

SIR

(thời gian rời rạc và tham số thay đổi)

SIR

(thời gian rời rạc và tham số thay đổi)

- Ưu điểm:
 - Mô hình đơn giản nhất phù hợp dịch COVID-19 hiện nay [2]
 - Thời gian rời rạc → dễ hiểu, dễ sử dụng
 - Tham số thay đổi theo thời gian → phù hợp khi có nhiều biện pháp can thiệp
- Nội dung:
 - Trình bày mô hình SIR
 - Basic/effective/control reproduction numbers
 - Điều khiển số ca bệnh qua effective reproduction number

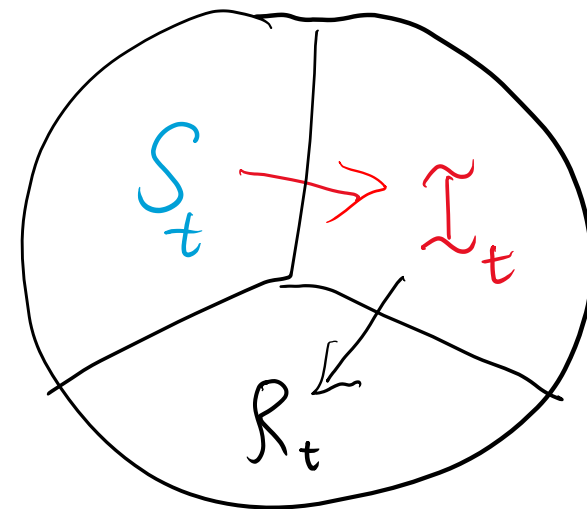
Ví dụ trực quan

- **Trường hợp 1:** Tập vật chủ chỉ có 1 cá thể bệnh. Cá thể bệnh này gặp **toàn** cá thể lành không có miễn dịch và sẽ gây ra 10 cá thể bệnh mới (gọi hệ số lây nhiễm cơ bản là $R_0 = 10$).
- **Trường hợp 2:** Giống trên nhưng giả sử 60% tập vật chủ **có miễn dịch** (không thể bị nhiễm bệnh). Cá thể bệnh trên vẫn gặp 10. Về trung bình, 6 cá thể (60% của 10) có miễn dịch nên không bị bệnh, chỉ 4 cá thể còn lại bị bệnh (gọi **effective reproduction number** là $R_e = R_0 * (1 - 60\%) = 10 * 40\% = 4$). Vẫn với $R_0 = 10$ như trên, nhưng số cá thể bệnh mới là $R_e = 4$. R_0 có thể không đổi nhưng R_e thay đổi khi số cá thể có miễn dịch thay đổi.
- **Trường hợp 3:** Giống trên nhưng giả sử 92% số cá thể có miễn dịch. Về trung bình, 1 cá thể bệnh gây ra $R_e = 10 * 8\% = 0.8$ cá thể bệnh mới (tương đương với 10 cá thể bệnh gây ra 8 cá thể bệnh mới). Số cá thể bệnh sẽ giảm dần rồi hết. Dịch bị kiểm chế.

SIR

SIR là một trường hợp đặc biệt của mô hình Kermack-McKendrick [1]

- **Giả thiết 1:** thời gian là ngày ($t \in \mathbb{N}$) và sự kiện gặp gỡ cũng như lây bệnh chỉ xảy ra tại các thời điểm cách nhau đúng 1 ngày.
- Tập vật chủ được chia thành 3 tập thay đổi theo thời gian:
 - \mathcal{S}_t : (**susceptible**) lành không có miễn dịch, có thể nhiễm bệnh
 - \mathcal{I}_t : (**infective**) bệnh, có thể lây bệnh cho cá thể trong \mathcal{S}_t
 - \mathcal{R}_t : (**removed**) không liên quan đến quá trình truyền bệnh (cách ly (**isolation**), có miễn dịch, khỏi bệnh/chết)
- S_t : số cá thể trong \mathcal{S}_t . Tương tự cho I_t và R_t .
- **Giả thiết 2:** Tổng số cá thể $N = S_t + I_t + R_t > 0$ không đổi



S_t

- **Giả thiết 3:** Một cá thể gặp $m > 0$ cá thể bất kì 1 ngày. Các sự kiện gặp gỡ là độc lập.

