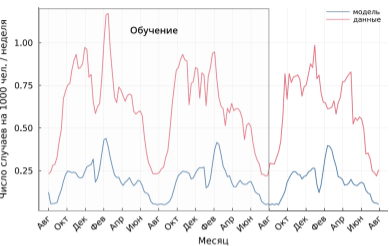


Латинский гиперкуб (LHS)

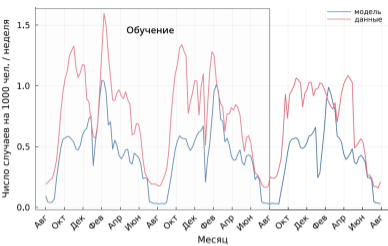
Результаты моделирования заболеваемости ОРВИ в Москве



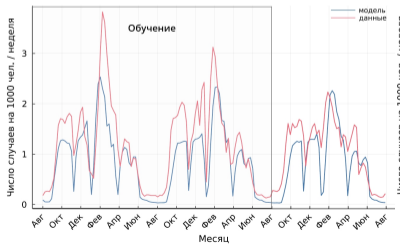
От 0 до 89 лет



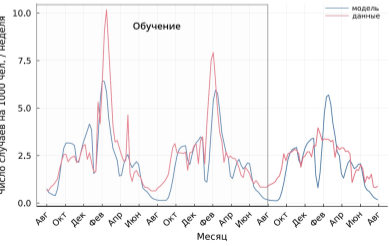
От 0 до 2 лет



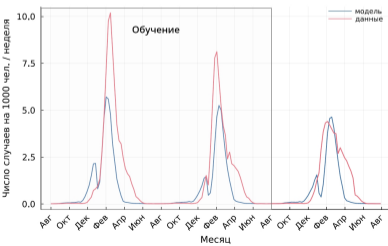
От 3 до 6 лет



От 7 до 14 лет

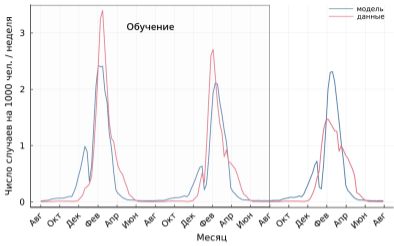


От 15 лет

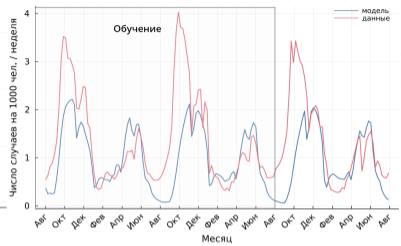


Грипп А

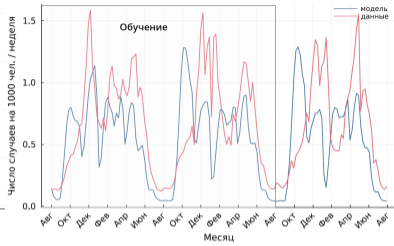
Результаты моделирования заболеваемости ОРВИ в Москве



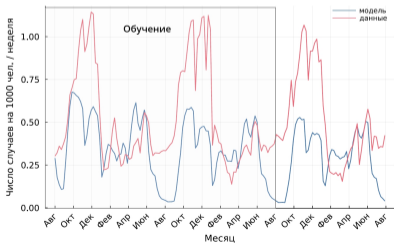
Грипп В



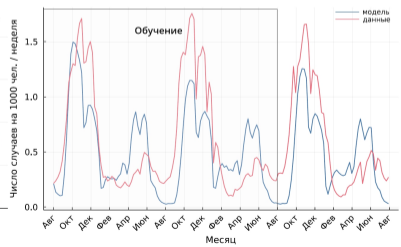
Риновирус



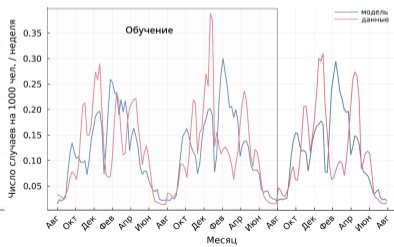
Респираторно-синцитиальный



Аденовирус

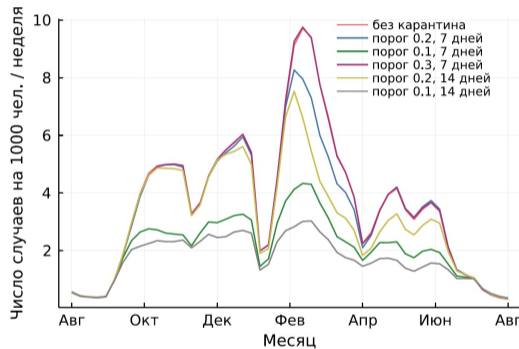


Парагрипп

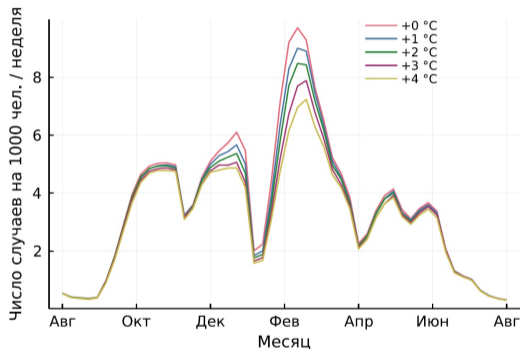


Коронавирус

Моделирование эффекта карантина в школах и повышения температуры воздуха



Эффект карантина в школах



Эффект глобального потепления

Программная реализация

- Язык программирования Julia.
- Базовый модуль параллельных вычислений Threads с распараллеливанием на 4 потока;
- Персональный компьютер с процессором Intel Core i5 7300-HQ;
- Время создания виртуальной популяции ≈ 30 секунд;
- Время построения сети контактов ≈ 9 секунд;
- Время симуляции 1 года $\approx 3,1$ минуты;
- Время, затрачиваемое на 100 численных экспериментов по 2 года $\approx 10,5$ часов.

Заключение

1. Разработана и реализована в виде программных комплексов агентная модель сезонной динамики острых респираторных вирусных инфекций.
2. Создана виртуальная популяция большого города, учитывающая ее возрастную структуру и структуру коллективов в ней.
3. Построена сеть контактов в виртуальной популяции.
4. Разработана модель передачи инфекции, учитывающая риски инфицирования, зависящие от множества различных факторов, влияющих на распространение инфекций.
5. Протестирована адекватность модели на данных по заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями.

Спасибо за внимание!