

แบบจำลองการติดเชื้อ โควิด-๑๙

Multiple Clusters & Targeted Vaccination: Theory

ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

ภาควิชาศัลยศาสตร์

รพ. รามาธิบดี

๑๒ พ.ค. ๒๕๖๔

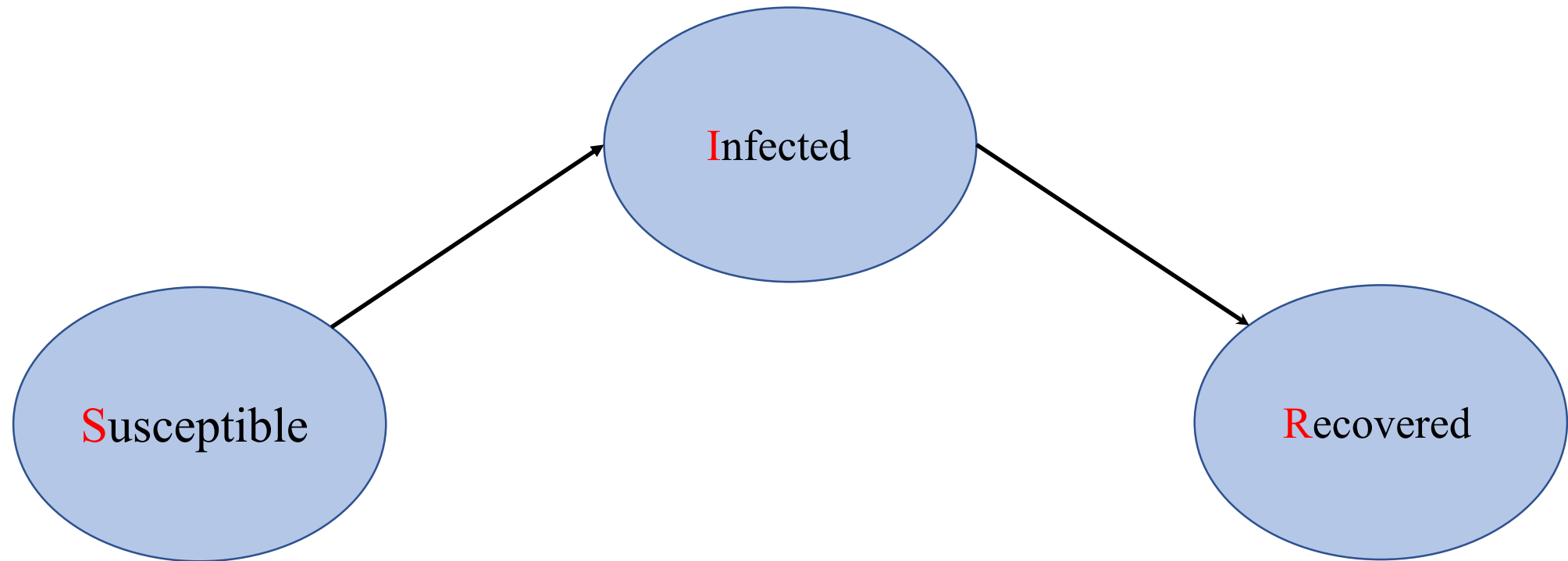
แบบจำลอง และ ประโยชน์

ทำนาย

- เจริญปริมาณ
- เจริญคุณภาพ

อธิบาย

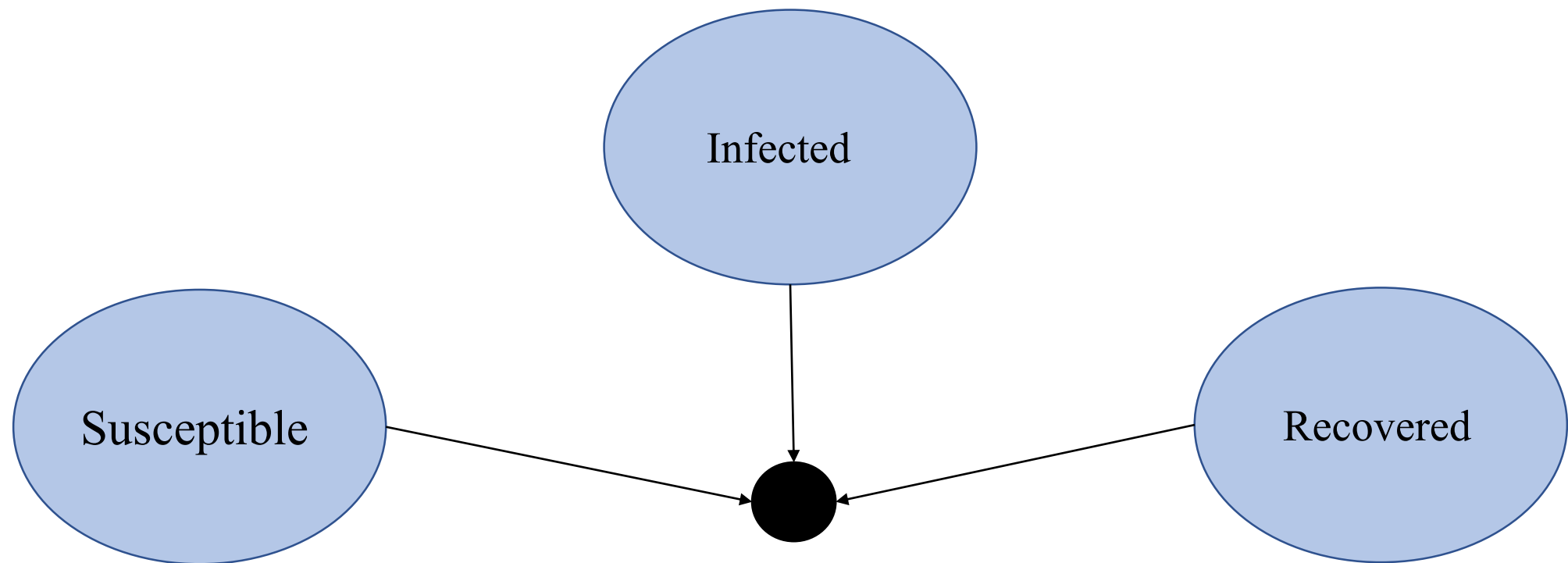
แบบจำลอง ๓ สถานะ



แบบจำลอง เป็น 3-state/compartment

Deterministic SIR model

กลุ่ม Recovered ไม่สามารถแพร่/ติดเชื้อได้อีก



ประชากร (Effective Population) เสมือนรวมตัวอยู่ที่จุดเดียว แพร่เชื้อถึงกันได้ทุกคน โดยมีโอกาสติดเชื้อเท่ากัน

สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR (Kermack-McKendrick Equations)

$$\begin{aligned}(1) \quad & \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} \\(2) \quad & \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) \\(3) \quad & \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)\end{aligned}$$

3 compartments:
 $N = S(t) + I(t) + R(t)$

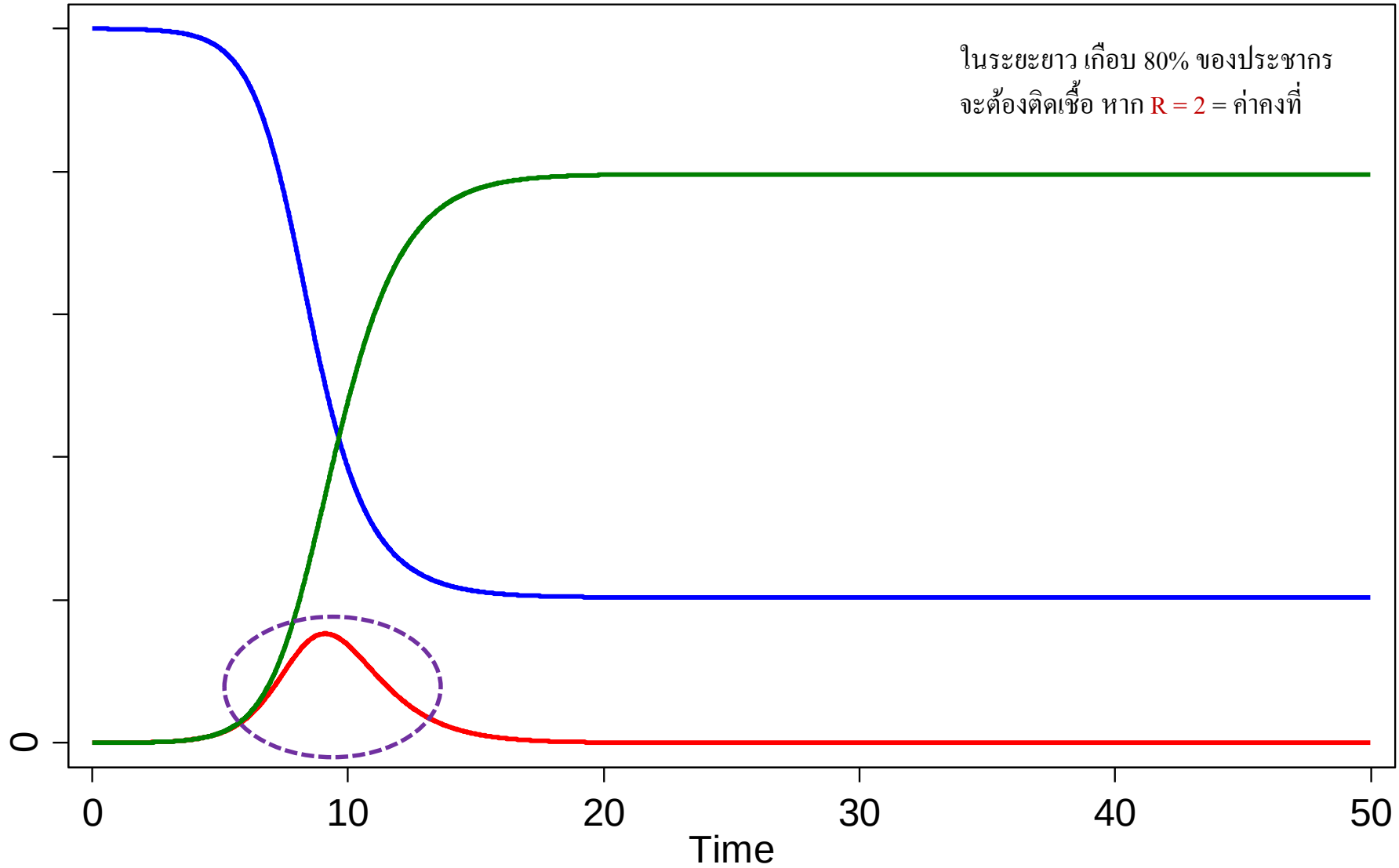
- สมการทั้ง 3 บรรยายถึงการเปลี่ยนแปลงของ $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ ต่อหน่วยเวลา ในประชากรขนาด N หลังเริ่มระบาด ณ เวลา t
- $N = S(t) + I(t) + R(t) =$ ค่าคงที่
- ไม่สามารถแก้สมการชุดนี้ ให้ได้คำตอบที่เขียนเป็นสูตรง่ายๆ ได้ (No closed form solutions)

สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR

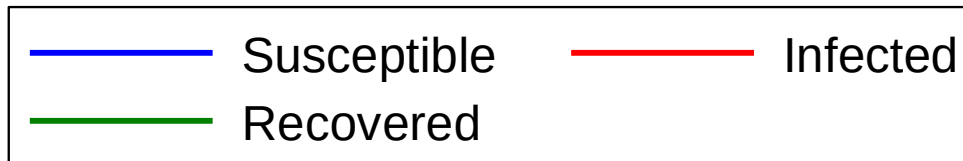
- แบบจำลองมีค่าสัมประสิทธิ์ ที่สำคัญเพียง ๒ ค่า
- ค่า β คืออัตราการแพร่เชื้อ (Transmission rate)
- ค่า γ คืออัตราการหายจากการติดเชื้อ (Recovery rate)
- และค่า $\frac{\beta}{\gamma} \equiv R$ เรียกว่า ค่า **Reproduction Ratio** หรือ **Reproduction number** คือ อัตราการแพร่เชื้อต่ออัตราการหายจากการติดเชื้อ อันจะเป็นค่าคงที่หรือไม่ก็ได้
- ดังนั้น $R = 2$ หมายความว่า ณ จุดเวลาหนึ่ง จะมีผู้ติดเชื้อใหม่ 2 ต่อผู้หายจากเชื้อ 1

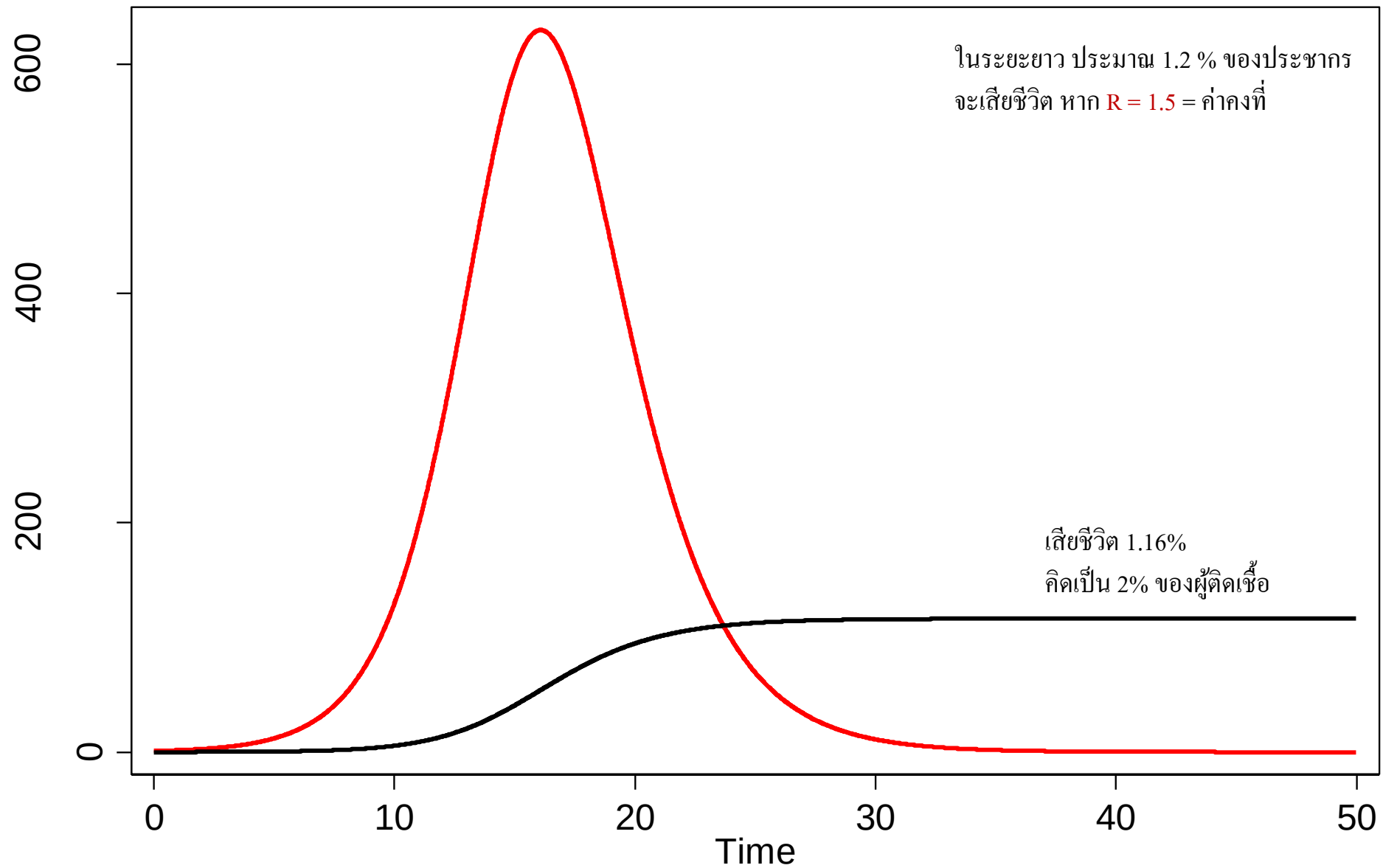
แก้สมการด้วยวิธีประมาณ
(Approximation) แล้ว
สร้างเป็นกราฟ

8000
6000
4000
2000
0



กราฟที่ได้จากการแก้สมการ 1 – 3 ในกรณีที่ $R = 2$; เริ่มต้นที่
ค่า N (ประชากร) = 10,000; $S(0) = 9,999$; $I(0) = 1$