Để lây bệnh cần cá thể trong \mathcal{J}_t gặp cá thể trong \mathcal{S}_t ngày $t + 1$.
Một cá thể trong \mathcal{J}_t gặp $m \frac{S_t}{N}$ cá thể trong \mathcal{S}_t trong ngày.

- **Giả thiết 4:** Tỷ lệ lây bệnh là $0 < p < 1$ cho mỗi gặp gỡ giữa \mathcal{J}_t và \mathcal{S}_t .

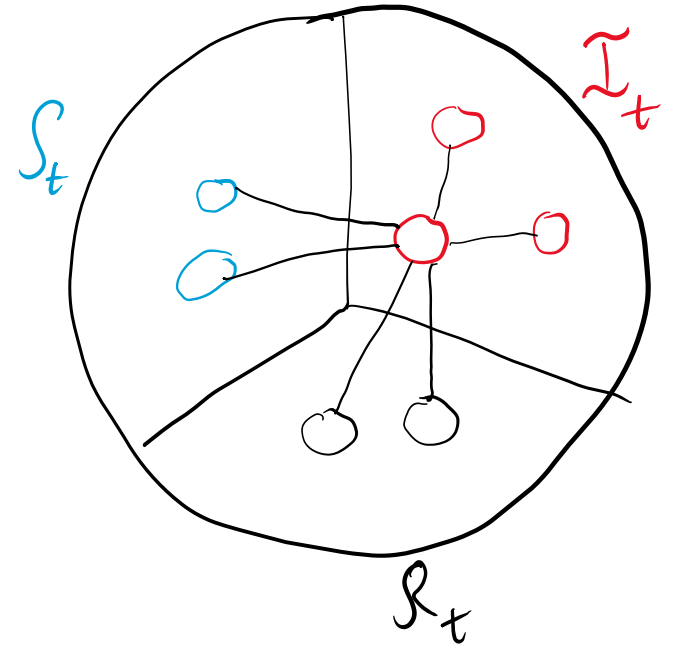
Số cá thể chuyển từ \mathcal{S}_t sang \mathcal{J}_{t+1} là

(số cá thể \mathcal{J}_t) * (số cá thể \mathcal{S}_t mà 1 cá thể \mathcal{J}_t gặp) * (tỷ lệ lây)

$$= I_t \left(m \frac{S_t}{N} \right) p = \frac{mp}{N} S_t I_t =: \beta S_t I_t, \text{ với } \beta = \frac{mp}{N}.$$

Ta có phương trình 1

$$\Delta S_t := S_{t+1} - S_t = -\beta S_t I_t$$



$$m \frac{1}{3} = 2$$

$$\Delta S_t = -\frac{mp}{N} S_t I_t = -\beta S_t I_t$$

Giảm tốc độ lây từ dễ đến bất khả thi (phù hợp kinh nghiệm thực tế):

- Giảm tỷ lệ lây bệnh p : khẩu trang, rửa tay, .v.v.
- Giảm số gặp gỡ m : giãn cách xã hội, quãng đường di chuyển, .v.v.
- Giảm số ca bệnh I : cách ly
- Giảm số cá thể không miễn dịch S : vắc-xin
- Tăng N : đẻ thêm 😊 (đùa tí, N không đổi, mà S tăng khi N tăng)

