

АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ТРЕНДОВ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ФАКТОРОВ ИХ ЛОКАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ

© 2023 г. А. Ю. Переварюха*, #

*Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, 14-ая линия, 39, С.-Петербург, 199178, Россия

#E-mail: temp_elf@mail.ru

Поступила в редакцию 26.01.2023 г.

После доработки 13.07.2023 г.

Принята к публикации 21.07.2023 г.

Анализируются специфические процессы локальной эпидемической динамики COVID-19 с сопоставлением качественных различий колебаний в 2020 и в 2023 гг. Исследование методами нелинейной динамики развития эпидемических процессов в контексте быстро менявшейся обстановки потребовало классификации типичных трендов и уникальных ситуаций, сменявшихся иногда с необычайной быстротой. Отличительная особенность современной пандемии — достаточно резкая смена локальных трендов: эффекта затухания первичной вспышки заболеваемости и внезапное резкое начало новой эпидемической волны после длительного тренда уменьшения суточных заражений. Минимизация заражений не стала победой над распространением вируса, но создавал ложную иллюзию успеха. Имевшийся опыт построения прогнозов на основе моделей прошлых эпидемических процессов не смог помочь при столкновении с новым эволюционирующим вирусом. Полученное ранее представление о развитии и завершении эпидемических процессов для штаммов гриппа скорее помешали при прогнозировании сценария завершения распространения новой инфекции, что связано и с событийным характером процесса и многообразием динамических ситуаций. Объявлявшаяся многими странами победа над COVID в фазе минимума после волны оказалась преждевременной. Новая Зеландия и Япония, выбравшие стратегию строгих мер изоляции в 2020 г., испытали в начале 2023 г. рост случаев заражений из-за прорывающих вакцинный иммунитет новых штаммов. Пандемии респираторных вирусов «испанки» и «свиного» гриппа, на аналогии с которыми многие строили прогнозы, затухали естественным образом после прохождения двух или трех волн. В начале 2023 г. на фоне глобального позитивного тренда в некоторых странах наблюдали рекордный рост показателей и смертности и суточной заболеваемости в связи с появлением локально циркулирующих «тревожных» штаммов. Современный этап с обособлением стабильных региональных штаммов обосновывает классификацию ряда дифференцированных свойств динамики региональных эпидемических ситуаций. Среди наблюдавшихся эпидемических эффектов отдельно выделены экстремальные явления в форме моментального бифуркационного разрушения установившихся режимов — резкого перехода от длительно затухающих осцилляций к новой экспоненциальной вспышке числа заражений. Выделенные варианты развития эпидемических переходных колебательных процессов по отдельности описываются уравнениями с запаздыванием для локальных эпидемических трендов. Предложены уравнения для описания трех вариантов развития наблюдавшихся этапов локальных эпидемий. Задача построения обобщающей прогностической модели пандемии для описания взаимосвязанных региональных процессов на данном этапе неразрешима.

Ключевые слова: эпидемические волны, особенности региональных эпидемий, сценарии затухания осцилляций, эволюция коронавируса, уравнения с запаздыванием, бифуркации колебательных режимов, факторы субпопуляционной иммунной устойчивости к COVID.

DOI: 10.31857/S0006302923050277, EDN: MZEEIT

В статье сосредоточим внимание на анализе с точки зрения нелинейной динамики новых аспектов продолжающейся современной пандемии коронавируса, часто менявшей за прошедшие три года свой динамический облик. Смены стадий развития пандемии мы аналитически обсуждали кратко в предыдущих работах по моделированию ряда стадийных быстро меняющихся биофизиче-

ских процессов [1]. Сведения из открытых баз данных, агрегирующих информацию о ситуации с COVID в регионах мира, позволят нам сделать ряд неожиданных выводов, обоснованных в соответствии с теорией бифуркаций. Ранее в 2020 г. [2] мы уже отметили признаки качественно различных осциллирующих сценариев локальных эпидемий в регионах [3], некоторые из которых

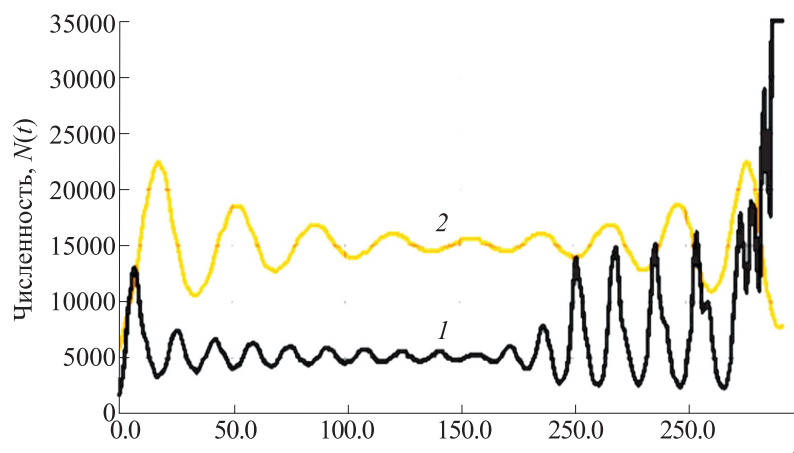


Рис. 1. Сравнение бифуркационных сценариев двух моделей: 1 — разрушение колебательного режима в уравнении (1), 2 — образование цикла в уравнении Хатчинсона.

теперь получили трактовку свойств с точки зрения теории динамических систем. Схожие выводы о важных региональных различиях сделали индийские авторы, основываясь на данных о темпах заражений в разных штатах Индии [4]. Возможности резких изменений важно понимать для оценки ресурсов системы здравоохранения и прогнозирования нужных резервов.

Отечественные авторы предлагали и меры профилактики инфекции, и перспективные средства противодействия [5, 6], и мишени для оригинальных противовирусных препаратов, например ингибиторов вирусной протеазы [7]. В работе [8] анализировали причины цитокинового шторма, стремительного опасного сопутствующего инфекции эффекта, — как последствия дисрегуляции при иммунной активации, вызванной активностью вируса.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ТРЕНДОВ И НЕЛИНЕЙНЫЕ ЭФФЕКТЫ

С точки зрения формальных методов математической биофизики особый интерес привлекают

неожиданные эффекты резкой смены трендов в количестве суточных случаев заражения, — имеющие математическую трактовку в теории динамических систем. Например, мы отметили в работе [3] внезапное возникновение на юге Бразилии в начале марта 2021 г. резких релаксационных колебаний суточных заражений с большой амплитудой, согласно теории нелинейной динамики эффект соответствует явлению бифуркации с жесткой «катастрофической» потерей прошлого установившегося режима траектории.

Данный сценарий перехода к новой фазе вспышки можно трактовать как следствие проявления качественных изменений в базовых характеристиках эпидемического процесса. Явление можно отразить получаемым метаморфозом фазового портрета. Сценарий со стремительным разрушением колебаний и новой Λ -образной вспышкой получим в следующем нашем уравнении с запаздыванием τ и двумя пороговыми значениями H и K , а их достижение влечет качественные перемены в развитии процесса:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right) (H - N(t-\tau)), 0 < H < K, N(0) < H, \quad (1)$$

где увеличение базового репродуктивного числа R_0 (называемого иногда репродуктивным индексом — количество индивидуумов, которые будут заражены *средним* заболевшим в полностью неиммунизированном окружении) приведет к возникновению осцилляций числа ежедневных заражений из ранее устойчивого равновесия H , но эти колебания далее сами разрушаются при превышении максимумом колебаний критиче-

ского значения K . На рис. 1 приведена динамика с образованием псевдопериодической траектории в «катастрофическом» решении нашего уравнения (1) после одинакового увеличения репродуктивного параметра r в сравнении с мягкой бифуркацией Андронова–Хопфа, например, в решении известного популяционного уравнения с запаздыванием Дж. Хатчинсона [9], являющегося при $\theta = 1$ обобщением «логистической» модели

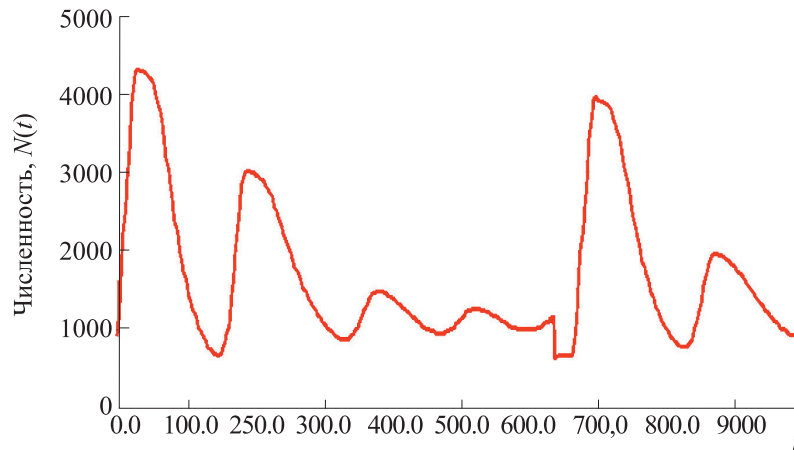


Рис. 2. Сценарий затухающей осциллирующей эпидемии с повторной вспышкой из-за внешнего воздействия в решении модели (3) ($R_0 = 47$, $\tau = 27$, $\delta = 27$, $A = 5000$, $\Delta N = 150$).

Ферхюльста–Пирла с квадратичной саморегуляцией:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left(1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right)^2. \quad (2)$$

Наше уравнение (1) предполагает сценарий перехода к стремительной вспышке, но в правую часть уравнения необходимо добавить ситуативную нелинейную функцию затухания вспышки $\Psi(N^k(t - \tau_1))$, так как это явление конечного переходного процесса. В решении (2) после данной бифуркации следует появление из потерявшего устойчивость при $r\tau > \pi/2$ равновесия гармонического цикла $N_*(t; r\tau)$. При увеличении $r\tau$ решение (2) становится релаксационным циклом с большой амплитудой и глубокими минимумами со свойством $\lim_{r\tau \rightarrow \infty} \min N_*(t; r\tau) = 0$ и резкими отдельно стоящими пиками, что не соответствует обычно наблюдаемой популяционной цикличности.