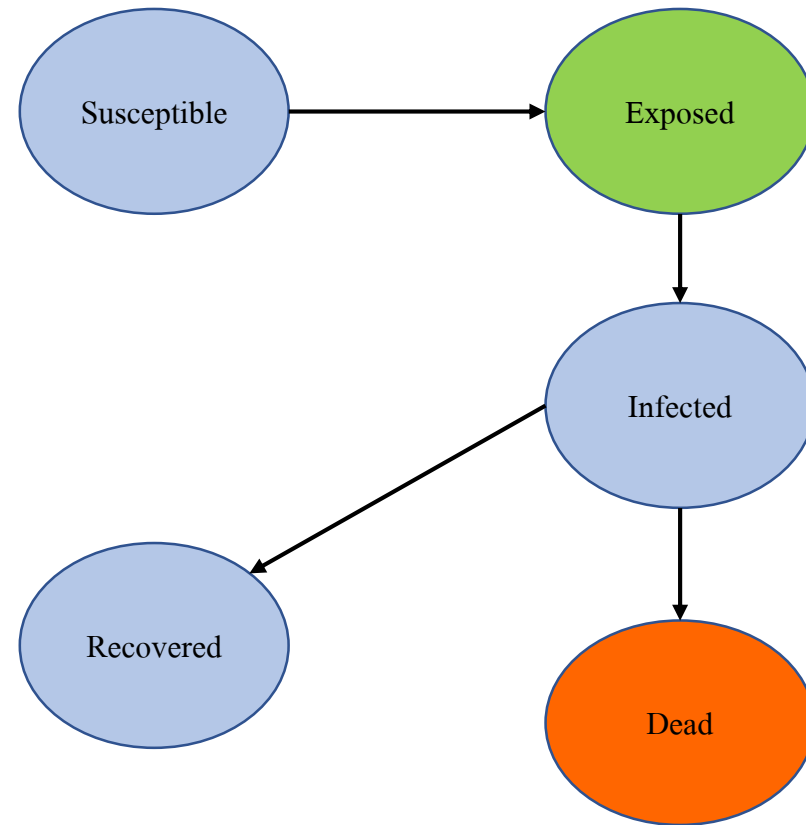
Infection Prevalence

Cumulative Deaths

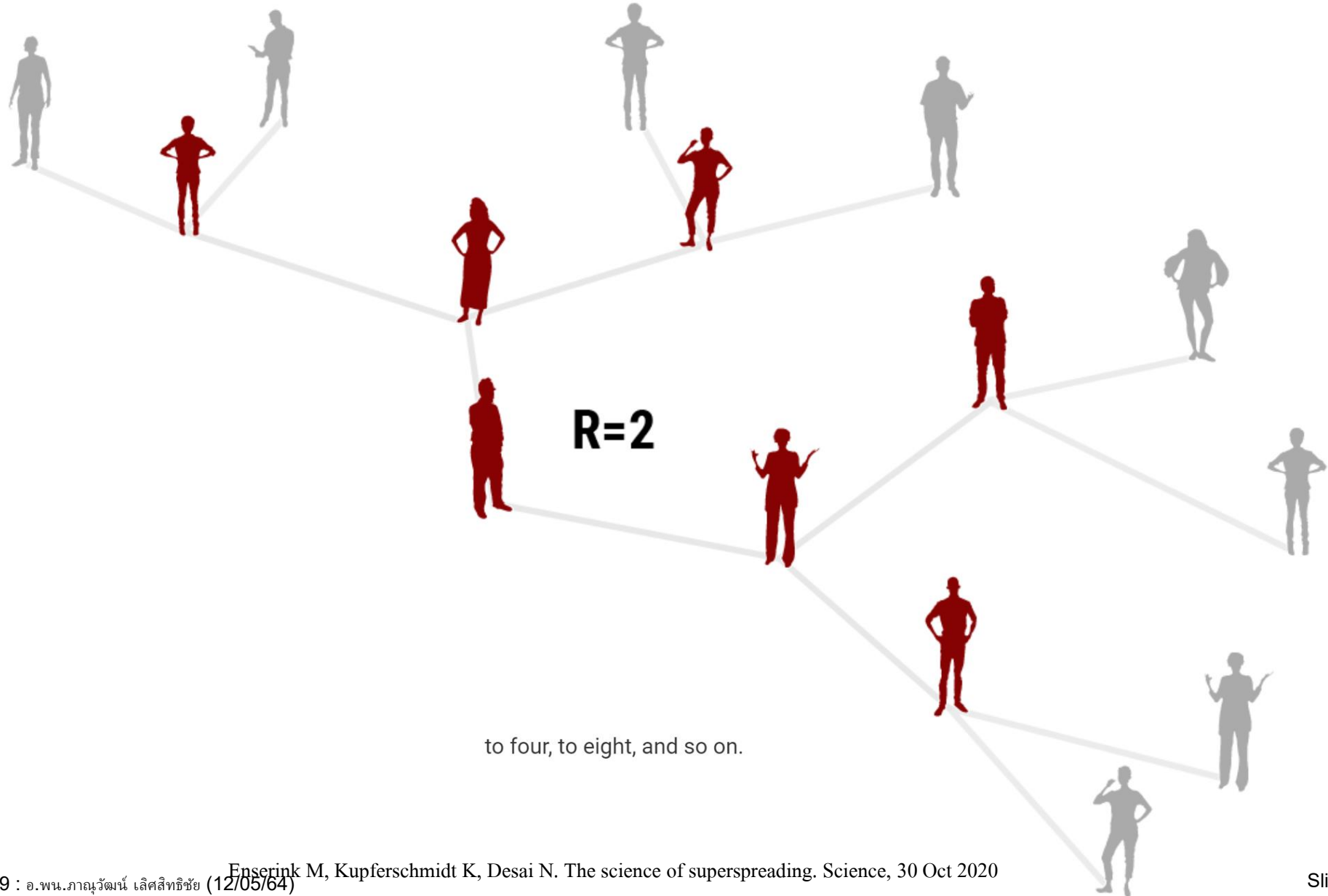
— Infected — Dead

แบบจำลองสมจริงมากขึ้น โดยเพิ่ม Compartment

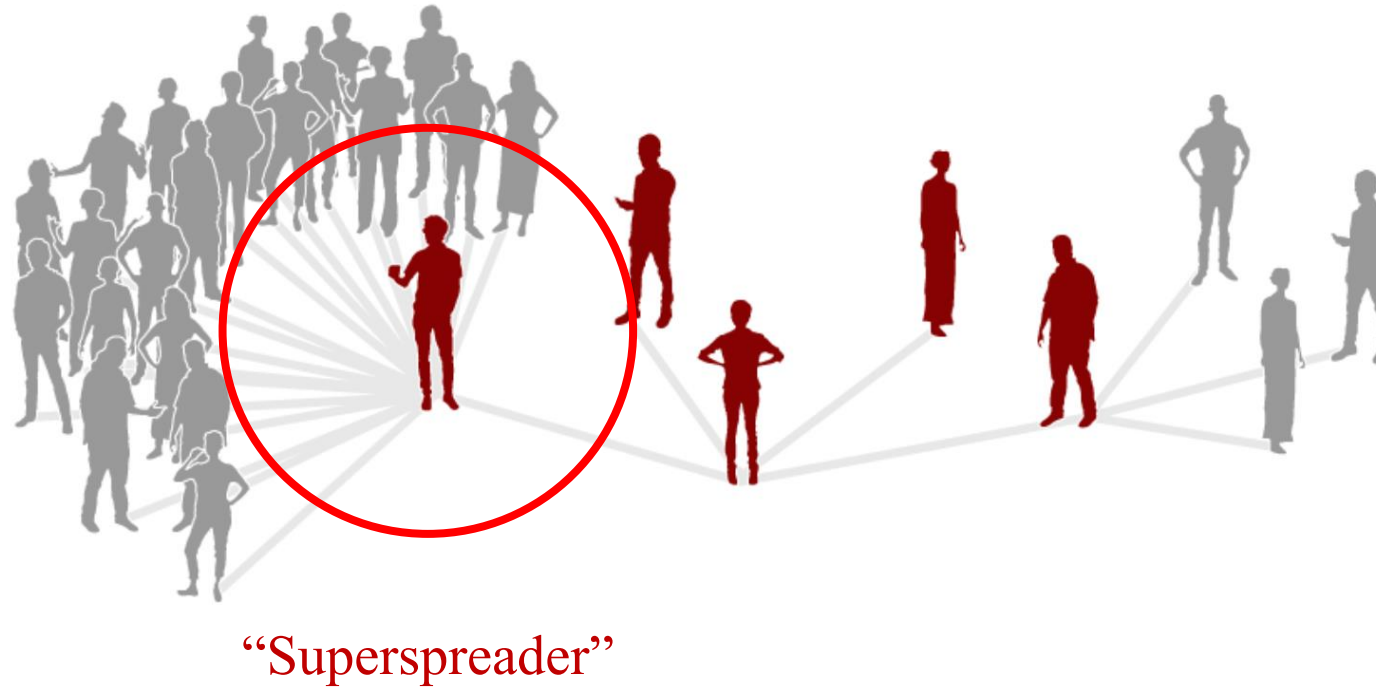
- SEIR
- SEIRD
- ฯลฯ



$R = 2$ หมายความว่า...



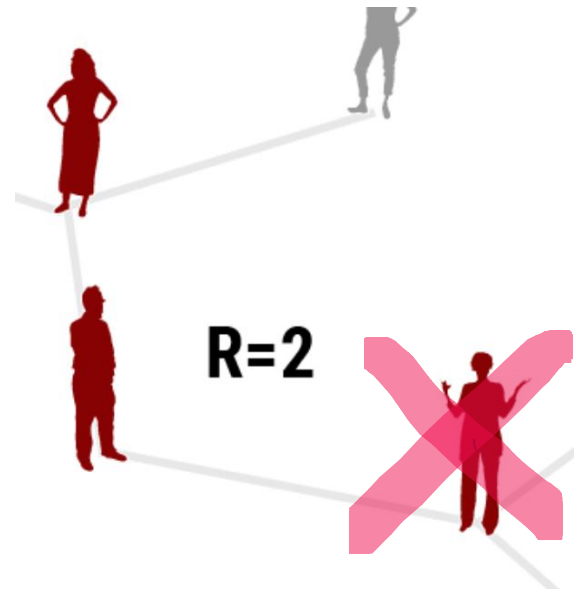
One person may infect four people.



Two of those may not transmit the disease to anyone else. One might pass it on to three others, and the fourth one may infect 21 people.

ค่า R

- หาก ค่า $R < 1$ ไม่เกิดการระบาด
- หาก $R = 2$ ลดให้เป็น 1 ได้ ต้องสร้างภูมิคุ้มกัน ในประชาชนอย่างน้อย $1/2$ หรือ 50% จึงจะไม่เกิดการระบาด
- หาก $R = 3$ ลดให้เป็น 1 ได้ ต้องสร้างภูมิคุ้มกัน ในประชาชนอย่างน้อย $2/3$ หรือ 67% จึงจะไม่เกิดการระบาด
- สัดส่วนของประชากรอย่างน้อย ที่ต้องมีภูมิคุ้มกัน จึงจะไม่เกิดโรคระบาด อาจเรียกว่า **Herd immunity threshold**



ค่า R_0 , R_t

นักวิจัยโรคติดเชื้อบางกลุ่ม จำลองการดำเนินโรค และผลกระทบของนโยบายควบคุม รักษา ป้องกันโรค โดยเน้นที่ ค่า R

- ค่า R ณ จุดเริ่มต้นของการระบาด ก่อนได้รับผลกระทบจากการควบคุม ป้องกันต่าง ๆ เรียกว่า **R_0 หรือ Basic reproduction number**
- ค่า R ณ จุดเวลาอื่นๆ ซึ่งอาจมีค่าเปลี่ยนแปลงไปตามนโยบายต่าง ๆ เรียกชื่อว่า **R_t หรือ Effective reproduction number**