Tuy nhiên **mục đích** là điều khiển số ca bệnh I_t

β : transmission rate

Nếu $S_t = N_0$, $I_t = 1$, và $N = N_0 + 1$ thì

$$\Delta S_t = -\beta N_0 = -mp \frac{N_0}{N} \approx -mp.$$

Nghĩa là **thả 1 ca bệnh vào một tập thể toàn S thì nó tạo ra βN_0 ca bệnh mới trong ngày đầu tiên.** βN_0 xấp xỉ

$$\beta N = mp = (\text{số gặp gỡ/ngày}) * (\text{tỷ lệ lây/mỗi gặp gỡ}).$$

βN chỉ có ý nghĩa thực tế khi hầu như toàn bộ tập vật chủ là S (S_t/N xấp xỉ 1).

Nhắc lại rằng

$$\beta S_t = (\text{số cá thể } S_t \text{ mà 1 cá thể } I_t \text{ gặp}) * (\text{tỷ lệ lây}) = mp \frac{S_t}{N}.$$

Tại thời điểm t , 1 ca bệnh gây ra βS_t ca bệnh mới trong 1 ngày. βS_t có ý nghĩa thực tế tại mọi thời điểm và phải được dùng khi S_t/N khác xa 1 (cả khi $t = 0$).

$$I_t$$

- Mean infectious period: $1/\gamma$ ($0 < \gamma < 1$)

I cá thể bệnh bị loại bỏ trong $1/\gamma$ ngày (trung bình), nên hôm na là $\frac{1}{\gamma} = I\gamma$ cá thể bị loại bỏ trong 1 ngày. Ta có phương trình 2:

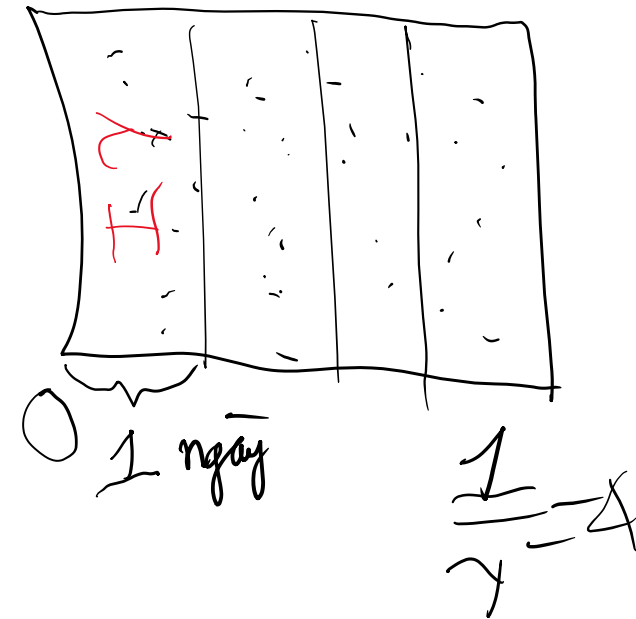
$$I_{t+1} - I_t = (\text{số cá thể mới đổ bệnh}) - (\text{số cá thể bệnh bị loại bỏ}),$$

hay

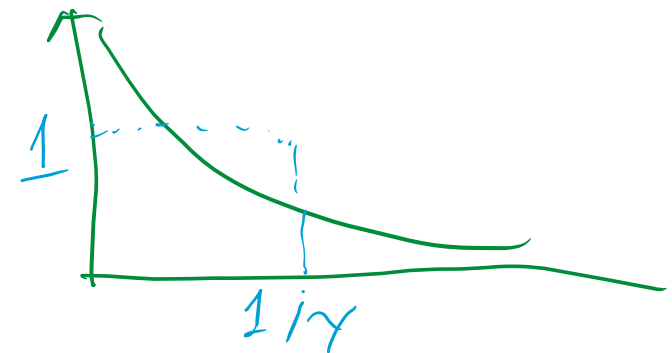
$$\Delta I_t = \beta S_t I_t - \gamma I_t = (\beta S_t - \gamma) I_t$$