Предложим альтернативную модель для затухающих колебаний и без явного включения предельного числа восприимчивых в популяции K . Можно сделать вывод, что не обязательно изменять ответственные за интенсивность передачи вируса параметры модели R_0, τ , чтобы вызвать переход от фазы затухания к новой серии колебаний:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) - q \frac{N(t - 2\tau)}{A - N(t - \tau)}. \quad (3)$$

Для реализации новой серии осцилляций в форме пиков с большой амплитудой из-за новых цепочек заражений и массовых мероприятий без появления новых штаммов, как на рис. 2, в уравнении (3) достаточно вывести траекторию решения из окрестности равновесия, находящуюся в режиме затухающих колебаний в фазе прохожде-

ния минимума цикла импульсным внешним воздействием, которому достаточно быть около $0.1N(t)$:

$$N(\tau_{\min} + \varepsilon) = \min N_*(t, R_0\tau) + \Delta N, |\Delta N| = N(t).$$

В данной модели равновесное состояние для затухающего цикла после окончания индуцированного нового переходного колебательного режима не изменяется, но это свойство решения нетрудно изменить, модифицировав второй член в правой части (3).

В сценарии запускается стремительно новый переходный колебательный процесс и с длинным затуханием после максимума. Моделируемый нами новый всплеск колебаний отличается от появления Λ -пика, выделяющегося по сравнению с предшествующими, и от «бразильского» сценария разрушения режима затухающих колебаний новым штаммом.

Подобный сценарий развития эпидемии отмечен в Нью-Йорке. Эпидемия в этом мегаполисе с самого начала существенно отличалась в негативную сторону от агрегированных данных по всем штатам США. Наиболее стремительно развившаяся вспышка заболеваемости в Нью-Йорке, в 2.5 раза превосходящая предыдущие, произошла сразу после рождественских праздников 2021 г., январе 2022, что не было связано с новыми штаммами, так сказала усталость общества от долгих эпидемических ограничений. В январе 2023 г. аналогичная ситуация с переходом от плавно затухающих колебаний к вспышке заражений снова развивается в Нью-Йорке. После длительных затухающих колебаний, образовавшихся после окончания «волны омикрона», за рождественские праздники госпитализация с COVID в Нью-Йорке снова значительно и резко увеличилась. Следовательно, в плотной популяции наблюдается типичный и повторяющийся эпидемический

сценарий развития новой волны из-за генерации новых цепочек заражений. В отличие от «бразильского» — бифуркационного и связанного с увеличением параметра R_0 такая эпидемическая волна (назовем «Нью-Йорского типа») затухает быстрее. Доминировал в США в декабре 2022 г. штамм BQ.1.1, в 2023 г. — обновленный вариант ХВВ.1.5, что не было критическим фактором смены тренда для ряда других стран.

С целью описания экстремальных вариантов колебательной динамики эпидемии мы предлагаем использовать в уравнении с запаздыванием $N(t - \tau)$ вместо квадратичной логарифмическую регуляцию с функцией $\Psi(N(t - \tau_1))$, определяющей затухание:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \ln \left(\frac{K - \sqrt{N(t)}}{N(t - \tau)} \right) - \Psi(N(t - \tau_1)). \quad (4)$$

Выбор функции Ψ определит динамику затухания (4) после первичной вспышки. Подобная выбираемая ситуативно функция $\Psi(N(t - \tau_1))$ предполагает использование пороговых величин $\Psi = q \frac{N(t - 2\tau)}{A - N(t - \tau)}$, или для варианта затухания релаксационного цикла со снижающимся положением равновесия $\Psi = q \frac{N^m(t - \tau_1)}{(A - N(t - \tau))^k}, m < k$.

Допустимо использование в правой части уравнения сразу двух независимых вариантов функций Ψ, Ψ_1 затухания колебательного процесса для описания нелинейного демпфирования или фактора стохастичности, когда вторая функция возмущена случайной величиной $\Psi(\gamma\tau)$.

Разработанные нами модели позволяют описать частные сценарии затухающих осцилляций различной формы или варианты с бифуркационными переходами к новым вспышкам. При грамотном использовании выбранных нелинейных эффектов и гибридных уравнений описательные возможности математического аппарата расширяются, но варианты поведения получаемых решений будут ограничены в сравнении с реальностью.

Запаздывание τ в выражении (2) — это феноменологический способ описания популяционных флуктуаций, которые возникают у численности видов даже в изолированных лабораторных условиях и во многих других биофизических процессах без явного внешнего периодического воздействия [10]. Величина τ в выражении (2) не находится из биологических характеристик популяции. Насекомые вредители с коротким жизненным циклом могут генерировать серии убывающих пиков вспышек с длинным периодом [11].

Согласно нашему подходу к моделированию биофизических процессов фактор запаздывания

$N(t - \tau)$ в уравнениях — это агрегированная характеристика процесса, возникающая при взаимодействии биологического объекта и данной конкурентной среды, что в контексте эпидемии будет связано с накоплением иммунной памяти. Для эпидемических процессов запаздывание τ при репродукции естественно, так как всегда есть латентный период от заражения до начала активного распространения, что использовалось в ряде модификаций моделей с фактором миграций [12]. Однако исходные эпидемические SIRS-модели (сокращенно от последовательности состояний: susceptible, infectious, recovered, susceptible) возникли на основе анализа локальных вспышек чумы в Индии и гриппа в частных школах. Классическая SIR-модель Кермана—МакКендрика из трех уравнений не предполагала осцилляционных решений для динамики трех состояний [13]. Для респираторных инфекций в больших популяциях характерно именно образование эффекта эпидемических волн, как пандемических штаммов гриппа [14]. В США были две волны, а в Таиланде прошли три волны эпидемии «свиного» гриппа в 2009–2010 гг. [15]. Для коронавируса в 2020 г. специалистами ожидалась схожая динамика, но развитие пандемии оказалось сложнее. Процесс распространения привел к колебательным формам, не всегда затухающим. Анализ ряда работ по прогнозированию динамики COVID показывает, что пандемия показала ограниченность традиционных математических методов для моделирования экстремального характера развития у трансформирующихся эпидемических процессов, как, например, девять волн заболеваемости в Японии с ростом доли повторных заражений.

Оказалось, что средние оценки величины R_0 — еще не гарантия уверенных прогнозов скорости распространения новой инфекции. Для запуска эпидемии ВИЧ важный фактор — активность суперраспространителя. ВИЧ попадал в США уже в 1950-е годы, первый достоверно подтвержденный случай зарегистрирован в пробе, взятой в 1966 г., но цепочки заражений обрывались до вспышки ВИЧ в Калифорнии в 1980 г. Схожее событие произошло в 2022 г. в Мадриде и привело к вспышке вируса обезьяньей оспы. Значение исходного базового репродуктивного числа этих двух вирусов (усредненный показатель, неприменимый к частным ситуациям в Калифорнии в 1980 г., в Ухане в 2019 г. и в Мадриде в 2022 г.) без явления серийного суперраспространительства было недостаточно для запуска пандемии — большинство инфицированных не заражают никого, но несколько из них заражают многих.

Эффект суперраспространения для запуска эпидемии COVID-19 на юге Европы весной 2020 г. создали футбольные матчи клуба «Аталанта» против «Валенсии». Далеко не каждый случай ин-

вазии чужеродного вида или проникновение нового вируса в популяцию приводит к запуску стремительной вспышки их распространения. Опасный для человека коронавирус MERS-CoV (HCoV-EMC/2012) не стал пока пандемическим, хотя этот вирус со времени его обнаружения в 2012 г. регистрировали уже в 20 странах отдельными случаями [16].

ВЛИЯНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИГЕННОГО РАЗНООБРАЗИЯ ШТАММОВ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИНАМИКИ ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЙ

За прошедший 2022 г. произошли важные качественные изменения и в особенностях распространения вируса, и в отношении общественных институтов к этому процессу. В 2020–2021 гг. новые штаммы накатывались почти на все страны (за исключением ряда стран с особенно жесткими изоляционными мерами) лавинообразно с локальным отставанием. Определенные изначально параметры распространения коронавируса (50%-я инфицирующая доза, средний интервал бессимптомного носительства и др.) не оставались постоянными, что не позволяло построить правдивые длительные прогнозы на 2022 г.

В 2020–2021 гг. генерировались отчетливые глобальные пики заболеваемости. Вариант Omicron вырвался из ЮАР, и эта волна закономерно превзошла пик Delta, что уже было предсказуемым эффектом. Именно доминирующий почти везде Omicron стал базовым вариантом для дальнейшей дифференциации и создания текущего разнообразия штаммов в большинстве регионов. Для долгосрочной перспективы важнее, чем локальные проблемы, начавшийся небольшой рост динамики случаев госпитализации в конце декабря 2022 г. в некоторых странах с 90% населения, получивших две дозы мРНК-вакцины. Модификация мРНК-вакцин для разрастающейся ветви Omicron сейчас не будет успевать за появлением новых его вариантов до создания универсальной полиэпитопной вакцины.

Согласно мнению большинства специалистов, в 2023 г. будет распространяться переменный набор штаммов, отличных от вызвавшего первичную вспышку вируса. Вызывать отличающееся уже и по симптомам от исходного «уханьского типа» [17] заболевание будет подмножество штаммов коронавируса, отдаляющихся друг от друга по антигенному составу и с региональной спецификой. Процесс создания антигенного разнообразия теоретически можно считать разновидностью эволюционной дивергенции, стимулированной не прямой конкуренцией. В случае гриппа нас атакуют, последовательно сменяясь, новые штаммы, разные варианты SARS-CoV-2 на данном этапе уже сосуществуют. Дифференцировка

эпидемий в локальных субпопуляциях получит ряд важных практических последствий. Для нас станет важно, с каким именно вариантом вируса мы болели COVID в прошлом, но не количественные показатели наличия антител.

