



Andrei R. Akhmetzhanov, Ph.D.

安亞克

National Taiwan University College of Public Health,
Global Health Program, Taipei, Taiwan

國立臺灣大學 公共衛生學院 全球衛生碩士/博士學位學程

Email: akhmetzhanov@ntu.edu.tw

Анализ распространения коронавирусной инфекции на о. Тайвань во время вспышки, апрель-август 2021

Математические методы экономики и естественных наук

Кафедра дифф. уравнений, МГУ, Москва

10 декабря 2021

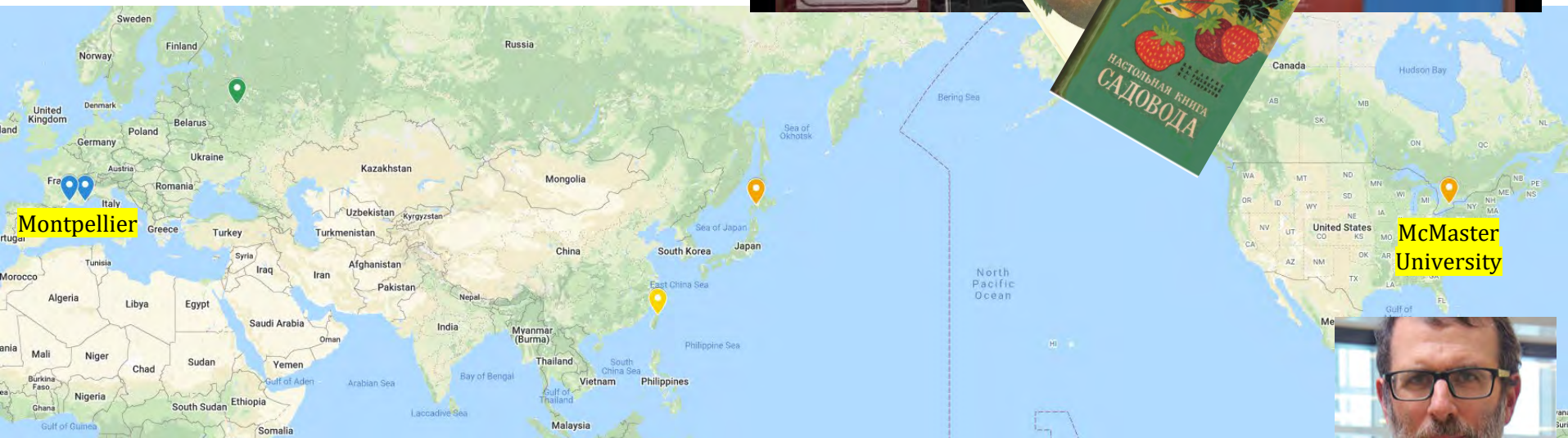
Моя история

Детство: военный городок Софрино-1

Хобби: рыбалка, футбол, куры под Псковом

Московский физико-технический институт – асп. Институт проблем механики РАН (2000–2009)

Прикладная мат-ка и физика



2011: McMaster University, Dept of Biology (Canada) с Jonathan Dushoff
Первое знакомство с эпидемиологией

2013: University of Montpellier (France) с Michael Hochberg
Первый раз работы в команде по биологии





Начиная с 2017: Graduate School of Medicine, Hokkaido University с Hiroshi Nishiura

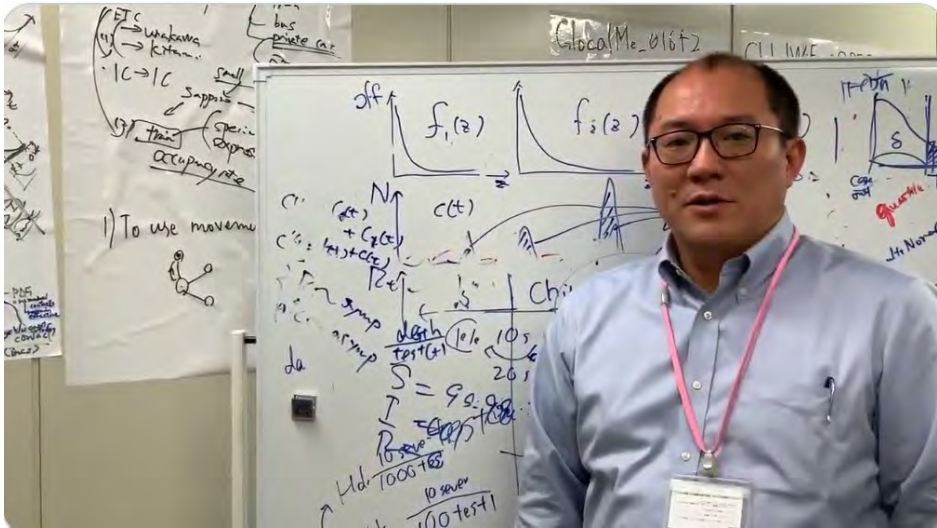
Real time modeling of infectious disease outbreaks