Phân phối đều

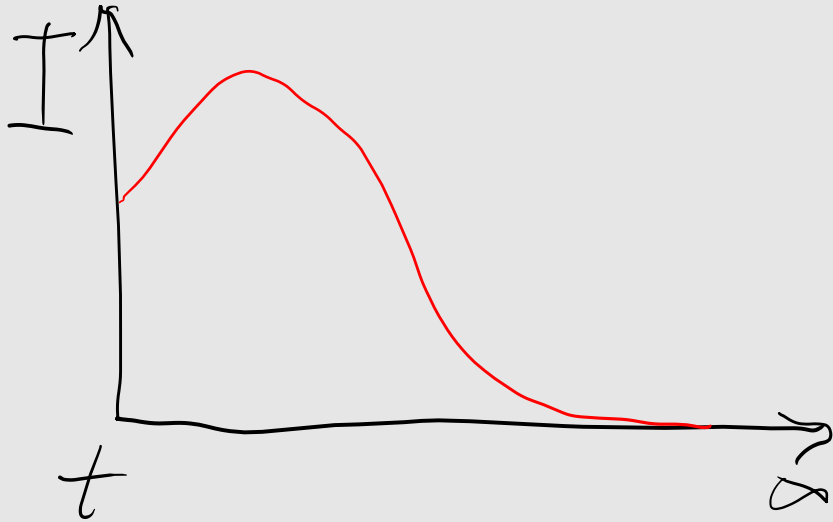


Phân phối mũ

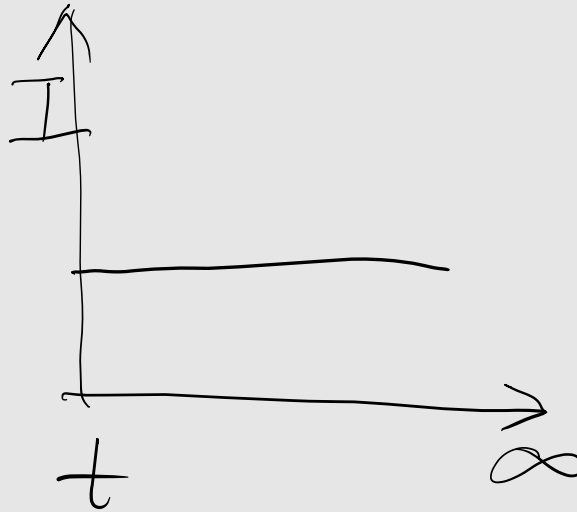


Ba ngữ cảnh cho $\Delta I_t = (\beta S_t - \gamma)I_t$ (t là hôm nay)