Single Component Deterministic SIR ที่ค่า β_t แปรตามเวลาได้

มาตรการบรรเทา & ผ่อนปรนต่างๆ (ติดเชื้อมาก/ง่ายขึ้น) ณ เวลา t

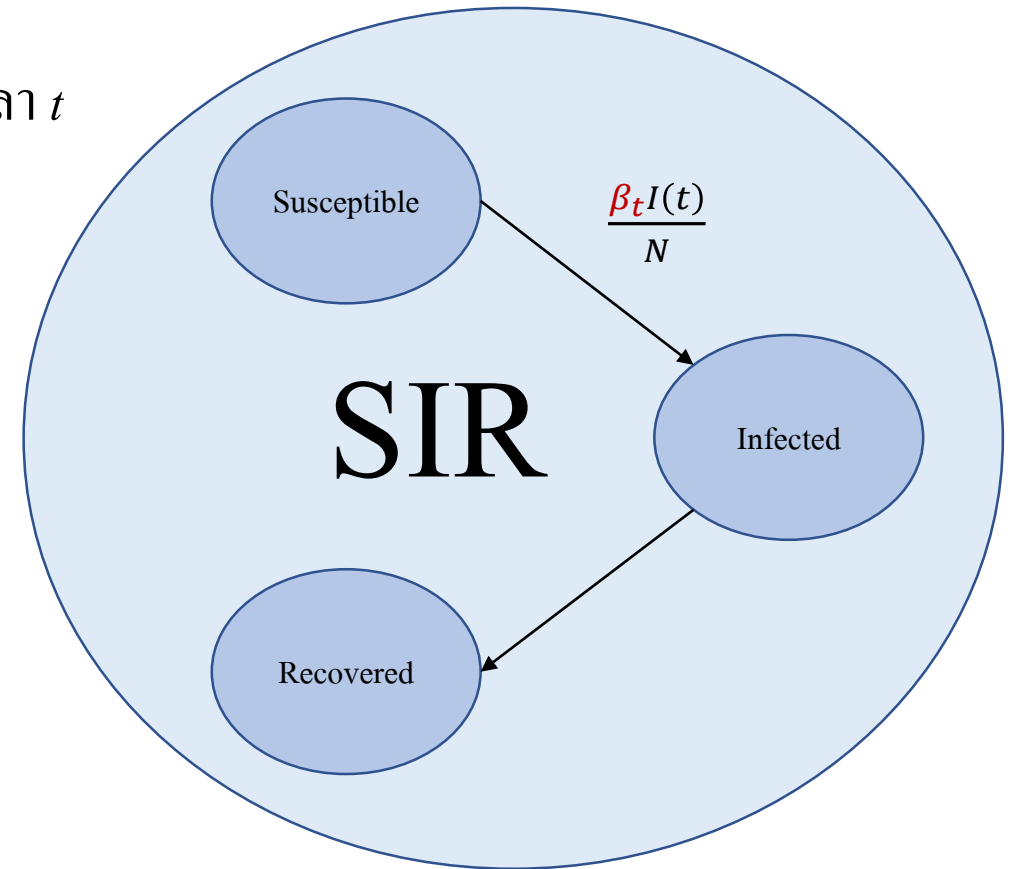
$$(1) \quad \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta_t I(t) S(t)}{N}$$

$$(2) \quad \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta_t I(t) S(t)}{N} - \gamma I(t)$$

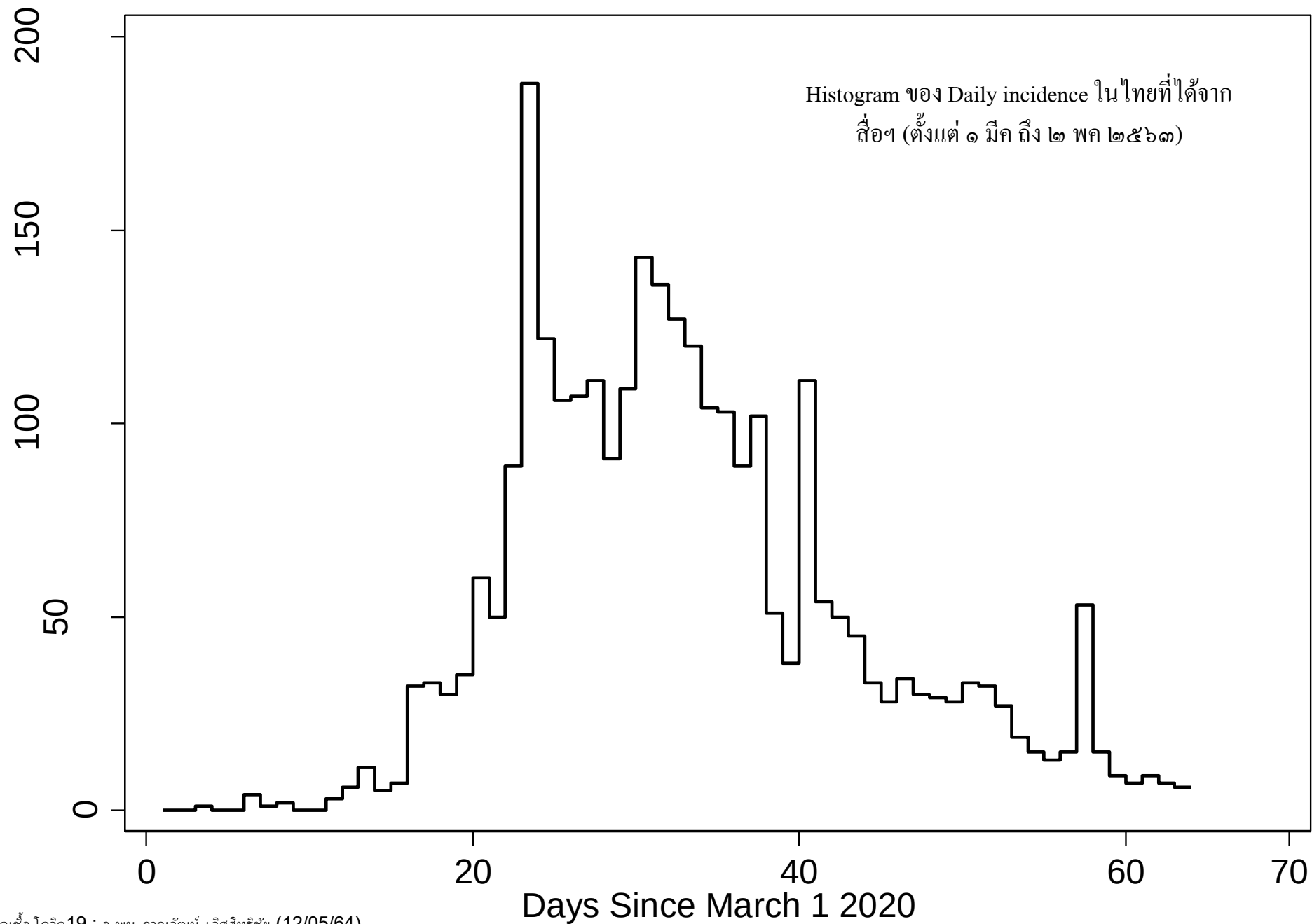
$$(3) \quad \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

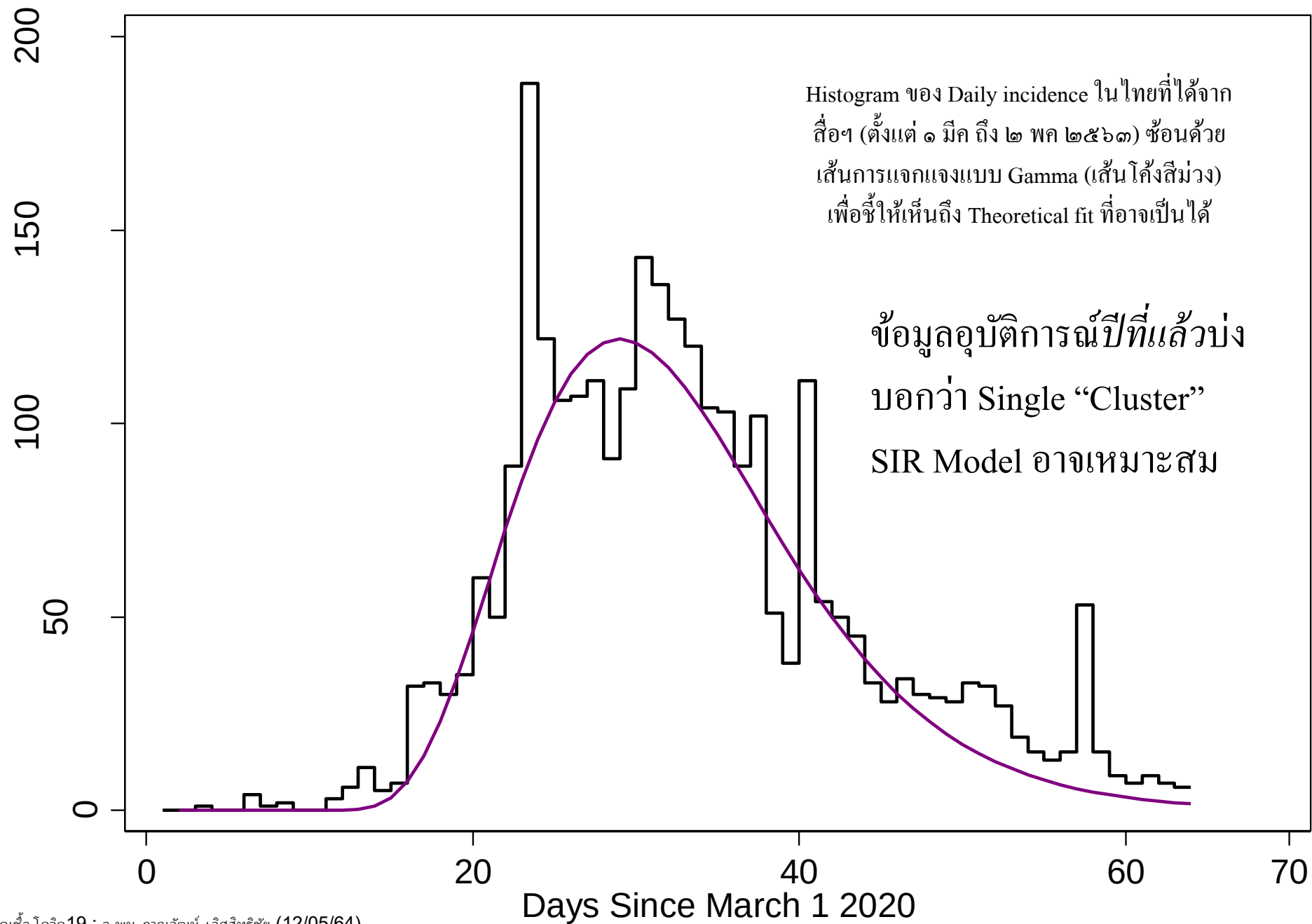
โดยที่ $R_t = \frac{\beta_t}{\gamma}$ = “Effective Reproduction Ratio”