Первая половина 2020: «Опер. штаб» по противодействию распространения коронавирусной инфекции в Министерстве здравоохранения, Токио, Япония

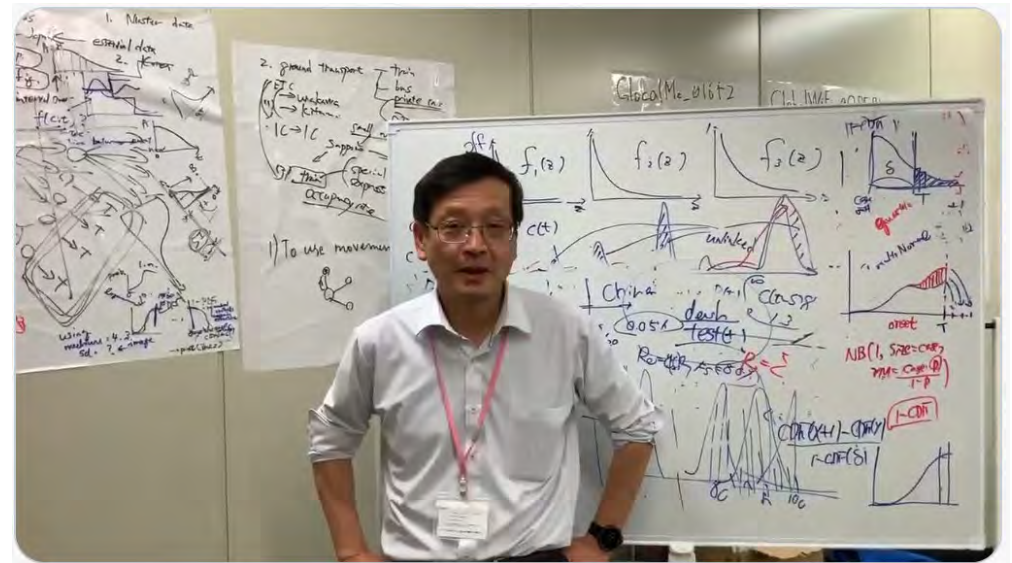


2020 по н.в.: работаю учителем в Национальном университете Тайваня, Global Health Program (директор Hsien-Ho Lin)





Prof. Hiroshi Nishiura
known in Japan as “80% uncle”



Prof. Hitoshi Oshitani
known for his principle of “Three Cs”



“Three Cs” concept

Important notice for preventing COVID-19 outbreaks.

Avoid the “Three Cs”!

- 1. Closed spaces** with poor ventilation.
- 2. Crowded places** with many people nearby.
- 3. Close-contact settings** such as close-range conversations.

One of the key measures against COVID-19 is to prevent occurrence of clusters.
Keep these “Three Cs” from overlapping in daily life.

The risk of occurrence of clusters is particularly high when the “Three Cs” overlap!