Эволюционирует не только трансмембранный «спайк» «гликопротеин вируса – мишень мРНК-вакцин». Помимо связывающегося непосредственно с клеткой S-белка, медленно мутирует и E-белок оболочки [18], и, возможно, именно удачные изменения в E-белке сделали SARS-CoV-2 пандемическим [19]. Вирусу нужно не только эффективно связаться с клеточным рецептором, но далее слиться с клеткой мембраны и собрать копии.

Специалисты понимали, что новый РНК-вирус будет мутировать, но в 2020 г. нельзя было предсказать пути эволюции SARS-CoV-2 и как на отбор случайных мутаций повлияет вакцинация. Новые варианты в эволюционной ветви Omicron способны с большей вероятностью (выбор эпитопов при презентации антигенов для иммунного ответа не полностью детерминирован) избегать связывания с антителами IgG, выработанными в результате иммунного ответа на заражение исходным штаммом в 2020 г. [20]. В январе 2023 г. в работе [21] было экспериментально показано на лабораторных животных, что варианты Omicron (уже старая линия BA.1), уклоняющиеся от индуцированного вакциной гуморального иммунитета, обладают меньшей патогенностью, что связано, по мнению авторов работы [21], с найденными мутациями во вспомогательном вирусном белке NSP6.

СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ТРЕНДАХ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В 2020 И В 2022 гг.

Эпидемические сценарии различались в США и ранее. Так, распространение гриппа «испанки» аналогично существенно отличалось в городах США. Стали хрестоматийными альтернативные типы эпидемических сценариев: быстрое развитие в форме единственного стремительного пика заболеваемости гриппом в Филадельфии и длительного «плато» в Сент-Луисе [22]. Сценарии эпидемий гриппа более не актуальны для сравнений и прогнозов. Динамика развития колебательных режимов – всплесков COVID в регионах – существенно усложнилась и дифференцировалась, что мы рассмотрим на ряде примеров.

Согласно обновляемой статистике, в Великобритании происходит снижение числа случаев заболеваний с диагнозом COVID. Оптимисты в очередной раз пишут о положительном тренде. Подобная динамика снижения была и в 2021 г.

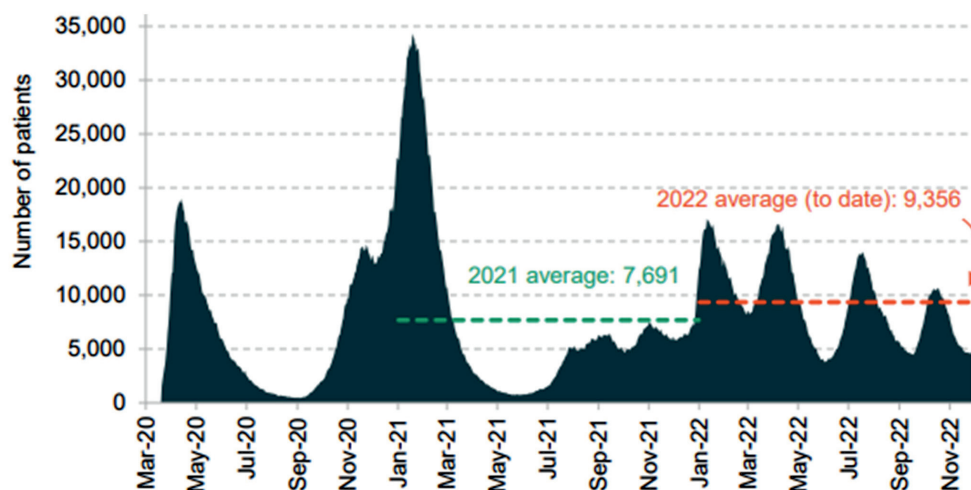


Рис. 3. Динамика волн числа госпитализаций в больницах Великобритании в 2020–2022 гг. по базе данных сайта <https://coronavirus.data.gov.uk>.

после спада волны Delta, но это не асимптотически устойчивый тренд. Отметим другую важную особенность локальной эпидемии в 2022 г., так как число требующих госпитализации случаев для экономики важнее, чем просто число положительных ПЦР анализов. В среднем в 2022 г. число госпитализированных в Великобритании (при высокой доле вакцинированного населения) было выше, чем в среднем в 2021 г. В больницах находилось 7600 пациентов, а в 2022 г. — 9300 пациентов в день (рис. 3). Позитивно, что в 2022 г. не было столь существенных пиков поступления больных, как во время мартовской вспышки 2021 г., создавшей существенные проблемы.

Из рис. 3 видно, как резко поменялся характер эпидемических колебаний в 2020–2021 гг. и в 2022 г. Произошла некоторая стабилизация колебаний числа заражений в ноябре–декабре 2021 г, но зимой 2022 г. возобновился новый осциллирующий процесс, что предсказывает наше уравнение (3). При переходе к новой серии колебаний пульсирующая динамика эпидемии выравнивалась, что позитивно с точки зрения распределения нагрузки на систему здравоохранения. Развитие ситуации с COVID в 2022 г. в Великобритании потеряло сходство с динамикой заболеваемости при появлении пандемического штамма гриппа, на рис. 4 видны волны естественным образом завершившейся эпидемии «гонконгского гриппа».

Амплитуда колебаний заболеваемости уменьшалась, но интервалы времени между пиками колебаний стали короче. Средняя дневная нагрузка на систему здравоохранения за 2022 г. в Великобритании неожиданно стала выше, чем предыдущем году, но распределение потока пациентов по времени стало ровнее. Прогнозы максимумов поступления больных важны для задачи организа-

ции лечения из-за фактора переполнения мест в реанимациях больниц.

Обратим внимание, что среди доступной статистики и анализируемых нами графиков позитивной динамики уменьшения пиков случаев госпитализаций выделяется увеличение количество повторных заражений, и требующих даже интенсивной терапии. Нарушает картину прогнозирования дальнейшего позитивного тренда завершения эпидемии в Великобритании именно явление, когда в динамике плавного роста количества повторно инфицированных больных наблюдался выраженный пороговый эффект — рис. 5. Увеличение случаев фиксации реинфекций происходило неожиданно резко и в других регионах Европы, что является скрытой угрозой на фоне утверждений о преодолении странами Европейского союза последствий пандемии. Достигнутый рубеж в 7% повторно госпитализированных из числа поступающих больных не критический, но последующие подобные пороговые явления резкого роста доли повторных заражений поставят под сомнение все базовые концепции создания нужного уровня «коллективного иммунитета».

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ВОЛН: ЗАТУХАНИЕ И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ В НОВЫХ РЕГИОНАХ

В январе 2023 г. наблюдалось очередное увеличение случаев COVID смертности в Швеции, где исходно была выбрана не стратегия ограничительных мер, а цель достижения естественного коллективного иммунитета. При этом число летальных случаев COVID в Швеции в расчете на 1 млн чел. с самого начала пандемии было явно

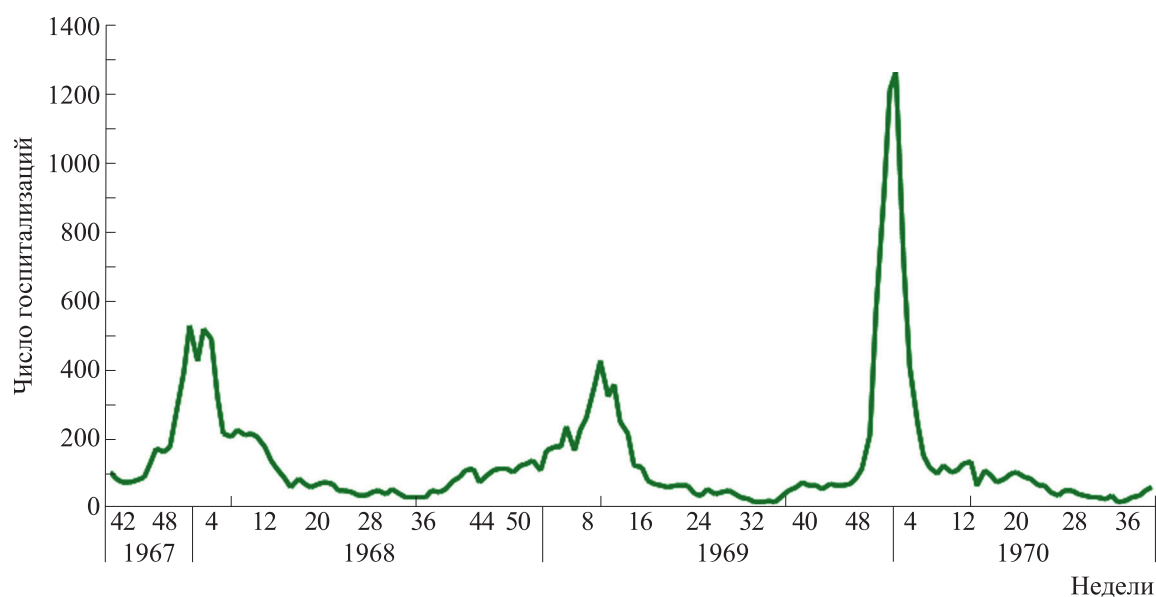


Рис. 4. Динамика волн заболеваемости ОРВИ в Великобритании во время пандемии гриппа H3N2 «гонконгский грипп» в 1968–1970 гг. по данным архива <https://slideplayer.com/slide/6064028>.

выше, чем в соседней Норвегии [23], но в январе 2023 г. неожиданно для экспертов новая волна заболеваемости именно в Швеции превзошла по показателю числа летальных случаев волну января 2022 г. (рис. 6), эта волна медленно затухла только в июне 2023 г.