และ การลดค่า R_t คือบรรเทา เพิ่มค่า R_t คือผ่อนปรน



Single Cluster/Component SIR





จำนวนผู้ป่วย/ผู้ติดเชื้อใหม่โรคโควิด 19 จากระบบเฝ้าระวัง และระบบบริการฯ และค้นหาในชุมชน รายวัน

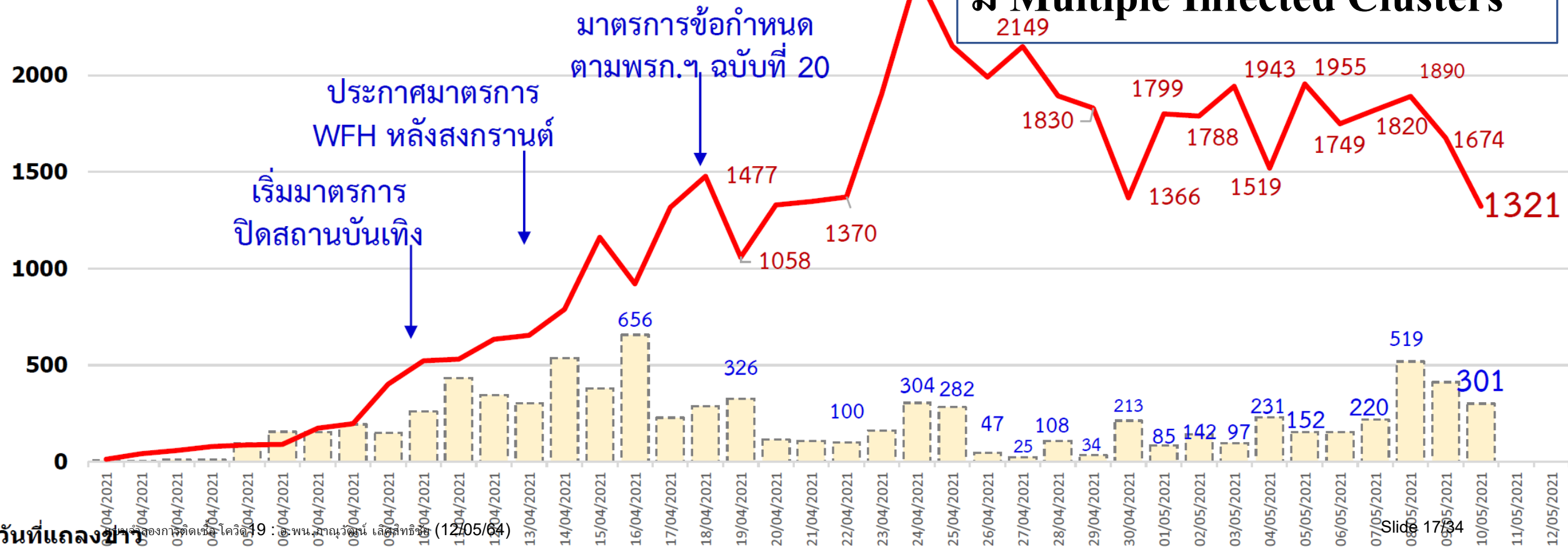
จำนวนผู้ป่วย/ผู้ติดเชื้อ
(ราย)

ในประเทศไทย ระลอก เมษายน 2564 (วันที่ 1 เมษายน – 10 พฤษภาคม 2564 เวลา 00:00 น.)

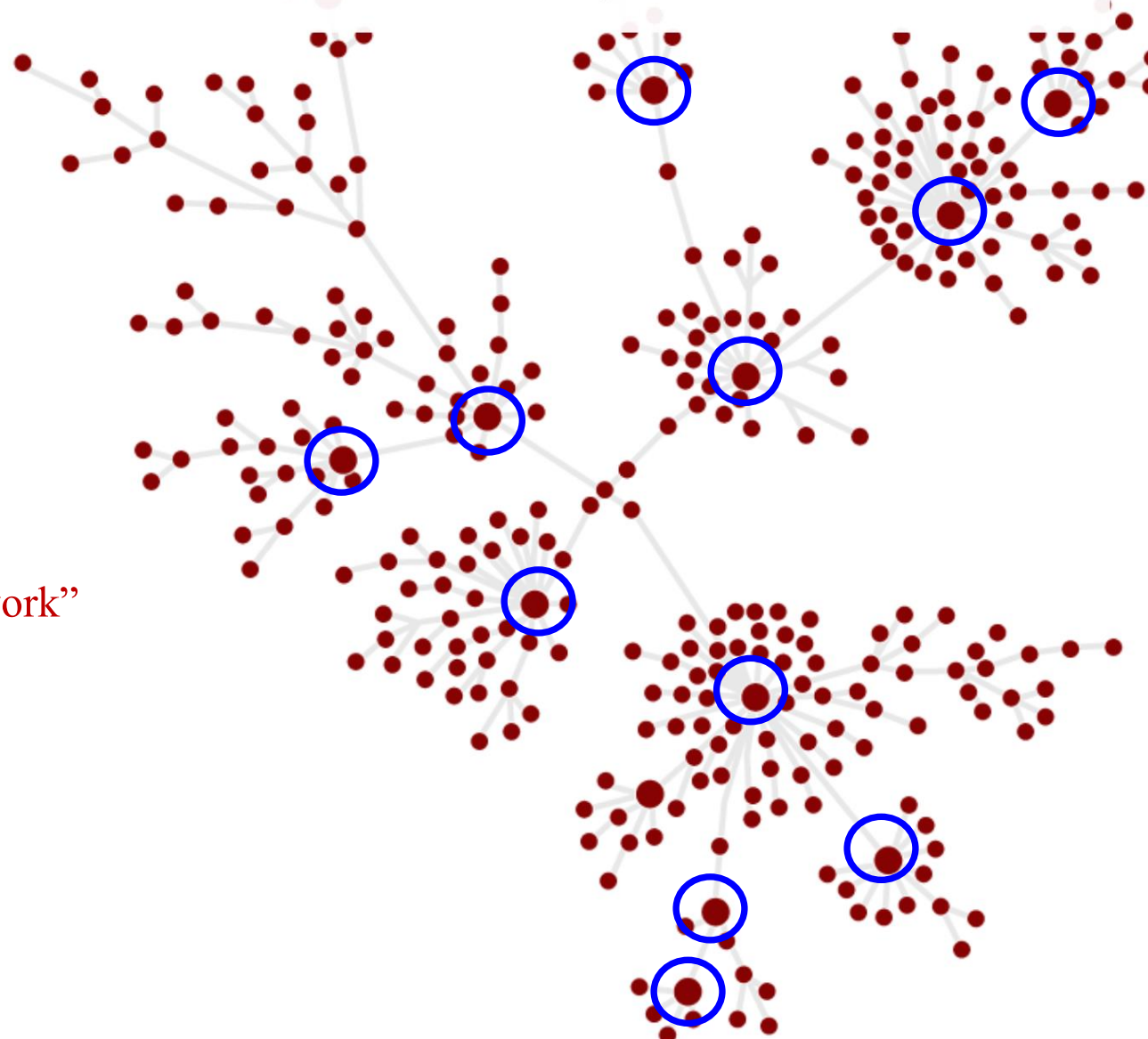
ผู้ติดเชื้อจากการเฝ้าระวังเชิงรุก

ผู้ป่วย/ผู้ติดเชื้อใหม่ ในระบบฯ

ข้อมูลสถานการณ์ป็นีระบุน่าจะ
มี Multiple Infected Clusters



It triggered a big outbreak. At least 97 people who attended the conference, or lived in a household with someone who did, tested positive.