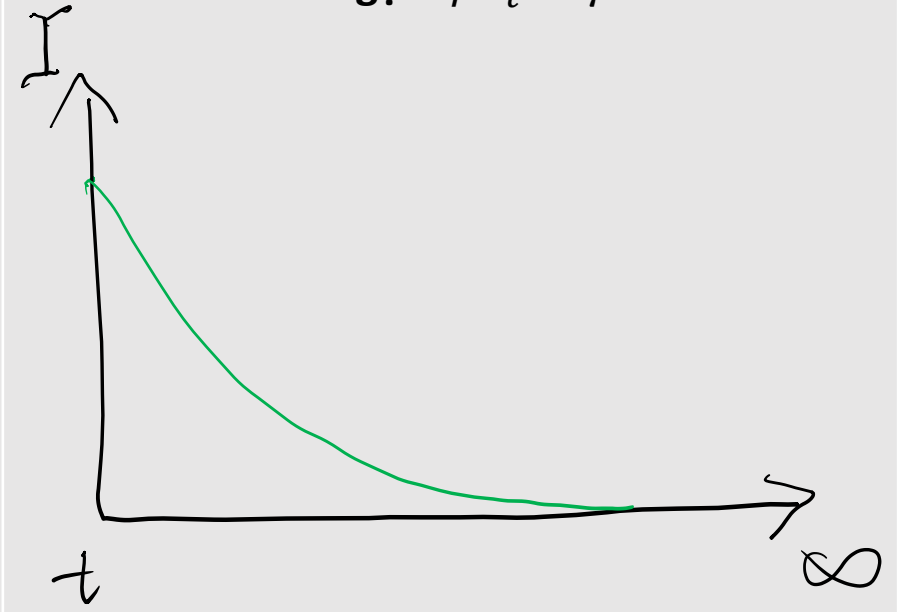
Hết gạo: $\beta S_t > \gamma$



Cân bằng: $\beta S_t = \gamma$



Đủ gạo: $\beta S_t < \gamma$



Cân bằng nghĩa là **số cá thể mới mắc bệnh = số cá thể khỏi bệnh/chết**. Như hệ thống y tế sắp đạt ngưỡng thì duy trì vậy (chỉ khổ ace y tế).

Viết lại ΔI_t

$$\Delta I_t = (\beta S_t - \gamma) I_t$$

Chú ý rằng

$$\begin{aligned} \beta S_t < \gamma &\Leftrightarrow S_t \frac{\beta}{\gamma} < 1 \Leftrightarrow \frac{S_t}{N} \mathbb{R}_0 < 1, \text{ với } \mathbb{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma} \\ &\Leftrightarrow \tilde{\mathbb{R}}_{e,t} < 1, \text{ với } \tilde{\mathbb{R}}_{e,t} = \frac{S_t}{N} \mathbb{R}_0 \end{aligned}$$

Chú ý $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t} = \mathbb{R}_0 * (\text{phần trăm cá thể trong } S_t)$

Phương trình cho I_t được viết lại như sau ($I_t > 0$)

$$\frac{\frac{1}{\gamma} \Delta I_t}{I_t} = \tilde{\mathbb{R}}_{e,t} - 1$$

Basic reproduction number \mathbb{R}_0

- \mathbb{R}_0 : the **average** number of secondary cases caused by a **typical** primary case in an **infinite and entirely** susceptible population during its entire period of infectiousness [3]
- Nôm na là thả một cá thể bệnh vào một tập thể toàn **susceptible** thì nó tạo ra \mathbb{R}_0 ca khác trong suốt quá trình truyền bệnh của nó (cho đến khi nó bị loại bỏ)
- \mathbb{R}_0 chỉ dễ hiểu khi sự truyền bệnh đồng nhất (loại bỏ được “**average**” và “**typical**”). Còn “**infinite**” để tập vật chủ đủ lớn (không chỉ có 1 nhóm). “**infinite**” cũng giúp đơn giản hóa \mathbb{R}_0 trong SIR vì khả năng **primary case** gặp lại một ca đã bị lây từ nó là 0 trong **infinite population**. Do đó coi như **primary case** gặp toàn **susceptible** trong suốt quá trình truyền bệnh (thay vì chỉ ngày đầu tiên).
- Tính \mathbb{R}_0 cho SIR: Thả một ca số 0 vào tập thể toàn \mathcal{S} , tính số ca được tạo ra bởi nó, và lấy giới hạn của số này khi $N \rightarrow \infty$ nhưng m và p cố định. Nhắc lại với $S_t = N_0$, $I_t = 1$, và $N = N_0 + 1$ thì ca số 0 tạo ra $\beta N_0 = mpN_0/(N_0 + 1)$ ca mới trong ngày đầu tiên. Khi $N \rightarrow \infty$ thì βN_0 dần đến mp . Khi $N \rightarrow \infty$ thì ca số 0 tạo ra mp ca mới mỗi ngày trong suốt $1/\gamma$ ngày (trung bình). Vì vậy

$$\mathbb{R}_0 = (\text{số gặp gỡ/ngày}) * (\text{tỷ lệ lây/mỗi gặp gỡ}) * (\text{số ngày truyền bệnh trung bình}) = mp/\gamma$$