В январе 2023 г. выявлялись локально циркулирующие штаммы и регистрируются стремительные, но региональные вспышки заболеваемости вместо глобальных волн. Данная тенденция, на наш взгляд, будет продолжаться и весь 2023 год. При такой «лоскутной» динамике сохра-

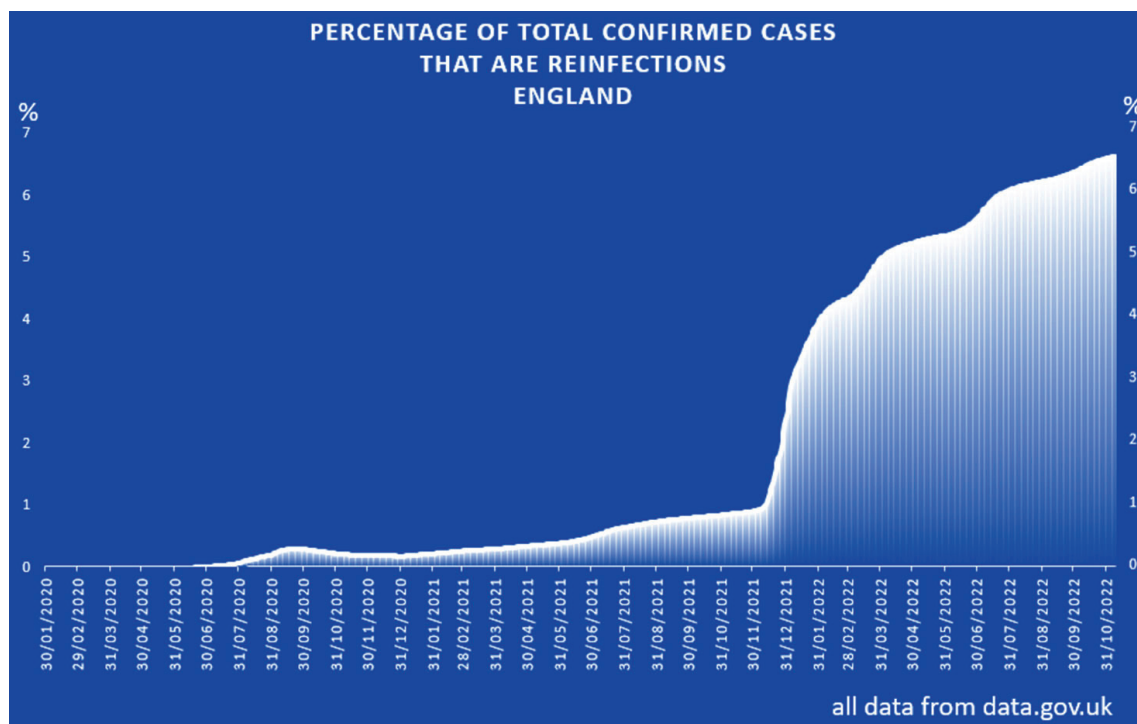


Рис. 5. Пороговый эффект резкого увеличения повторных случаев заражения коронавирусом в Великобритании по базе данных сайта <https://coronavirus.data.gov.uk>.

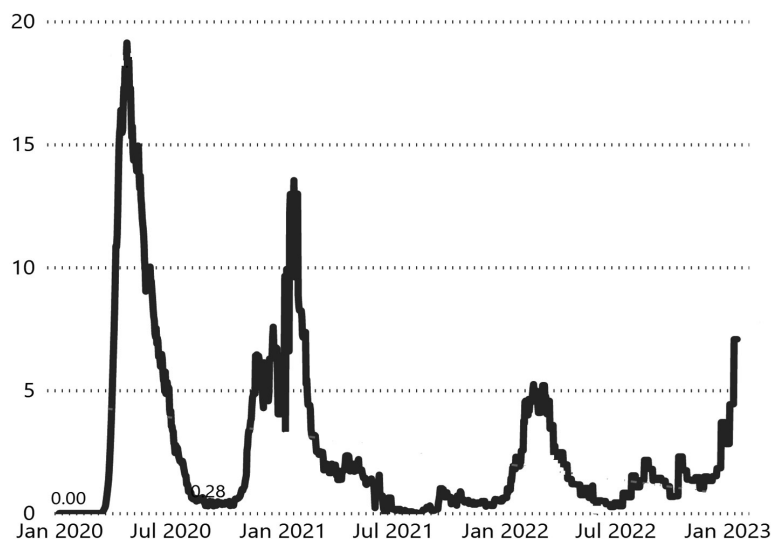


Рис. 6. Динамика летальных случаев COVID в Швеции в расчете на 1 млн населения по сведениям из базы данных <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

няется отчетливая колебательная составляющая всплесков в регионах. Графики госпитализаций и смертности не будут снижаться сразу во всех странах одинаково равномерно, также как уровень смертности увеличивался очень неравномерно на Юге и на Севере Европы весной 2020 г.

Рассмотрим интересные примеры локальной эпидемической динамики, которые представляются особенно поучительными и неожиданными. Отметим ряд аспектов нелинейных изменений динамики распространения вируса, в том числе в странах, бывших в 2020 г. эталоном организованной борьбы с распространением коронавируса, которые не позволяют нам прогнозировать завершение роста случаев COVID там весной 2023 г.

Интересно сравнить развитие эпидемической ситуации в странах, которые изначально оказались в очень различных начальных условиях и придерживались различных противоэпидемических стратегий. В Японии, выбравшей и долго успешно соблюдавшей строгую изоляционную стратегию и административные меры остановки эпидемии (даже при проведении Олимпиады) на основе общественного контроля, отслеживания контактировавших с зараженными и регулярного

ПЦР тестирования, минимизации рискованного поведения, в итоге резко ухудшилась эпидемическая ситуация.

В мае 2022 г. журнал «Nature» опубликовал статью [24] о выводах, которые можно сделать из практики успешной борьбы с распространением коронавируса в Японии, где средний возраст населения был выше, но показатель COVID смертности явно ниже, чем в развитых странах Европейского союза. Один из редких случаев, когда авторы «Nature» с выводами сильно поспешили. Зимой 2022–2023 гг. число требующих госпитализации случаев COVID и смертность от новых штаммов в Японии оказалась выше почти в шесть раз, чем при случаях заражения при проникновении в страну и распространения исходного «уханьского» вируса весной 2020 г. (рис. 7). В Японии в январе 2023 г. не наблюдается тренда снижения числа госпитализаций с COVID и числа летальных случаев, но видим ускорение волн.

Динамику таких осцилляций с возрастанием точек минимумов для серии последовательных колебаний можно отразить следующим уравнением запаздыванием и с двумя уровнями эпидемических порогов $Z > K$:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t)(Z - \gamma \exp(-bN(t - \tau_1)))}{K + N(t - \tau)} \right) - \Psi(N(t)). \quad (5)$$

На фоне развития новой фазы эпидемического процесса в форме уже восьмой по счету волны премьер-министр Японии Ф. Кисида 20 января 2023 г. заявил, что поручил классифицировать COVID в ту же категорию болезней, что и сезон-

ный грипп, поскольку цель его правительства — сосредоточиться на восстановлении экономики и избежания рецессии [25]. Это решение означает отмену масочного режима в помещениях, более того, контактировавшие с инфицированными

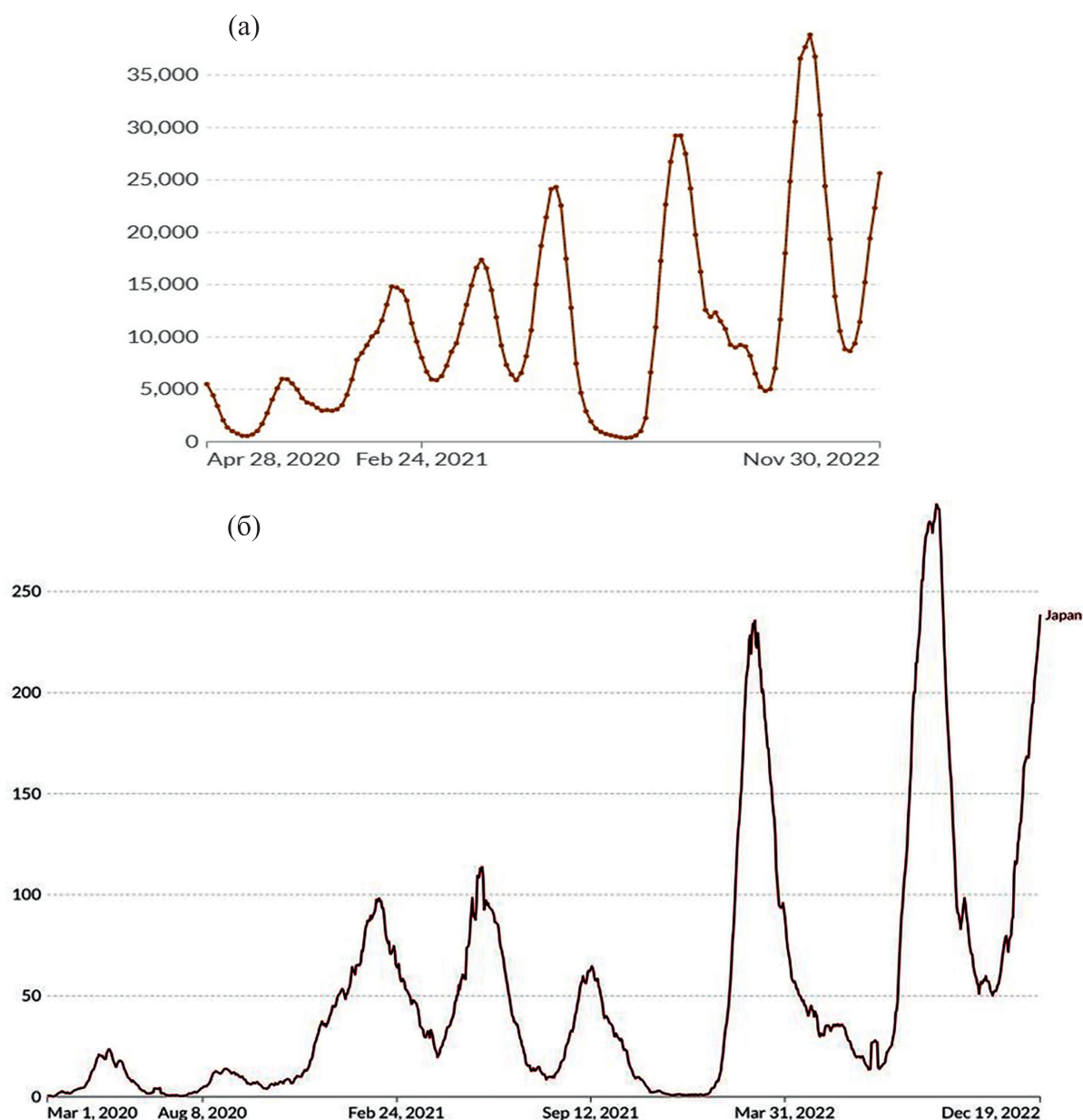


Рис. 7. Колебания числа числа госпитализированных (а) и числа летальных случаев (б) при последовательных эпидемических волнах в Японии по сведениям из базы данных <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