ตัวอย่างการเกิด multiple infected clusters

Superspreaders:
10%-20% responsible for
80% of all infections

“Disassortative Network”

Enserink M, Kupferschmidt K, Desai N. The science of superspreading. Science, 30 Oct 2020

Multicomponent Deterministic SIR with Interaction

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t)$$

Weight or Interaction Matrix $\mathbf{W}$

$m + 1$ components:
 $i \in \{0, \dots, m\}$

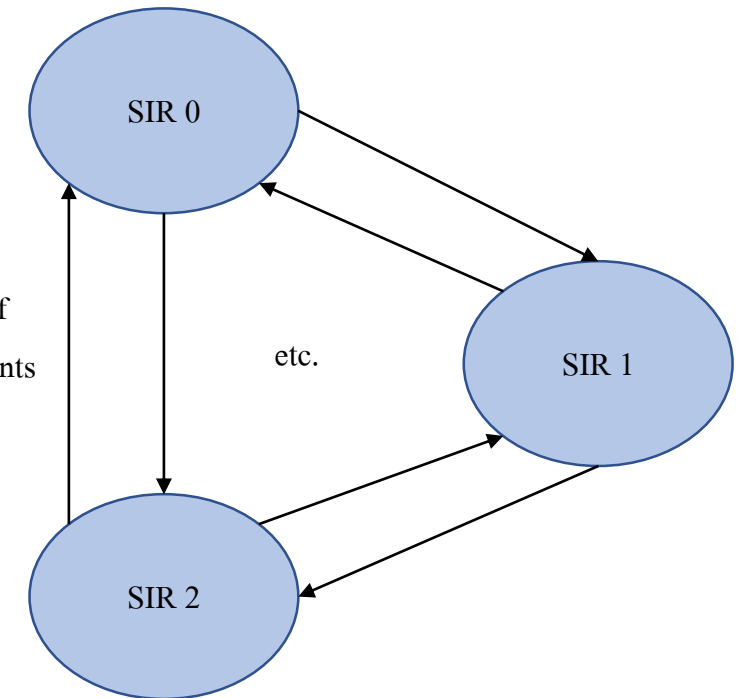
$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t)$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = 0 \quad (\text{no exchange})$$

$$\sum_k N_k = N \quad (\text{total population})$$

No exchange or flow of
people between components

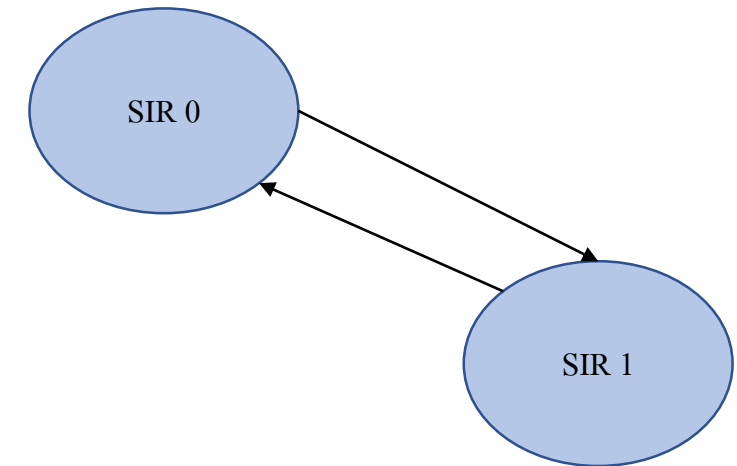


Two-component Deterministic SIR with Interaction

$$\begin{aligned} (1) \quad \frac{dS_1(t)}{dt} &= - \left(\frac{w_{10}\beta_{0,t}I_0(t) + w_{11}\beta_{1,t}I_1(t)}{w_{10}N_0 + w_{11}N_1} \right) S_1(t) \\ (2) \quad \frac{dI_1(t)}{dt} &= \left(\frac{w_{10}\beta_{0,t}I_0(t) + w_{11}\beta_{1,t}I_1(t)}{w_{10}N_0 + w_{11}N_1} \right) S_1(t) - \gamma_1 I_1(t) \\ (3) \quad \frac{dR_1(t)}{dt} &= \gamma_1 I_1(t) \quad (\text{and similar equations for the 0 component}) \end{aligned}$$

$$W = \begin{pmatrix} w_{00} & w_{01} \\ w_{10} & w_{11} \end{pmatrix} \quad \text{“Weight” or interaction matrix}$$

1 + 1 = 2 components



Two-component Deterministic SIR: Complete “Integration”

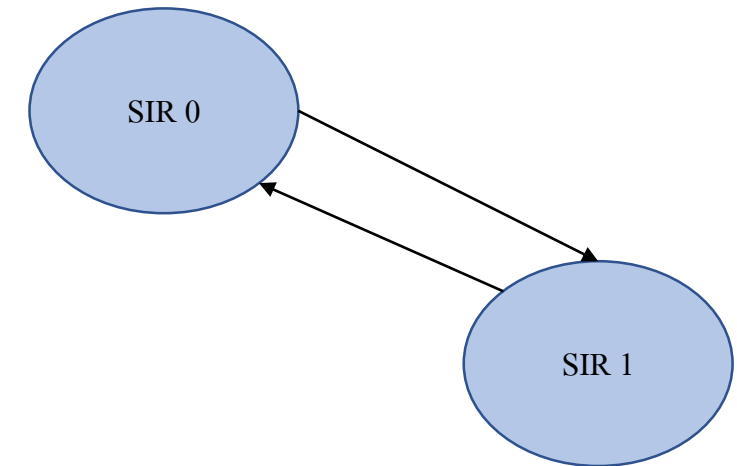
$$(1) \quad \frac{dS_1(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{0,t}I_0(t) + \beta_{1,t}I_1(t)}{N_0 + N_1} \right) S_1(t)$$

$$(2) \quad \frac{dI_1(t)}{dt} = \left(\frac{\beta_{0,t}I_0(t) + \beta_{1,t}I_1(t)}{N_0 + N_1} \right) S_1(t) - \gamma_1 I_1(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_1(t)}{dt} = \gamma_1 I_1(t) \quad (\text{and similar equations for the 0 component})$$

$$W = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{Complete “integration”}$$

1 + 1 = 2 components



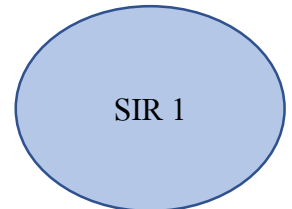
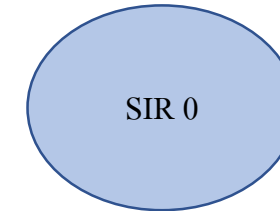
Two-component Deterministic SIR: Complete Separation

$$(1) \quad \frac{dS_1(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{1,t} I_1(t)}{N_1} \right) S_1(t)$$

$$(2) \quad \frac{dI_1(t)}{dt} = \left(\frac{\beta_{1,t} I_1(t)}{N_1} \right) S_1(t) - \gamma_1 I_1(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_1(t)}{dt} = \gamma_1 I_1(t) \quad (\text{and similar equations for the 0 component})$$

1 + 1 = 2 components



$$W = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{Complete separation}$$

Two-component Deterministic SIR: *One-way* Partial Separation

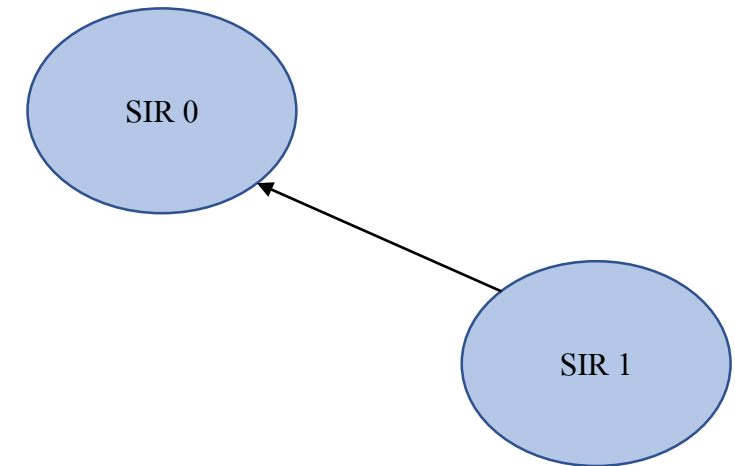
$$(1.1) \quad \frac{dS_1(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{1,t} I_1(t)}{N_1} \right) S_1(t)$$

$$(1.0) \quad \frac{dS_0(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{0,t} I_0(t) + \frac{1}{2} \beta_{1,t} I_1(t)}{N_0 + \frac{1}{2} N_1} \right) S_0(t)$$

(and similar equations for other compartments & components)

$$W = \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{“One-way” separation}$$

1 + 1 = 2 components



Two-component Deterministic SIR: *One-way* Partial Separation

$$(1.1) \quad \frac{dS_1(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{1,t} I_1(t)}{N_1} \right) S_1(t)$$

$$(1.0) \quad \frac{dS_0(t)}{dt} = - \left(\frac{\beta_{0,t} I_0(t) + \frac{1}{2} \beta_{1,t} I_1(t)}{N_0 + \frac{1}{2} N_1} \right) S_0(t)$$

(and similar equations for other compartments & components)

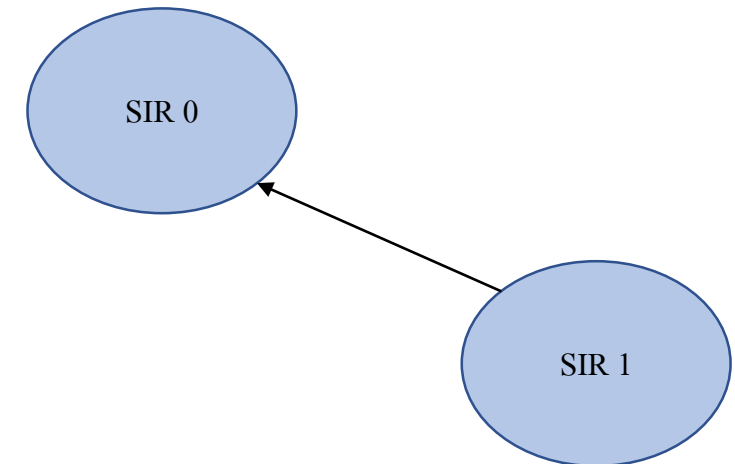
$$W = \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2} \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Partial