- $\mathbb{R}_0 = mp/\gamma$ khác nhau cho từng nước/tỉnh/thành phố .v.v. Nó phụ thuộc:
 - m : mật độ dân số, quãng đường di chuyển trung bình, .v.v.
 - p : văn hóa (ôm hôn, khẩu trang), giới tính (vệ sinh cá nhân), .v.v.
 - γ : cách ly, nhập viện, .v.v.
- \mathbb{R}_0 hay nói được hiểu là **\mathbb{R}_0 -xã hội hoạt động bình thường**. Nó vẫn khác nhau cho từng nước/tỉnh/thành phố .v.v.
- Khi dịch bệnh xảy ra cần $\mathbb{R}_{0,t}$ do các biện pháp can thiệp thay đổi \mathbb{R}_0 . $\mathbb{R}_{0,t}$ cũng được gọi là **control reproduction number**. Thường **\mathbb{R}_0 -xã hội bình thường = $\max \mathbb{R}_{0,t}$** và là hằng số cho xã hội đó.

$$\tilde{\mathbb{R}}_{e,t} = \mathbb{R}_0 * (\text{phần trăm cá thể trong } \mathcal{S}_t)$$

- \mathbb{R}_e : the average number of secondary infections caused by a typical primary infection at time t .
- βN và βS_t là về số ca được tạo ra tại một thời điểm, còn \mathbb{R}_0 và \mathbb{R}_e là về số ca được tạo ra trong suốt quãng thời gian truyền bệnh. Sự khác biệt giữa \mathbb{R}_0 và \mathbb{R}_e giống với sự khác biệt giữa βN và βS_t .
- Cái khó của \mathbb{R}_e là không có “infinite” để S_t/N không đổi trong $1/\gamma$ ngày. Trong SIR, ta xấp xỉ \mathbb{R}_e bởi $\tilde{\mathbb{R}}_e$ bằng cách coi S_t/N không đổi trong $1/\gamma$ ngày (phù hợp thực tế). Tại thời điểm t , 1 ca bệnh gây ra $\beta S_t = mp(S_t/N)$ ca bệnh mới trong ngày. Như vậy tại thời điểm t , 1 ca bệnh gây ra xấp xỉ $\beta S_t/\gamma = \tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ ca mới trong $1/\gamma$ ngày (trung bình).

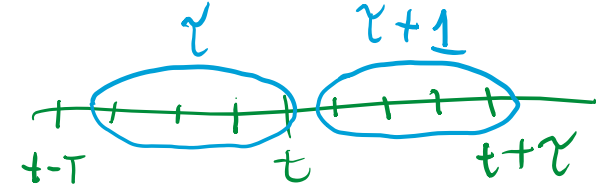
$\Rightarrow I_t$ xấp xỉ gây ra $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t} I_t$ ca mới cho đến khi toàn bộ I_t bị loại bỏ (trung bình).

Điều này giải thích ý nghĩa của $\frac{1}{\gamma} \frac{\Delta I_t}{I_t} = \tilde{\mathbb{R}}_{e,t} - 1$. $\frac{\Delta I_t}{I_t}$ chỉ nói lên 1 ngày, còn cả $\frac{1}{\gamma} \frac{\Delta I_t}{I_t}$ và $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ nói lên $1/\gamma$ ngày trong tương lai.

- Nhiều tính chất của \mathbb{R}_0 vẫn đúng cho $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$. Nếu $S_t \approx N$ thì $\mathbb{R}_0 \approx \tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$. \mathbb{R}_0 chỉ dùng khi này. Khi S_t/N khác xa 1 thì cần dùng $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$. Tóm lại $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ tổng quát hơn \mathbb{R}_0 và nên được dùng để đánh giá dịch đang xảy ra. \mathbb{R}_0 -xã hội bình thường giúp phản ánh mức độ nguy hiểm của bệnh cho một xã hội nhất định (do không phụ thuộc S_t).