коронавирусом больше не будут обязаны проходить карантин. Для Японии в среднем каждая последующая волна лишь увеличивала показатели летальности с начала эпидемии (рис. 7) (эти показатели по Японии в январе 2023 г. значительно ниже, чем наблюдалось в итальянском Бергамо весной 2020 г., но сами японцы считают такую летальность экстремально высокой), что сильно отличается вариант развития от ситуации в Великобритании со сглаживанием пиков. Интервалы между пиками волн тоже, как и в Великобрита-

нии стали плотнее, но важно, что их амплитуда не уменьшалась. Автору при написании данной статьи пришлось четыре раза обновлять графики с быстро меняющимися данными о динамике череды волн японской эпидемии. К моменту выхода данной статьи в печать обсуждаемый локальный эпидемический тренд снова изменится, — по нашему прогнозу в сентябре 2023 г. быстрые колебания затухнут, а заболеваемость стабилизируется до зимней вспышки после Рождества, что наблюдалось ранее в Нью-Йорке и Канаде. Отметим,

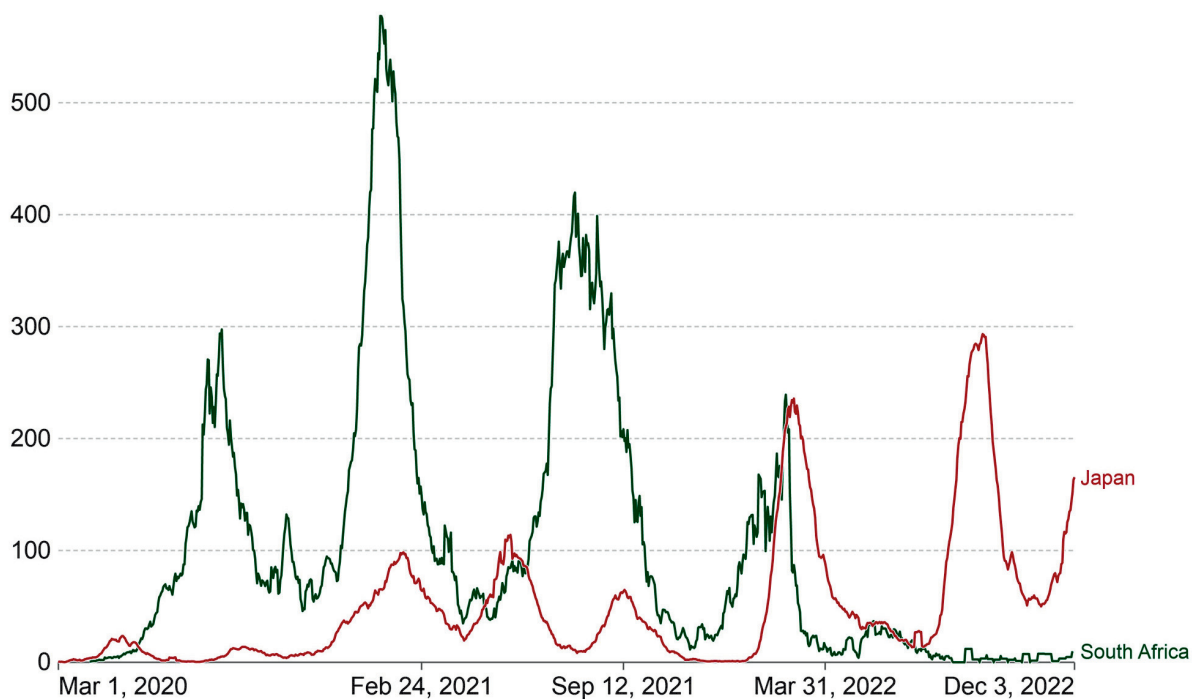


Рис. 8. Сравнение динамики числа летальных исходов COVID с начала пандемии в Японии и в Южной Африке в расчете на 1 млн населения по базе данных <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

что в ряде лабораторных экспериментов отмечено снижение патогенности у Omicron по сравнению с Delta [26], и во многих странах увеличение положительных ПЦР-тестов уже не влечет роста летальных случаев.

Важнейший аспект для общества — наблюдаемое изменение доли летальных исходов. Позитивная тенденция снижения летальности COVID очевидна в большинстве стран Европы, даже в техгосударствах, которые ранее отличались повышенным по отношению к среднему уровнем смертности. Интересный аспект, что в ряде стран, бывших исходно безнадежными аутсайдерами с высокой, более чем 10%-й долей смертности заболевших, эпидемическая обстановка в начале 2023 г. резко улучшилась, что подтверждает мнение о том, что генетические особенности и возрастной состав популяции с большой долей пожилого населения важные, но не главные факторы создавшейся в 2020 г. ситуации.

Из положительных трендов многих стран отметим яркий пример, — как в Южной Африке смертность последовательно снижается в ходе череды эпидемических волн, хотя ЮАР в 2020–2021 гг. считалась инкубатором для нескольких распространявшихся потом повсеместно тревожных штаммов. Вероятная причина активной эволю-

ции вируса в ЮАР — тот факт, что страна является мировым аутсайдером по ежегодной заражаемости ВИЧ и большой доле пациентов с дисфункцией иммунитета и соответственно продолжительным протеканием COVID.

В декабре 2022 г. показатели смертности от COVID в ЮАР в расчете на 1 млн населения были значительно лучше, чем в Японии, где наблюдалась череда осцилляций с возрастающей амплитудой последовательных восьми всплесков заражений (рис. 8). Тренды изменения свойств колебаний в этих двух странах в 2022–2023 гг. противоположные.

На графике видно, как страны, бывшие лидером и аутсайдером, через 2.5 года поменялись местами, хотя ЮАР исходно с весны 2020 г. по высокому показателю COVID смертности была одной из стран-аутсайдерах вплоть до лета 2022 г., но волны эпидемии затухали. Подобные импульсные явления наблюдались в некоторых странах в конце 2020 — весной 2021 г. при появлении первых мутировавших «тревожных» штаммов [27] (британского B.1.1.7 и бразильского BQ.1), вызвавших эффект переполнения ресурсов в региональных системах здравоохранения. Весной 2020 г. жителям Европы ставили в пример дисциплинированные азиатские страны, слаженно выпол-

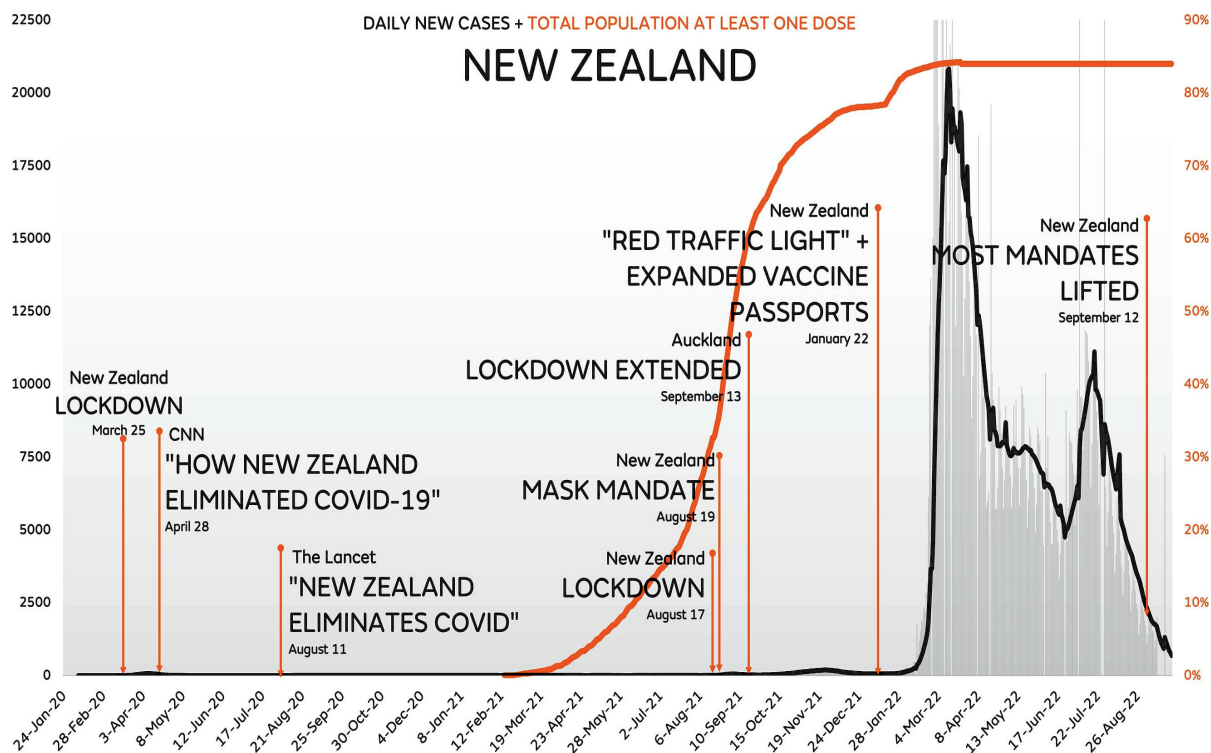


Рис. 9. Динамика развития эпидемии в Новой Зеландии: случаев заражения и доли вакцинированного населения с вводимыми административными мерами по данным из репозитория <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

няющие все ограничения «локдаунов». В начале 2023 г. именно в этих регионах Азии стали наблюдаться негативные эпидемические тренды. В 2023 г. приходится бороться с разнообразием продолжающих мутировать вариантов вируса, прошедших эволюционный отбор на уклонение от IgG, а очередные ограничения и локдауны становятся тяжелой нагрузкой. В Японии в марте 2023 г. отказались от большинства строгих антиэпидемических мер, таких как обязательный карантин для контактных.