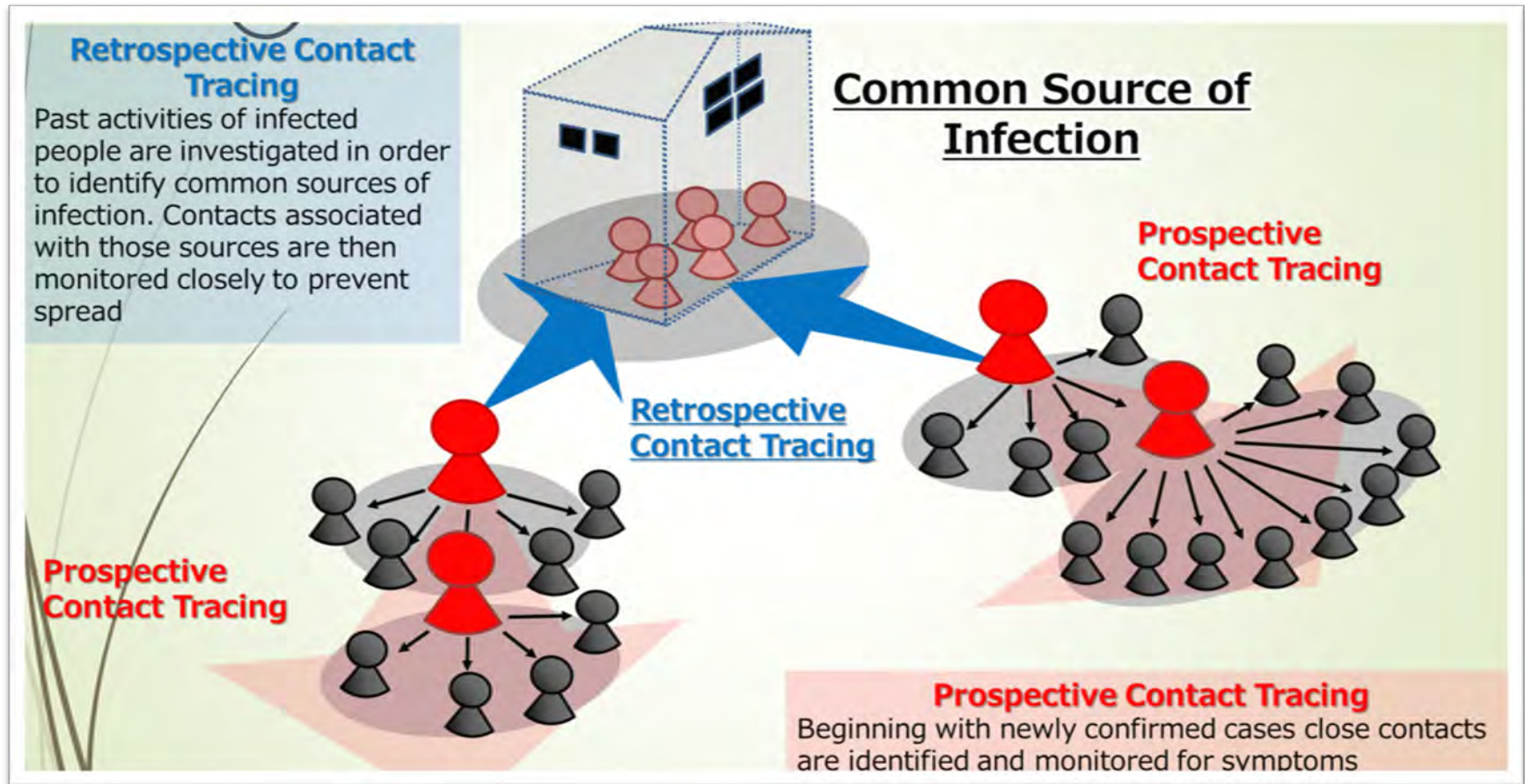
In addition to the “Three Cs,” items used by multiple people should be cleaned with disinfectant.

首相官邸 Prime Minister's Office of Japan 厚生労働省 Ministry of Health, Labour and Welfare

MHLW COVID-19 Search

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-11-19/the-scientist-who-saved-japan-once-now-battles-a-new-virus-surge>

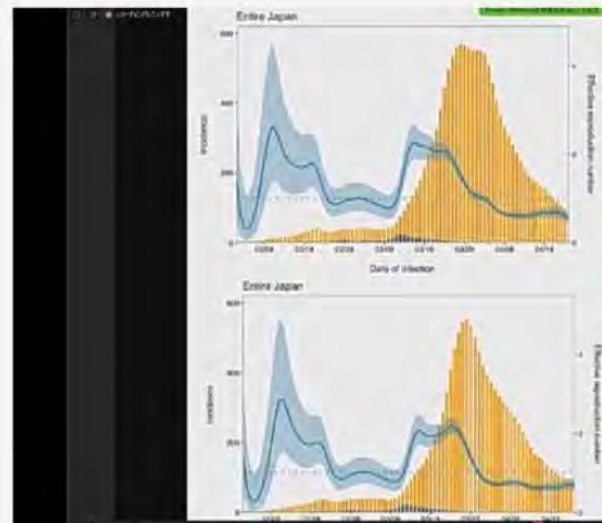
Prof. Hitoshi Oshitani: “Retrospective clustering approach”





8 April: According to Nishiura's estimate, if person-to-person contact is slashed by 80 percent, the number of infections will fall sharply in some two weeks and the COVID-19 outbreak would be contained in about a month.