Ước lượng $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ trong một trường hợp đặc biệt

Giả sử **sự truyền bệnh đa số xảy ra sau mỗi $T := 1/\gamma$ ngày** [2].



- Bước 1: Ước lượng γ từ nghiên cứu khác.
- Bước 2: Thay vì chọn 1 đơn vị thời gian là 1 ngày, thì chọn 1 đơn vị thời gian là T ngày. Kí hiệu đơn vị thời gian này là τ . Thời gian được chia thành các quãng T -ngày. Chia thời gian sao cho các thời điểm t và $t + 1$ là thuộc 2 quãng T -ngày liên tiếp. Như vậy mỗi thời điểm t có một cách chia khác nhau (trùng lặp mỗi T ngày).
- Kí hiệu I và $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ với đơn vị thời gian mới là I^γ và $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}^\gamma$. Khi đó γ biến mất khỏi công thức cho I^γ ($I_\tau^\gamma > 0$):

$$\frac{\Delta I_\tau^\gamma}{I_\tau^\gamma} = \tilde{\mathbb{R}}_{e,\tau}^\gamma - 1 \Rightarrow \tilde{\mathbb{R}}_{e,\tau}^\gamma = \frac{\Delta I_\tau^\gamma}{I_\tau^\gamma} + 1 = \frac{I_{\tau+1}^\gamma}{I_\tau^\gamma}.$$

Ước lượng $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t}$ bằng $\tilde{\mathbb{R}}_{e,\tau}^\gamma$ tương ứng.

- I_τ^γ cũng xấp xỉ số ca mới mắc trong T ngày vì sự truyền bệnh đa số xảy ra mỗi T ngày

Giả sử \mathbb{R}_0 thay đổi ($\mathbb{R}_{0,t}$) và muốn $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t} < 1$

- Các biện pháp can thiệp làm thay đổi m_t , p_t , và γ_t theo thời gian. Muốn giảm $\mathbb{R}_{0,t}$ thì giảm p_t (khẩu trang, rửa tay), giảm m_t (giãn cách, đi lại), và/hoặc tăng γ_t (cách ly).
- Khi $\tilde{\mathbb{R}}_{e,t} < 1$ thì dịch bị kiểm chế cho mọi I_t (mở cửa kinh tế/nhập khẩu thoải mái). Ví dụ miễn dịch cộng đồng khi $N/S_t = \max \mathbb{R}_{0,t}$ (\mathbb{R}_0 -xã hội bình thường), hoặc chưa miễn dịch cộng đồng nhưng hạ $\mathbb{R}_{0,t}$ bằng phương pháp nhẹ như khẩu trang và giãn cách. Chú ý $\mathbb{R}_{0,t}$ không tăng nữa khi $\mathbb{R}_{0,t} = \max \mathbb{R}_{0,t}$. Nhưng S_t luôn giảm nên không rơi vào ngưỡng cân bằng được nữa và I_t phải giảm.
- Khi $S_t \approx N$ thì cần $\mathbb{R}_{0,t} < 1$
- Khi $\mathbb{R}_{0,t} = 1.1$ thì $\frac{S_t}{N} < \frac{1}{\mathbb{R}_{0,t}} = 91\%$. Nghĩa là **9%** tập vật chủ bị loại bỏ khỏi quá trình lây bệnh (có miễn dịch/khỏi/chết/cách ly) thì mới nâng $\mathbb{R}_{0,t}$ lên **1.1** được. Nếu $\max \mathbb{R}_{0,t} \approx 2$ thì khi nào xã hội mới bình thường lại (khoai nhĩ)?