Согласно нашей гипотезе, взрывообразному распространению исходного штамма коронавируса в отдельных регионах препятствовали в большей мере естественные иммунологические факторы резистентности, чем административные меры карантинов.

Особенно интересна для подтверждения гипотезы и для анализа эффективности антиэпидемических мер оценка развития ситуации с «новым началом» локальной эпидемии в Новой Зеландии, — наиболее обособленной индустриально развитой стране с высоким уровнем здравоохранения и социальной ответственностью. В Новой Зеландии не было колебательной динамики зара-

жений — «эпидемических волн». Вплоть до апреля 2022 г. удавалось пресекать цепочки заражений, блокируя запуск «эпидемических волн» [28] (рис. 9). На островах Океании летом 2023 г. тоже регистрируется высокая заболеваемость.

На рис. 9 показан график динамики случаев заражения и рост доли вакцинированного населения, а стрелками отмечены введенные властями дополнительные антиковидные меры и ограничения, которые вводили незамедлительно при первых признаках угрозы начала эпидемии. Как мы видим, эти меры не предотвратили порогового варианта начала развития эпидемического процесса в стране и достаточно редкого ЛЛ-образного пика.

Случившийся кризис в 2022 г. в Новой Зеландии — это показательный пример вреда от преждевременных победных реляций. Осенью 2022 г. случаев заражения в расчете на 1 млн населения в Новой Зеландии стало значительно больше, чем в Индии и в ЮАР. Активный эпидемический процесс в Новой Зеландии стартовал в марте 2022 г., на два года позже, чем во всех странах. Два года отдельные случаи проникновения коронавируса не приводили к вспышкам. Цепочки заражений в

2020–2021 гг. эффективно прерывались, незамедлительно вводились «локдауны», что, безусловно, являлось успехом, связанным с особенностями страны. К лету 2022 г. 84% процента населения уже получили как минимум одну дозу вакцины. Дважды правительство Новой Зеландии сообщало о победе над коронавирусом при отсутствии фиксации новых случаев COVID в стране. Вспышка стремительно началась в марте и продемонстрировала экспоненциальный рост заражений, хотя ограничения на массовые мероприятия и масочный режим уже были введены раньше при появлении первых случаев. Динамика заболеваемости сформировала два классических убывающих эпидемических пика в апреле и августе (для Новой Зеландии это зимние месяцы), какие часто наблюдались, например, при распространении сезонного гриппа в декабре и в марте. В сентябре 2022 г. в фазе затухания волны было объявлено об отмене масочного режима, и это решение никак не повлияло на устойчивый позитивный тренд эпидемической динамики с затуханием вспышки в стране. Многие авторы указывали, что ранняя отмена масочного режима в нескольких республиканских штатах США не повлияла на рост заболеваемости. В работе [29] отмечено: «в результате анализа мы не смогли обнаружить снижения количества случаев, уровня госпитализаций или смертности, связанного с выполнением распоряжения, требующего ношения масок в масштабах штата». Однако это ненадежный пример. Вряд ли режим ношения тканевой маски в Техасе строго соблюдали, население штата Техас традиционно воспринимало подобные меры болезненно, воспринимая их как нарушение принципа личных свобод.

РОЛЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА В СТАБИЛИЗАЦИИ ЛОКАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ВОЛН

Рассмотрим иммунологический фактор явной гетерогенности запуска локальных эпидемических процессов. Как мы прогнозировали в работе [2], развитие процесса с постепенным сокращением летальности происходит аналогично пандемии 1889–1892 г., известной как «русский грипп». По современным данным пандемия являлась последствием перехода в 1885 г. к человеку в степях Средней Азии бетакоронавируса HCoV-OC43, выделенного в 1967 г. [30]. Отдельные вспышки заболевания отмечались в 1895 г., в отличие от гриппа «испанки», которая исчезла так же резко, как и появилась.

Предыдущий пандемический коронавирус перестал вызывать вспышки с высокой смертностью, но образовал четыре относительно стабильных подтипа, отличающихся региональной циркуляцией [31]. Отмечались региональные вспышки сезонного коронавируса, как во французских регионах Бретани и в Нормандии в 2003 г. [32], и именно эти регионы менее других пострадали от COVID [33]. Обычно штаммы бетакоронавирусов скрываются за ≈ 15 –20% в общей статистике диагнозов ОРВИ. SARS-CoV-2 — седьмой по счету выявленный поражающий человека коронавирус. Во время анализа региональных вспышек COVID возникла гипотеза, что именно фактор локальной циркуляции ряда родственных коронавирусов влияет на специфический Т-клеточный иммунитет в субпопуляциях и, следовательно, на отмеченные региональные различия частоты тяжелых случаев заболеваемости при столкновении с новым коронавирусом.

В настоящее время эволюция HCoV-OC43 интересна при исследовании региональных различий заболеваемости COVID-19 за счет эффекта перекрестного иммунитета, который могут обеспечивать долгоживущие Т-клетки с рецептором CD8. Эти Т-киллеры были отобраны ранее в процессе иммунной активации при удачной презентации особых антигенов — идентичных эпитопов белков других коронавирусов, с которыми приходилось сталкиваться нашим клеткам, отвечающим за презентацию антигенов, где все захваченные вирусные белки расщепляются в клетках цитозольными протеазами на пептиды. В работе [34] идентифицировали универсальный иммунодоминантный пептид для коронавирусов — участок в месте слияния двух составляющих их S-белка. Это объясняет, почему недавняя инфекция HCoV-OC43 связана с менее тяжелым течением COVID-19 даже у пожилых. Устойчивость к вирусу со временем ослабевает из-за истощения популяции Т-киллеров.

Проникший в популяцию коронавирус продолжит изменяться, накапливая антигенное разнообразие и адаптироваться, в том числе к популяционному иммунитету, созданному вакцинацией, которая уже стала фактором отбора мутаций. Теоретически накопление изменений при эволюции вируса зависит от частоты его репликаций и, соответственно, от численности его активных носителей, способных передать мутантный вариант РНК далее по цепочке в популяцию. Однако выявленные участки с большой частотой замены нуклеотидов («горячие пятна») говорят о том, что изменения в РНК не стохастичны. Теперь основные исследования со-

средоточены вокруг прогнозирования дальнейшей эволюции штаммов SARS-CoV-2 в ответ на вакцинацию. Так как в ключевых участках трансмембранного S-белка продолжают происходить несинонимичные замены нуклеотидов и делеции, соответственно, выработанные после вакцинации антитела *постепенно* теряют аффинность [35]. Иммунологи ищут методы для нацеливания клеточного иммунитета на консервативные участки других структурных N- и E-белков вируса, исключив при этом эффект антителозависимого усиления ADE [36]. Обнаружен эпитоп вне рецептор-связывающего домена RBD, который может представлять собой альтернативный сайт связывания для нейтрализующих антител и мишень для вакцин.

Выяснилось [37], что прорывная коронавирусная инфекция с высокой начальной дозой заражения у вакцинированных пациентов дополнительно индуцирует субпопуляции вирусоспецифических назальных резидентных CD8+ и CD4+ клеток достаточно широкого спектра выборки эпитопов SARS-CoV-2, обеспечивая эффективный иммунный ответ. С другой стороны, появляются новые сведения, что длительное течение COVID истощает популяцию Т-лимфоцитов с рецептором CD4 и вызывает состояние иммуносупрессии, а опосредованная инфекцией SARS-CoV-2 лимфопения связана с апоптозом Т-клеток [38]. Тогда перенесшие осложненный COVID-19 будут скорее подвержены реинфекции, а из-за снижения уровня лимфоцитов CD4 восприимчивы и для других инфекционных заболеваний. Обзор новых форм клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 очень актуален, но выходит за рамки данной статьи по моделированию повторных волн и анализу вариативности эпидемической динамики.

Вновь открывающиеся факты о сложном взаимодействии вируса с иммунной системой заставляют вновь корректировать оптимистичные прогнозы о завершении локальных эпидемических процессов и окончательном «затухании волн». Проводятся исследования клинических проявлений разных штаммов SARS-CoV-2 из регионов, но их обилие возрастало быстрее, чем успевают изучать их свойства ученые — это особенность современного этапа пандемии. Варианты Omicron продолжают преподносить неприятные сюрпризы из-за расширения клинических проявлений вызываемого ими заболевания.

Отдельной проблемой остается хроническое течение коронавирусной инфекции более восьми недель, известное как «Long COVID». Колебания числа новых случаев заражений в большинстве

стран Европы летом 2023 г. стремятся к затуханию, но число больных «Long COVID» остается постоянным и не снижается [39].