<https://www.japantimes.co.jp/news/2020/04/08/national/japan-contain-coronavirus-one-month/>



ほぼ0.7で推移している感じがこれはわか

上：発病日付のわからない者を除いた場合

下：発病日付がわからない者は、確定日付を基に発病日を逆計算した上で合わせて、その後、感染時刻を推定

「定性的に類似の傾向」

最近の日付（4月26日）で Truncate（感染から報告まで18日間が 80 percentile）：時間に依存する報告の遅れの影響は免れない。

アリーナ 最前列 1日1回無

18,693 9,395

コメント

Fは保健所が手一杯になったら変化しそつ

おk

面白い

ちよいとこの数式辛いな

こうして数式になるんだ..

理系の学生はわかるのか?

8割おじさん西浦教授に聞く新型コロナの
第一部 西浦さんによる講演「Rtを使った



53:22/2:21:5

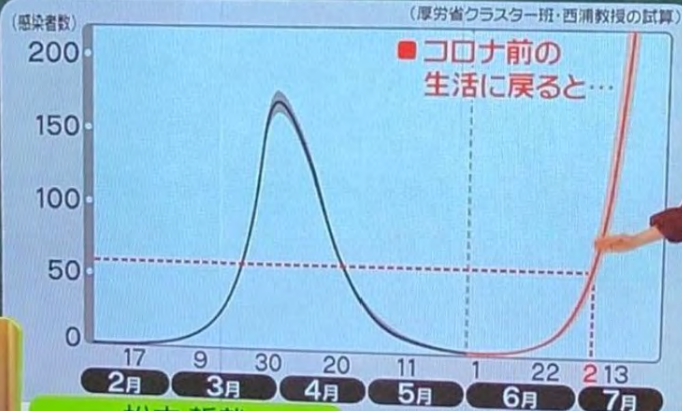


新着

東京107人…“若い世代”70人超

新宿・池袋から拡大?

東京都の感染者予測



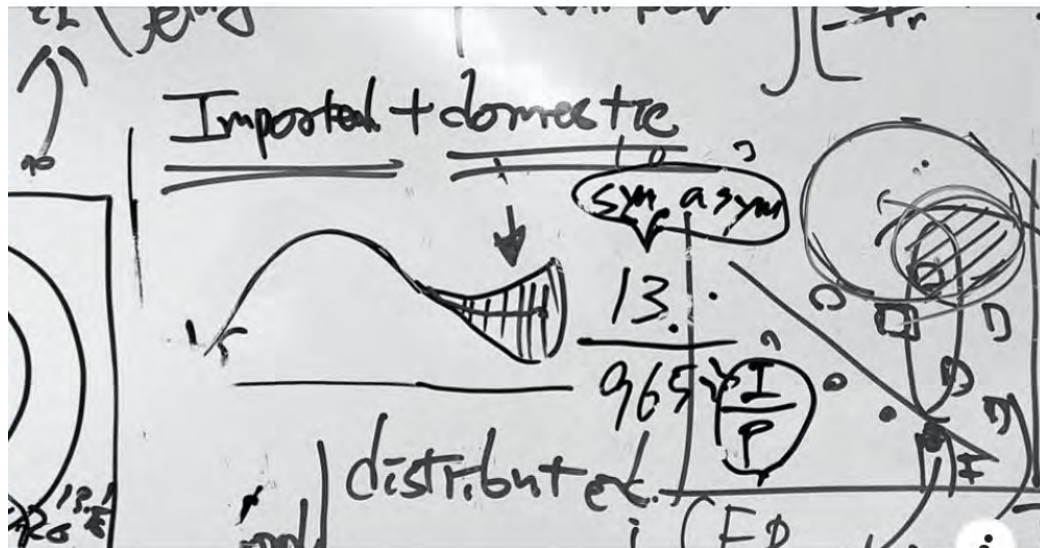
松本 哲哉

国際医療福祉大学主任教授
感染症学が専門



Outreach for COVID-19

今日から主に日本国内の新型コロナウイルス感染の動向やデータの分析結果などを現場からできるだけ分かりやすく（不慣れですが頑張ります）解説、情報提供していきます。よろしくお願いいたします。



TWITTER.COM

新型コロナクラスター対策専門家 (@ClusterJapan) | Twitter

The latest Tweets from 新型コロナクラスター対策専門家 (@Cluste...