Prediction/Simulation

- **Prediction:** áp dụng khi $\mathbb{R}_{0,t}$ không đổi trong tương lai (bao gồm không thêm/bớt các biện pháp can thiệp)
- **Simulation:** Ví dụ ta biết nới lỏng giãn cách xã hội khiến m_t tăng gấp đôi (ví dụ qua các nghiên cứu khác) thì ta tăng $\mathbb{R}_{0,t}$ gấp đôi rồi dự báo

Bàn về các giả thiết của SIR

- **Homogeneous mixing:** 1 cá thể gặp m_t cá thể bất kì
 - Thật ra chỉ cần, về mặt trung bình, 1 người I gặp m_t người trong quận/xã và tỉ lệ số người S trong quận/xã giống tỉ lệ số người S trong cả nước
 - Cần bảo vệ địa phương có \mathbb{R}_0 -địa phương lớn hơn \mathbb{R}_0 -cả nước và/hoặc S_t -địa phương lớn (so với N -địa phương)
- Đồng nhất tại mỗi thời điểm: $m_t, p_t, \text{ và } \gamma_t$

Ta làm việc với đám đông chứ không phải với từng cá thể riêng rẽ, nên ta chỉ quan tâm đến **trung bình**. Ngay cả khi có sự không đồng nhất giữa nhiều nhóm, thì việc tìm hiểu về trung bình cũng cần phải được tiến hành trước.

Kết luận/câu hỏi

- Kết luận

- Để đánh giá dịch bệnh đang xảy ra, nên dùng $\mathbb{R}_{e,t}$ vì nó tổng quát hơn $\mathbb{R}_{0,t}$ và có ý nghĩa thực tế tại mọi thời điểm
- Ưu điểm của \mathbb{R}_0 là phản ánh mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh cho một xã hội nhất định do không phụ thuộc kích thước của \mathcal{S}
- $\mathbb{R}_{0,t}$ và $\mathbb{R}_{e,t}$ phức tạp và phụ thuộc nhiều yếu tố
- Xác định $\mathbb{R}_{0,t}$ và $\mathbb{R}_{e,t}$ trong SIR có chút khó khăn do sự loại bỏ ca bệnh không đồng nhất. Do đó ta dùng thời gian truyền bệnh trung bình.

- Câu hỏi

- Năng lực cần có để điều khiển $\mathbb{R}_{e,t}$? Thấy hệ thống y tế sắp quá tải thì **lockdown**. Nhưng có độ trễ nên I_t vẫn tăng gây quá tải. **Lockdown** ngay lập tức không có kế hoạch sẽ gây hỗn loạn.
- Đánh giá tác dụng làm giảm $\mathbb{R}_{e,t}$ của các biện pháp quần chúng (mang tính rộng khắp như đóng cửa trường học) và các biện pháp nhà nước (mang tính hữu hạn về nhân/nguồn lực như cách ly) như thế nào? Nếu các biện pháp nhà nước có khả năng quá tải, cần đảm bảo các biện pháp quần chúng là đủ để giảm $\mathbb{R}_{e,t} < 1$.
- Nếu không phải SIR mà là SIS thì sao?
- Phương pháp là **data driven** nên không có tính dự báo. Muốn dự báo xa thì lớp hàm nào phù hợp cho $\mathbb{R}_{e,t}$?

Vẫn còn tiếp cơ à?

Vâng, hi vọng mô hình giúp bạn hiểu hơn cách làm của Việt Nam và thế giới. Theo thời gian, phác đồ điều trị sẽ tốt hơn và nguồn cung thiết bị y tế sẽ không thiếu hụt trầm trọng như hiện nay.

Mô hình đơn giản, nhưng vẫn nói lên rất nhiều điều!

 **simple models**

Tài liệu tham khảo

1. Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character* **115**, 700–721 (1927).
2. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin 17-2020: Krankheitsschwere von COVID-19, Nowcasting: Erkrankungsfälle und Reproduktionszahl*. (2020).
3. Wikipedia. Basic reproduction number. (2020). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number. (Accessed: 25th May 2020)