Дальнейшее развитие локальных эпидемических сценариев в зависимости от многообразия штаммов и нарастающей вариативности коронавируса вариативно. На основе аналогий можно предположить, что через два года разнообразие штаммов стабилизируется, оставив в итоге активными не более четырех. Эволюция стабилизировавшихся вариантов уже не должна быть стремительной, как это происходило с другими вирусами. Например, эволюция ВИЧ в человеческой популяции резко замедлилась. В 2019 г. был обнаружен новый подтип ВИЧ, получивший обозначение L, но это первое установленное изменение в классификации штаммов ВИЧ с 2000 г. Однако развитие коронавируса в локальных популяциях достаточно необычно. Например, в работе [40] показано, что скорость репликации в легких у варианта вируса BA.2.75.2 (распространяется в Индонезии и Индокитае) выше, чем у BA.5 в США и Европе. В октябре 2022 г. внимание привлек необычный конвергентный мутантный штамм в Европе BQ.1.1, уклоняющийся от антител, выработанных в ответ на прошлогодний штамм BA.1, и этот штамм ответственен за увеличение числа смертельных случаев декабре 2022 г. в Германии. В Восточной Азии в декабре 2022 г. выявлено распространение подварианта Omicron BF.7. По предварительным оценкам базовое репродуктивное число R_0 у этой разновидности $R_0 > 10$, по другим сообщениям — достигает антирекорда ($R_0 = 18$) в Юго-Восточной Азии. Заражение BF.7, по новым сведениям, влечет самый короткий инкубационный период среди всех вариантов [41]. В странах Европы и США этот вариант регистрируется, но не обладает столь впечатляющей способностью инфицировать и не смог выиграть конкуренцию у других штаммов. Летом 2023 г. в странах Юго-Восточной Азии и в Австралии отмечались локальные вспышки штаммов Omicron-ветви XBB.x., на острове Окинава продолжается серия эпидемических волн. Эволюция коронавируса в 2023 г. отличается тем, что возникают сразу конкурирующие эволюционные ветви (XBB, XBC, BF) как группы субвариантов, немного отличающиеся набором мутаций S и E-белков. Вспомогательные белки SARS-CoV-2 тоже мутируют. Новые варианты Omicron сильнее подавляют экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса I, чем предыдущие версии вируса [42]. Обзор всех актуальных вариантов выходит за рамки нашей работы, тем более, что к моменту публикации статьи сведения о наиболее актив-

ных штаммах уже устареют. К новой глобальной волне будет способен конвергентный штамм, значительно отличающийся от циркулировавших в 2022–23 г. субвариантов Omicron.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В начале 2023 г. пандемия COVID завершается как глобальный процесс, но вызвавший пандемию вирус из человеческой популяции не исчезнет. Согласно проведенным нами сравнительным оценкам данных статистики заражений и госпитализаций в январе 2023 г. эпидемический процесс стал региональным, что было предсказуемо из-за появления большой серии вариаций Omicron. В ноябре 2023 г. развивается ветвь штаммов JN, JQ “Pirola clan”.

Нами предложены уравнения для нескольких вариантов затухающей колебательной динамики локальных эпидемий — феноменологическое описание частных эпидемических ситуаций. Многообразие выделенных нами динамических сценариев распространения штаммов коронавируса не укладывается в существовавшие ранее SIR-модели развития и окончания эпидемий. Для прогнозирования интенсивности распространения инфекции с разнообразием локальных сценариев, связанных с продолжающейся адаптацией в системе «коллективный иммунитет/вирус», влияющей на R_0 и на τ , необходимо искать новые сценарные методики моделирования распространения изменчивой болезни в гетерогенной среде и расширять описательные возможности за счет неоднородной плотности восприимчивых, так как набор вариантов поведения решений вариантов SIRS-моделей все равно будет ограничен [43]. Такие решения не отразят спонтанную изменчивость характера колебательных режимов при запуске новой череды эпидемических волн. В случае COVID ситуация с коллективным иммунитетом сложнее, чем просто накопление выживших после болезни, как в классических SIR-моделях, так и в модификациях с запаздывающей регуляцией $t-\tau$. В модельных схемах типа SIR для COVID нужно учитывать много специфических состояний, как развития и группы больных постковидного иммунодефицита и хронического рецидивирующего «Long COVID».

Перспективным автору представляется синтетический подход на основе гибридных предикативно переопределяемых структур с анализом формирования цепочек заражений как основных единиц эпидемического процесса. Тогда главным фактором будет не численность носи-

телей (или уже иммунных и не восприимчивых), а плотность в сети контактов потенциального активного распространителя: как случайных, так и детерминированных. Начальные распространители в каждом новом регионе априори непредсказуемо оказываются в гетерогенной среде с разной плотностью своих контактов.

Гибридные модели с переопределяемой вычислительной структурой и событийным временем строились нами для анализа вспышек инвазионных насекомых, но в однородной среде [44]. Расширение методов моделирования ситуаций возможно с использованием формализма контактных графов [45] и адаптации данных мониторинга [46]. В ряде регионов развитие эпидемии коронавируса носило пороговый характер (Новая Зеландия, юг Бразилии). Для описания пороговых эффектов в биосистемах разрабатываются специальные триггерно действующие функционалы включения и выключения факторов в гибридных структурах [47], например, применяемые нами для описания включения эффекта Олли при моделировании разрушительных вспышек насекомых вредителей [48].

На динамику распространения возбудителя влияет выработанная ранее в популяции иммунная устойчивость, что было отмечено нами ранее [3], и что действительно оказалось связано с особенностями иммунной памяти [49]. Сохранившаяся в локальной группе перекрестная реактивность клеток-киллеров CD8+ важна в начале эпидемии. Сейчас установлена разная степень восприимчивости организмов и способность для дальнейшей передачи коронавируса существенно различается [50]. Найдены факторы, позволяющие объяснить меньшую восприимчивость к новому вирусу в отдельных регионах [51] и связанные прошлыми вспышками родственных вирусов. Память адаптивного иммунитета зависит от строго распознаваемых как чужеродные эпитопов, выбранных из конечной, хотя и огромной библиотеки вариантов рецепторов Т- и В-лимфоцитов [52], которая теперь является объектом активных исследований и каталогизации.

Эпидемический процесс развивается со стохастической компонентой, потому трудно игнорировать фактор случайных возмущений в прогнозах роста динамики заражений. Для вариативных биологических процессов автор предлагает использовать известный в теории построения композиций термин «алеаторический» [53], тогда при смене стадий развития происходит выбор из ограниченного набора вариантов [54], но это не приводит к классической стохастичности. Явление неполной (фрагментарной) детерминированно-

сти развития процессов можно реализовать в модификации формализма клеточных автоматов [55] с вероятностным расширением [56] и с учетом агрегированного эффекта запаздывающей регуляции [57], как в работах А.В. Никитиной [58]. В моделях алеаторических процессов биосистем на основе систем дифференциальных уравнений актуально учитывать действие возмущения равномерно распределенной случайной величиной γ [59] именно в функциональной компоненте запаздывания: $\Psi(N(t - \gamma t_i))$. Необходимо точечное введение действия вероятностных факторов в модель [60] для неполностью детерминированного алеаторического процесса [61]. Особенности модели фрагментарно возмущенных вычислительных структур обсудим в следующей работе.

Не все теоретически допустимые пути развития процесса (или наборы эпитопов для формирования Т-клеточного иммунного ответа) на практике одинаково предпочтительны, что показали работы по картированию эпитопов для различных возбудителей с эффектом антигенного дрейфа [62]. По причине неполной детерминированности при презентации антигенов сейчас нельзя уверенно предсказывать развитие инфекции при повторном заражении новыми штаммами. Антитела в популяции однородны, но репертуар активированных Т-лимфоцитов разнообразнее. В работе [63] путем секвенирования Т-клеточного рецептора отмечено большое разнообразие различных популяций циркулирующих клеток CD8⁺ у различных людей, появившихся после вакцинации мРНК препаратом BNT162b2. В работе [64] был предложен математический метод, позволяющий оценить вероятность того, что типичный человек будет обладать Т-клетками, реагирующими на определенный эпитоп, и повышение иммунной устойчивости тоже актуально учитывать при последующем прогнозировании развития локальных сценариев инфекционного процесса.

Осциллирующая динамика и явление «эпидемических волн» создает трудности не только для планирования потребностей и резервов системы здравоохранения, ресурсы которой переполняются на их пиках. Острая проблема возникает в психологическом восприятии повторяющейся кризисной ситуации, что влияет на поведение потенциальных распространителей [65]. Неоднократно властями в разных странах сообщалось населению об успешном контроле над эпидемией в результате административных мер и вакцинации, а в некоторых странах даже уверенно не-

сколько раз объявлялось о полной победе над коронавирусом. После оптимистичных заявлений о завершении кризиса следовала очередная волна заболеваемости. В некоторых странах непопулярные административные меры, (ношение маски в помещениях, карантин для контактировавших и обязательное ОТ-ПЦР-тестирование при пересечении границ) отменяли, но эти меры приходилось возвращать, что постепенно приводило к тому, что экономически активным гражданам этих стран все сложнее воспринимать и выполнять эти требования. Меры социальной изоляции были важны на первых этапах в начале пандемии, но с 2023 г. основной определяющий фактор дальнейшего развития эпидемических трендов COVID — иммунологический.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 23-21-00339 в СПб ФИЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ю. Переварюха, Биофизика, **67** (2) 386 (2022).
2. А. Ю. Переварюха, Биофизика, **66** (2), 384 (2021).
3. А. Ю. Переварюха, Биофизика, **66** (6), 1144 (2021).
4. Д. Пал, Д. Гхош, П. К. Сантра и Г. С. Махапатра, Биофизика, **67** (2), 301 (2022).
5. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, А. Б. Вагапов и др., Биофизика, **66** (1), 183 (2021).
6. А. Ф. Ванин, Биофизика, **65** (4), 818 (2020).
7. П. В. Ершов, Е. О. Яблоков, Ю. В. Мезенцев и др., Биофизика, **67** (6), 1109 (2022).
8. Ю. Д. Нечипуренко, А. А. Анашкина и О. В. Матвеева, Биофизика, **65** (4), 824 (2020).
9. G. E. Hutchinson, Ann. N. Y. Acad. Sci., **50**, 221 (1948).
10. В. Г. Ильичев, Биофизика, **53** (4), 697 (2008).
11. A. N. Frolov, Entomolog. Rev., **95** (2), 147 (2015).
12. А. В. Шабунин, Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика, **30** (6), 717 (2022).
13. Ф. М. Лосанова и Р. О. Кенетова, Нелинейный мир, **16** (1), 49 (2018).
14. C. Reed and J. M. Katz, Lancet, **375**, 1062 (2010).