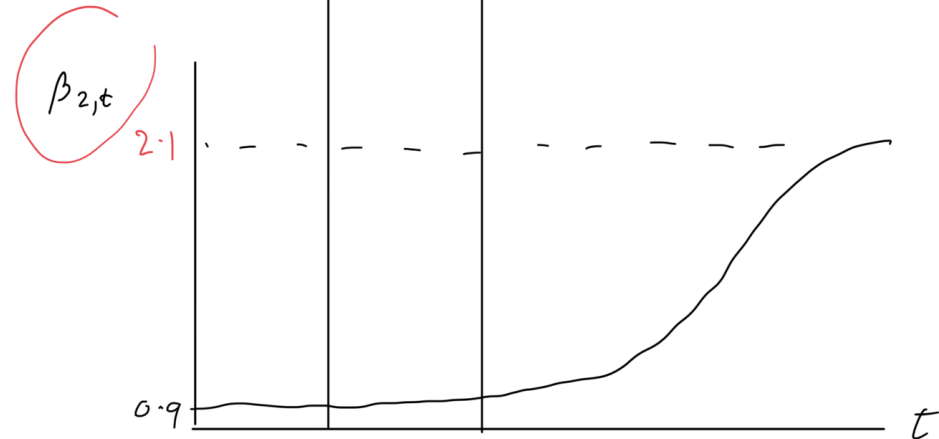
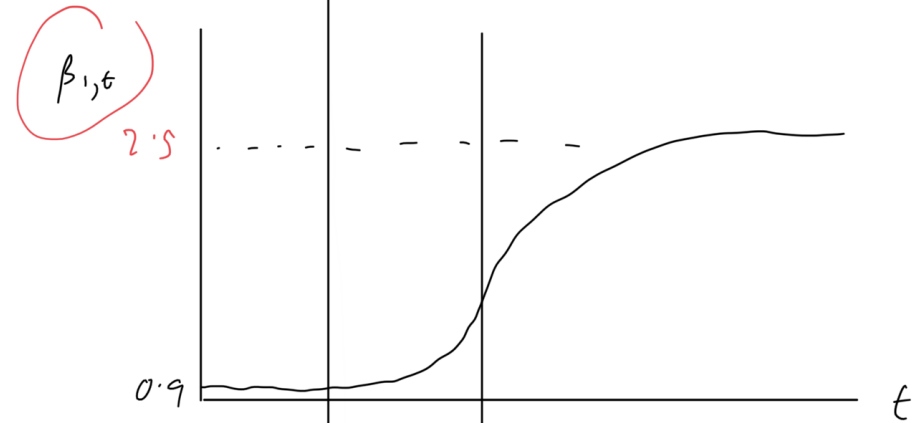
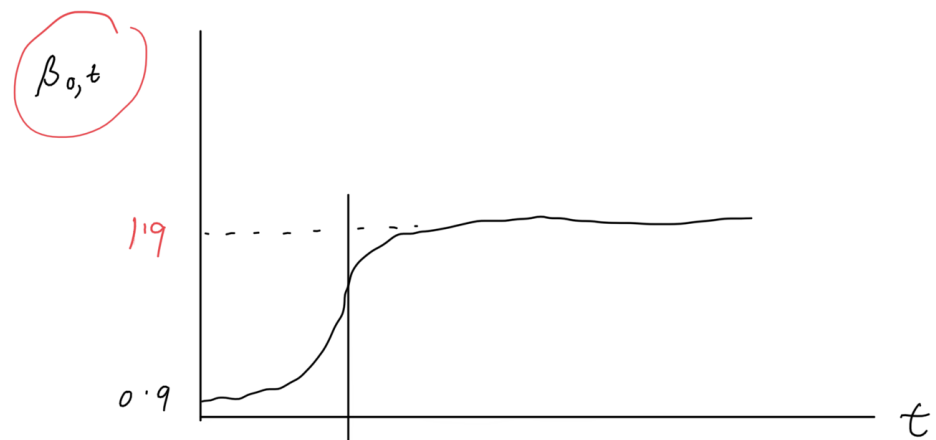
“One-way” separation

One-way

1 + 1 = 2 components



Staggered Changes to the Transmission Rates $\beta_{i,t}$



Multicomponent Deterministic SIR with Interaction

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t)$$

$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t)$$

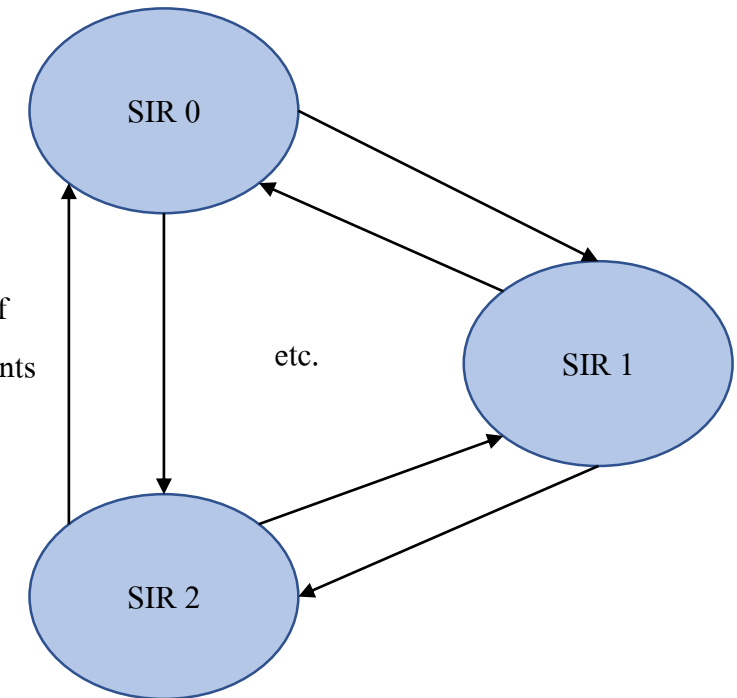
$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t)$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = 0 \quad (\text{no exchange})$$

$$\sum_k N_k = N \quad (\text{total population})$$

$m + 1$ components

No exchange or flow of
people between components



Multicomponent Deterministic SIR with Interaction

& Targeted Vaccination

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - v n_{i,t} S_i(t)$$

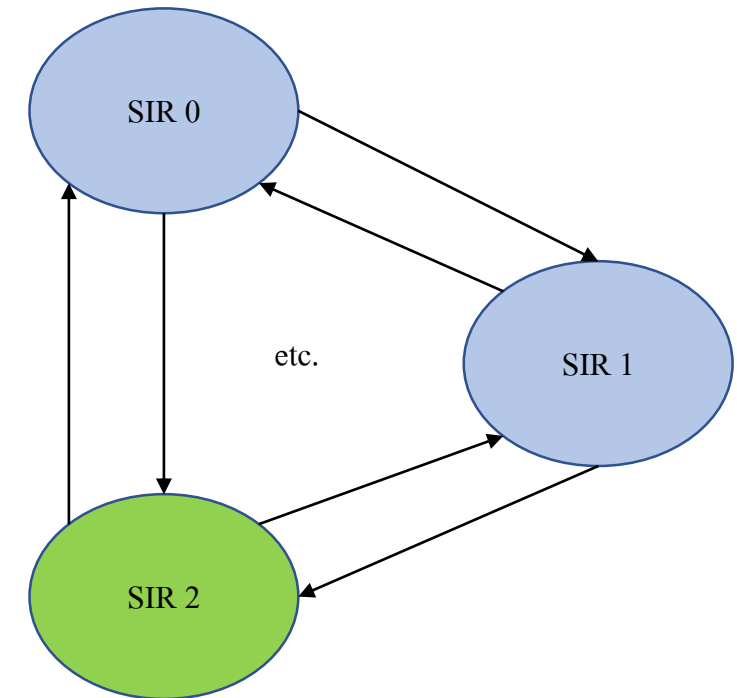
$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t) + v n_{i,t} S_i(t)$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = 0 \quad (\text{no exchange})$$

$$\sum_k N_k = N \quad (\text{total population})$$

$m + 1$ components



Multicomponent Deterministic SIR with Interaction

& Targeted Vaccination

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - v n_{i,t} S_i(t)$$

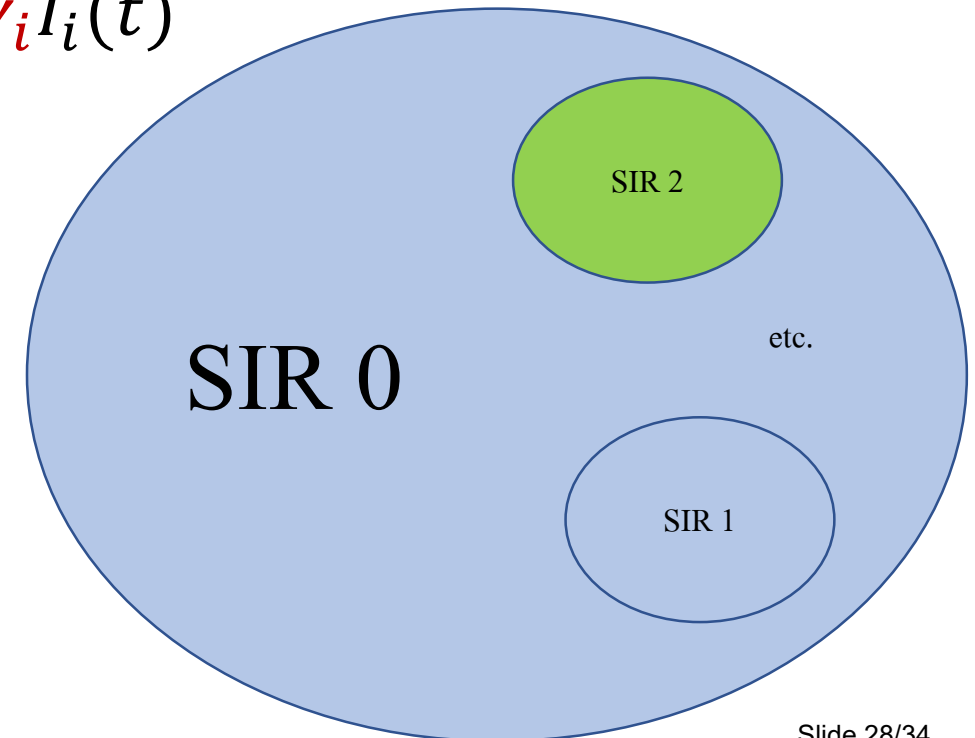
$m + 1$ components

$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t) + v n_{i,t} S_i(t)$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = 0 \quad (\text{no exchange})$$