15. M. I. Nelson, *J. Virol.*, **85** (2), 828 (2011).
16. A. Donnelly, R. Malik, and A. Elkholy, *Emerging Infect. Dis.*, **25** (9), 143 (2019).
17. R. B. Belshe, *Missouri Med.*, **109** (2), 119 (2012).
18. S. Wang, X. Zou, and Z. Li, *Front. Publ. Health*, **9** (6), 791600 (2021).
19. A. Mehregan, S. Pérez-Conesa, and Y. Zhuang, *Biochim. Biophys. Acta — Biomembranes*, **1864** (10), 183994 (2022).
20. B. J. Willett, J. Grove, and O. MacLean, *Nature Microbiol.*, **7**, 1161 (2022). DOI: 10.1038/s41564-022-01143-7
21. D. Y. Chen, C. V. Chin, and D. Kenney, *Nature*, **615**, 143 (2023). DOI: 10.1038/s41586-023-05697-2
22. F. De Maio, *Microbes and Infection*, **22** (10), 592 (2020).
23. N. Brusselaers, D. Steadson, and K. Bjorklund, *Nature Human. Soc. Sci. Commun.*, **9**, 91 (2022). DOI: 10.1057/s41599-022-01097-5
24. H. Oshitani, *Nature*, **605**, 589 (2022). DOI: 10.1038/d41586-022-01385-9
25. <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Japan-weighs-downgrading-COVID-19-despite-record-high-deaths>.
26. K. McMahan, V. Giffin, and L. H. Tostanoski, *Med — Clinical and Translational Report*, **3** (4), 262 (2022). DOI: 10.1016/j.medj.2022.03.004
27. S. A. Kemp, D. A. Collier, R. P. Datir, et al., *Nature*, **592**, 277 (2021). DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
28. J. Douglas, D. Winter, and A. McNeill, *Nature Commun.*, **13**, 6484 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-34186-9
29. M. D. April, D. P. Jason, and F. Naylor, *Southern Med. J.*, **115** (3), 115 (2022).
30. A. King, *New Science*, **246** (3280), 32 (2020).
31. G. Gerna, G. Campanini, F. Rovida, et al., *J. Med. Virol.*, **78** (7), 938 (2006). DOI: 10.1002/jmv.20645
32. A. Vabret, T. Mourez, S. Gouarin, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **36** (8), 985 (2003). DOI: 10.1086/374222
33. <https://ncovtrack.com/country/france/regions>.
34. L. Loyal, J. Braun, and L. Henze, *Science*, **374** (6564), eabh1823 (2021).
35. A. M. Syed, T. Y. Taha, and T. Tabata, *Science*, **374** (6575), 1626 (2021).
36. Т. А. Зайчук, Ю. Д. Нечипуренко, А. А. Аджубей и др., *Молекуляр. биология*, **54** (6), 922 (2020).
37. J. Lim, A. T. Tan, and N. Le Bert, *J. Experim. Med.*, **219** (10), e20220780 (2022).
38. S. André, M. Picard, and R. Cezar, *Cell Death & Differentiation*, **29**, 1486 (2022). DOI: 10.1038/s41418-022-00936-x
39. D. M. Altmann, E. M. Whettlock, and S. Liu, *Nat. Rev. Immunol.*, (2023). DOI: 10.1038/s41577-023-00904-7
40. R. Uraki, S. Iida, P. Halfmann, et al., *BioRxiv*, ID 505450v1 (2022). DOI: 10.1101/2022.08.26.505450v1
41. <https://theconversation.com/covid-what-we-know-about-new-omicron-variant-bf-7-196323>.
42. M. Moriyama, C. Lucas, and V. S. Monteiro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **120** (16), 18 (2023).
43. П. М. Кравец, *Вестн. Самарского гос. университета. Естественно-научная серия*, **9** (110), 19 (2013).
44. A. Y. Perevaryukha, *Biophysics*, **61** (2), 334 (2016).
45. Г. А. Мещеряков, В. А. Зуев, А. А. Иголкина и М. Г. Самсонова, *Биофизика*, **67** (3), 451 (2022).
46. А. Б. Медвинский, Б. В. Адамович, А. В. Русаков и др., *Биофизика*, **64** (6), 1169 (2019).
47. В. А. Дубровская, *Проблемы механики и управления: Нелинейные динамические системы*, **48**, 74 (2016).
48. А. Ю. Переварюха, *Биофизика*, **65** (1), 138 (2020).
49. R. Kundu, J. S. Narean, and L. Wang, *Nature Commun.*, **13**, 80 (2022). DOI: 10.1038/s41467-021-27674-x
50. A. D. Fakhroo, A. Thani, and H. M. Yassine, *Viruses*, **13** (1), 45 (2021). DOI: 10.3390/v13010045
51. S. Chawla and S. Chawla, *Microbiol. Insights*, **14** (4), 2021. doi:10.1177/11786361211041367
52. S. Mahanty, A. Prigent, and O. Garraud, *BMC Immunol.*, **16**, 31 (2015). DOI: 10.1186/s12865-015-0095-y
53. А. Ю. Переварюха, *Информатика и автоматизация*, **21** (3), 604 (2022).
54. А. В. Карпова, *Изв. Самарского научного центра РАН*, **17** (5), 1219 (2015).
55. В. В. Михайлов и Ю. С. Решетников, *Информационно-управляющие системы* **4** (95), 31 (2018).
56. Т. Н. Соловьева, *Информационно-управляющие системы*, **4** (83), 60 (2016).
57. A. V. Nikitina, *Comput. Mathem. Inform. Technol.*, **1** (1), 35 (2019).
58. А. Ю. Переварюха, *Динамические системы*, **7** (2), 157 (2017).
59. А. Ю. Переварюха, *Теория вероятностей и ее применения*, **68** (1), 182 (2023).
60. I. V. Trofimova, A. Yu. Perevaryukha, and A. B. Manvelova, *Techn. Phys. Lett.*, **48** (12), 305 (2022).
61. V. V. Mikhailov and I. V. Trofimova, *Techn. Phys. Lett.*, **48** (12), 301 (2022).
62. D. V. Desai and U. Kulkarni-Kale, *Methods Mol. Biol.*, **1184**, 333 (2014).
63. B. Zhang, R. Upadhyay, Y. Hao, et al., *BioRxiv*, ID 525203 (2023). DOI: 10.1101/2023.01.24.525203
64. Z. Sethna, Y. Elhanati, and C. Callan, *Bioinformatics*, **35** (17), 2974 (2019). DOI: 10.1093/bioinformatics/btz035
65. A. Kalok, S. Sharip, A. Hafizz, et al., *J. Environ. Res. Publ. Health*, **17**, 8522 (2020). DOI: 10.3390/ijerph17228522

Trend Analysis of the Current Epidemic Situation and Analysis of Factors Underlying Local Uneven Spread of COVID cases

A.Yu. Perevaryukha*

*St. Petersburg Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, 14-ya Linia 39, St. Petersburg, 199178 Russia

This research has been carried out by analyzing the specific processes of the local epidemic dynamics of COVID by comparing the qualitative differences in fluctuations in 2020 and 2023. Methods of nonlinear dynamics of the development of epidemic processes in a rapidly changing situation were used to identify and qualify trends and unique situations that sometimes changed extremely fast. A distinctive feature of the modern pandemic is a rather sharp change in local trends: the effect of the fading of the primary outbreak of the disease and the sudden sharp onset of a new epidemic wave after a long trend of decreasing daily infections. Minimization of the exposure to viral infections did not prevent spreading the virus but created the illusion of success. The existing experience in generating forecasts of epidemic outbreaks based on models of past epidemic processes could not help when faced with a new evolving virus. The previously obtained understanding of the development and completion of epidemic processes of influenza virus strains more likely hindered the prediction of the scenario for the completion of the spread of a new infection, which is also associated with the eventual nature of the process and a variety of dynamic situations. A victory over COVID in the phase of the minimum after the wave, which was announced by many countries, turned out to be premature. New Zealand and Japan, which opted for a strict lockdown strategy in 2020, had a surge of COVID cases in early 2023 because new strains came into circulation. Outbreaks of respiratory diseases known as the Spanish flu and swine flu pandemics, data from which were used by many countries to make predictions, had run their course naturally in two or three waves of illness. At the beginning of 2023, against the backdrop of a global positive trend, some countries have reported a record rise in both mortality and daily morbidity due to the emergence of locally circulating “alarm” strains. A current stage on isolation of stable regional strains substantiates the classification of a series of differentiated properties of the dynamics of regional epidemic situations. Among the observed epidemic effects, extreme phenomena in the form of instantaneous bifurcation destruction of established regimes such as a sharp transition from long-term damped oscillations to a new exponential outbreak in some infections are separately highlighted. The selected options for the development of epidemic transient oscillatory processes are separately introduced in equation forms with delay for local epidemic trends. Equations are proposed to describe three variants of development of the observed stages of local epidemics. The task of constructing a generalized predictive model of a pandemic to describe interrelated regional processes at this stage seems insoluble.

Keywords: epidemic waves, features of regional epidemics, oscillation decay scenarios, coronavirus evolution, equations with delay, bifurcations of oscillatory regimes, factors of subpopulation immune resistance to COVID