$$\sum_k N_k = N \quad (\text{total population})$$



Multicomponent Deterministic SIR with Interaction

& Targeted Vaccination

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - v n_{i,t} S_i(t)$$

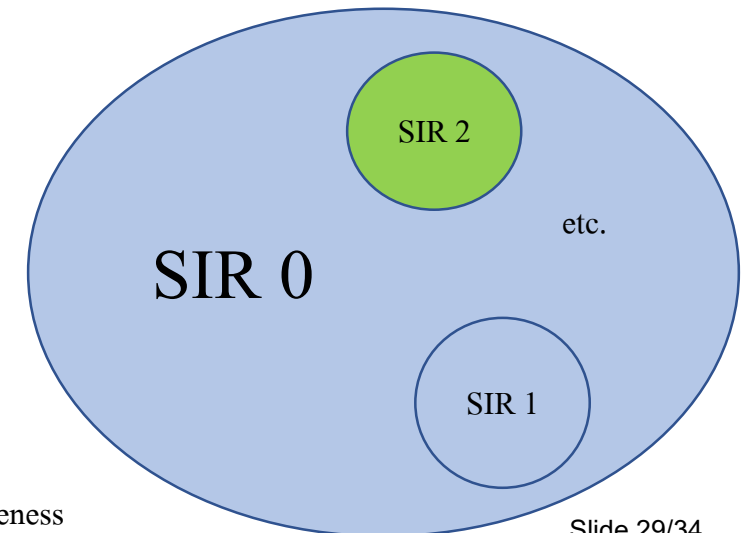
$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t) + v n_{i,t} S_i(t)$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = 0 \quad (\text{no exchange})$$

$$\sum_k N_k = N \quad (\text{total population})$$

v : ประสิทธิภาพวัคซีน;
 $n_{i,t}$: สัดส่วน/เวลา ประชาชน i
 ที่ได้รับวัคซีน ณ เวลา $t - \tau$ *



*Delayed effect of vaccination taken into account by assuming

vaccination at time $t - \tau$ where τ is time to maximum effectiveness

Multicomponent Deterministic SIR with Interaction & Exchange/Flow & Targeted Vaccination

$$(1) \quad \frac{dS_i(t)}{dt} = - \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - v n_{i,t} S_i(t) + \sum_k [f_{ki,t} S_k(t) - f_{ik,t} S_i(t)]$$

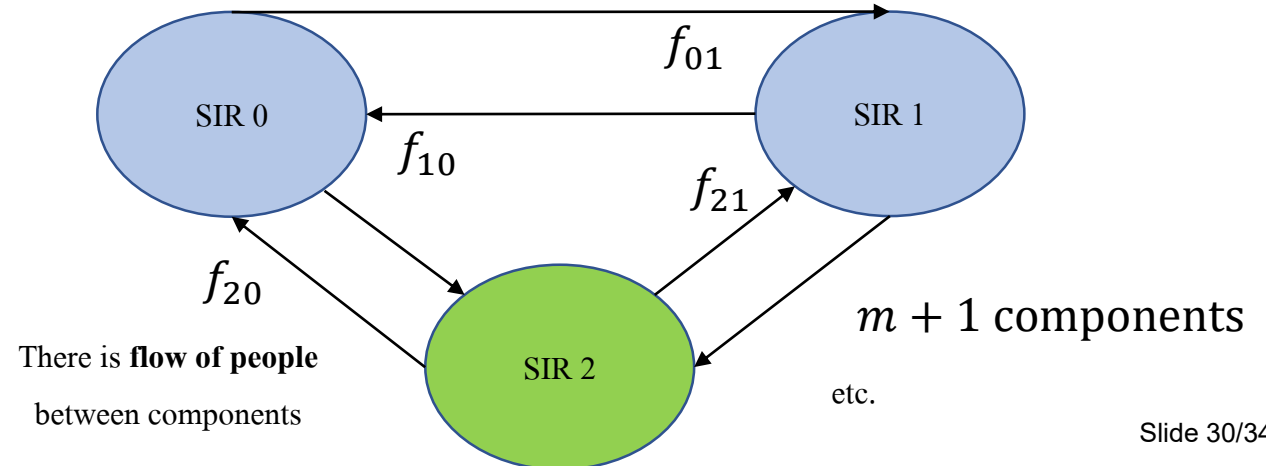
$$(2) \quad \frac{dI_i(t)}{dt} = \left(\frac{\sum_{k=0}^m w_{ik} \beta_{k,t} I_k(t)}{\sum_{k=0}^m w_{ik} N_k} \right) S_i(t) - \gamma_i I_i(t) + \sum_k [f_{ki,t} I_k(t) - f_{ik,t} I_i(t)]$$

$$(3) \quad \frac{dR_i(t)}{dt} = \gamma_i I_i(t) + v n_{i,t} S_i(t) \quad \text{"Flow matrix" } F_t = (f_{ij,t})$$

$$(4) \quad \frac{dN_i(t)}{dt} = \sum_k [f_{ki,t} S_k(t) - f_{ik,t} S_i(t)] + \sum_k [f_{ki,t} I_k(t) - f_{ik,t} I_i(t)]$$

$$\sum_k f_{ik,t} = f_{i,t} \equiv 1$$

$$\sum_k \frac{dN_k(t)}{dt} = \frac{dN(t)}{dt} = 0$$



Parameters & Variables (& Data)

- Transmission rate vector $\beta_t = (\beta_{i,t})$; recovery rate γ ;...
- Vaccine effectiveness v
- Vaccination rate vector $n_t = (n_{i,t})$
- Weight matrix $W = (w_{ij})$
- Flow matrix $F = (f_{ij})$
- Data from available sources (Ministry of PH)
- Sensitivity analysis: varying plausible values of parameters & variables for **qualitative prediction & explanation**

ประเด็นอื่น ๆ

Computer calculations done using STATA v. 14 codes

```
local n = 1(N)
local S = `S0'
local I = `I0'
local N = `8'
local i = 1
while `i' <= 100*`4' {
  local S = `S'*(1-`r0'*`I'*`dt'/`N')
  replace S = `S' if n == `i'
  local I = `I'*(1+`r0'*`S'*`dt'/`N'-`a'*`dt')
  replace I = `I' if n == `i'
  local D = `D'+`d'*`I'*`dt'
  replace D = `D' if n == `i'
  local R = `R'+`a'*`I'*`dt'
  replace R = `R' if n == `i'
  replace N = `N' if n == `i'
  local i = `i'+1
}
while `i' > 100*`4' & `i' <= 100*`5' {
  local S = `S'*(1-`rt'*`I'*`dt'/`N')
  replace S = `S' if n == `i'
  local I = `I'*(1+`rt'*`S'*`dt'/`N'-`a2'*`dt')
  replace I = `I' if n == `i'
  local D = `D'+`d'*`I'*`dt'
  replace D = `D' if n == `i'
  local R = `R'+`a2'*`I'*`dt'
  replace R = `R' if n == `i'
  replace N = `N' if n == `i'
  local i = `i'+1
}
if `I' + `6' > 1 {
  local I = `I' + `6' - 1
}
else {
  local I = `I' + `6'
  local S = `S' - 1
}
/*DOES NOT take away corresponding S*/
gen Iis = 0
local Iis = 1
while `i' > 100*`5' & `i' <= `n' {
  local N = `S'+`I'+`R'
  replace N = `N' if n == `i'
  local S = `S'*(1-`rt'*`I'*`dt'/`N')
  replace S = `S' if n == `i'
  local I = `I'*(1+`rt'*(1-`pi')*`S'*`dt'/`N'-`a2'*`dt')
  replace I = `I' if n == `i'
  /*Here, R is calculated from the ODE, thus there are rounding errors?*/
}
/*New Effective Reprod Ratio = rt*/
/*Sometimes if I < 1 at this point - will give negative I's !!!*/
/*Add New Infecteds ONLY ONCE OUTSIDE THE LOOP; & give to new compartment Iis*/
/*Create New COMPARTMENT for Isolated Infecteds*/
/*Effective population DOES NOT include Iis; there will be rounding errors*/
```

สรุป

- Multicomponent deterministic SIR เพื่ออธิบาย ข้อมูลอุบัติการณ์ ที่ไม่มี single peak แต่มี multiple peaks/ หรือ sustained plateauing
- สร้างแบบจำลองที่สมจริงมากขึ้น รวมถึง มีการแลกเปลี่ยน (exchange) ประชาชนระหว่าง กลุ่มชุมชน/ จังหวัด (clusters/components)
- มีการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายผลของการฉีดวัคซีนแบบมุ่งเป้า (ชุมชน/จังหวัดที่มีความเสี่ยงสูง)
- อาจต้องมีการขยายแบบจำลองไปเป็นกรณีที่มีความแปรปรวนสุ่ม (stochastic models)
- ยังไม่ได้ทำการคำนวณหรือแก้สมการจริง ยังไม่ได้นำข้อมูลใส่ลงในสมการ กำลังดำเนินการ