★集団感染（クラスター）をふせごう！

ごまめに まどを ぬけよう！

飲食やほかつどうの時も 前衛はなそう！！

手を洗って はなれてみよう！

近くで 大声で話すのを やめよう！

体調のときなども 友だちとくっつか ないようにしようね。

やさしい気持ちには/ありがとう。でも、あなたのためにも。友だちのためにも。お互い頑張ろう。いっしょにつかろうね。

誰かにも どのようなことに 気づいたら新しいの 考えよう！



#広がれありがとうの輪

STOP! 感染拡大

— COVID-19 —



Amabie (アマビエ) is a legendary Japanese mermaid with three legs, who allegedly emerges from the sea and prophesies either an abundant harvest or an epidemic.



Monster Under the Sea in Higo Province, 1846.

A glowing object appeared every night in the sea of Higo Province [today's Kumamoto prefecture]. When the town's official went there and found something like the drawing, he was told, "I live in the sea. My name is Amabié. Good harvest will continue for six years. At the same time disease will spread. Draw me and show me to the people as soon as possible." And [she] went into the sea.

今こそ足並みそろえる時。
意識して“自粛”に努め、
1日1早い終息を共に目指しましょう！

STAY HOME



安全に安心は金鉄道も
ご利用頂くその日のために
私たちは今出来る準備を
おこなっております。

JR 新橋駅

※新橋からはじめよう



**日常が戻ったら
また会いましょう。**

再び顔を合わせて
笑いあえるその時まで、
今はじとガタン。

JR 新橋駅

※新橋からはじめよう

1人1人が気をつけることで
守れる命があります。



みんなの我慢が世界を救う！
100の人に1人が1分間の我慢

JR 新橋駅

※新橋からはじめよう

ありがとう！



心から感謝の気持ちを
言葉にできないほど
感謝の気持ちを
言葉にできないほど
感謝の気持ちを
言葉にできないほど

JR 新橋駅

※新橋からはじめよう



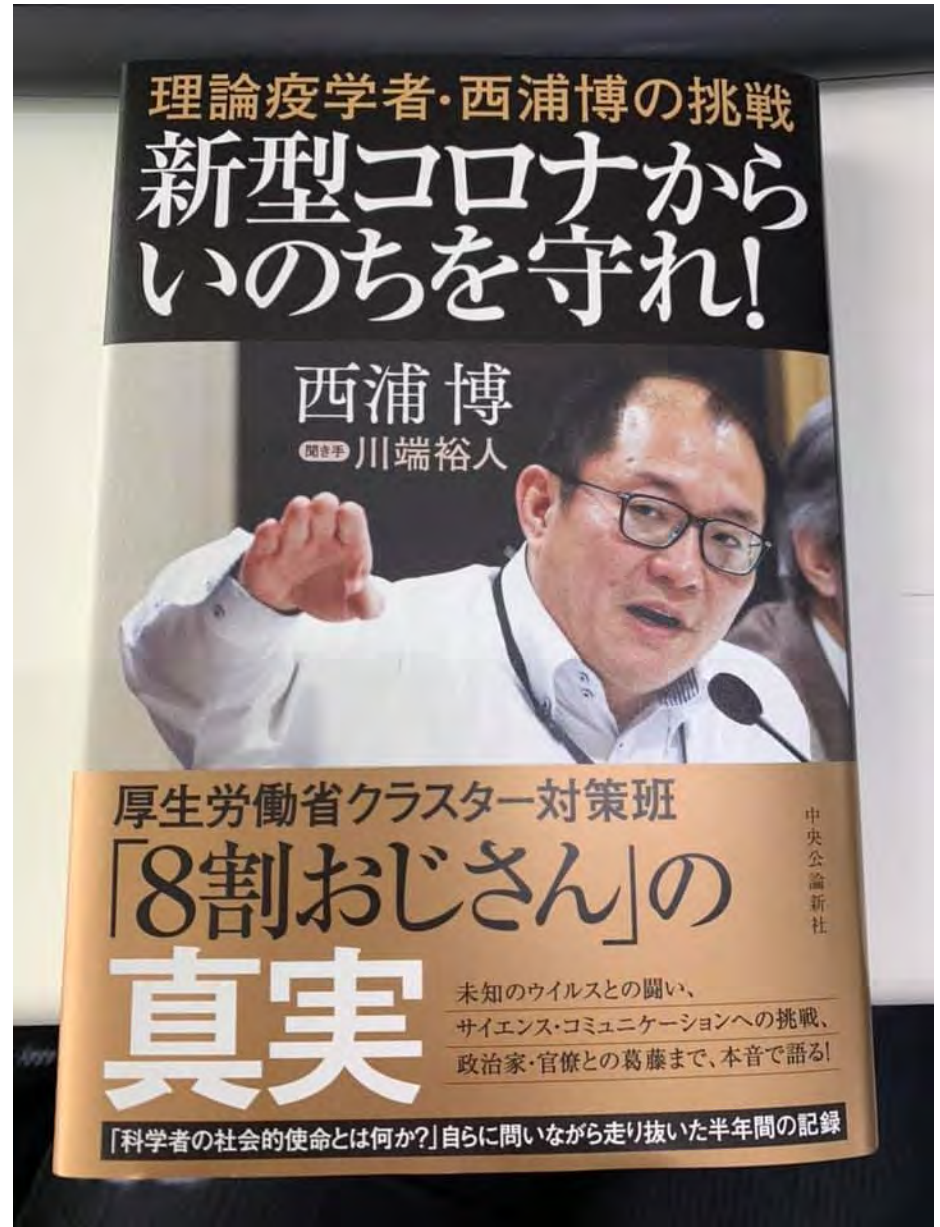
**One for All.
All for One.**

みんながコロナに負けない！！

JR 新橋駅

Суммируя...

- работая в опер.штабе...
- требуется решать задачи в течение короткого времени без ошибок
- вклад в общество



План на эту презентацию

Анализ эпидемиологической ситуации на о. Тайвань

- Основные принципы противодействия распространения коронавирусной инфекции, введенные с начала 2020 г.
- Вспышка КОВИДа в госпитале Таоюаня, связанного с вариантом Эпсилон, январь-февраль 2021
- Волна эпидемии, связанном с вариантом Альфа в апреле-сентябре 2021
- Две вспышки Дельта варианта, к-е были удачно предотвращены
 - Вспышка на юге Тайваня, июнь 2021
 - Вспышка в детском саду в Новом Тайбее, в сентябре 2021

Ситуация перед волной эпидемии (начало 2020 – апрель 2021)

На 25 апреля 2021:

Число подтвержденных случаев: **1100**, включая **12** смертей

977 импортированных инфекций; **78** местных;

36 среди состава боевого корабля (Panshi fast combat support ship)

2 инфекции на борту самолета;

1 случай с неустановленным источником заражения

6 случаев расследуются



Panshi fast combat support ship [\[Wiki\]](#)



Репродуктивное число как мера силы эпидемии

Основное репродуктивное число R_0

Среднее число вторичных инфекций на одну первичную в абсолютно уязвимой популяции

Эффективное репродуктивное число R_t

Среднее число вторичных инфекций на одну первичную при наличии имеющихся инфекций, мер сдерживания, и уже существующего частичного иммунитета популяции

Cori et al. method (Renewal equation)

Wallinga-Teunis method

Dynamic models

[Gostic et al PLoS CompBio 2020]

Динамика передачи инфекции SARS-CoV-2

Классификация случаев:

1. Импортированные
2. Локальные, связанные с импортированными
3. Локальные, связанные с локальными
4. Локальные с неизвестным источником заражения

Два различных репродуктивных числа могут быть посчитаны относительно:

1. Импортированных случаев (сколько вторичных случаев в среднем на один импортированный)
2. Локальных случаев (сколько вторичных случаев в среднем на один локальный)

Динамика передачи инфекции SARS-CoV-2

R_t относительно импортированных

$$\lambda_{\text{imported}} \triangleq E \left[i_{\text{local linked with imported}} \right] = R_t \cdot (i_{\text{imported}} * g)(t)$$

where:

- $(i * g)(t) = \sum_{\tau=1}^t i(t - \tau)g(\tau)$ ожидаемое число заболевших (=конволюция «*convolution*»)
- g серийный интервал (*serial interval distribution*)
(может использоваться как приближение generation interval)

Likelihood (многообещающая будущность):

$$i_{\text{local linked with imported}} \sim \text{Pois}(\lambda_{\text{imported}})$$

Transmission dynamics of SARS-CoV-2

R_t относительно импортированных

$$\lambda_{\text{imported}} \triangleq E \left[i_{\text{local linked with imported}} \right] = R_t \cdot (i_{\text{imported}} * g)(t)$$

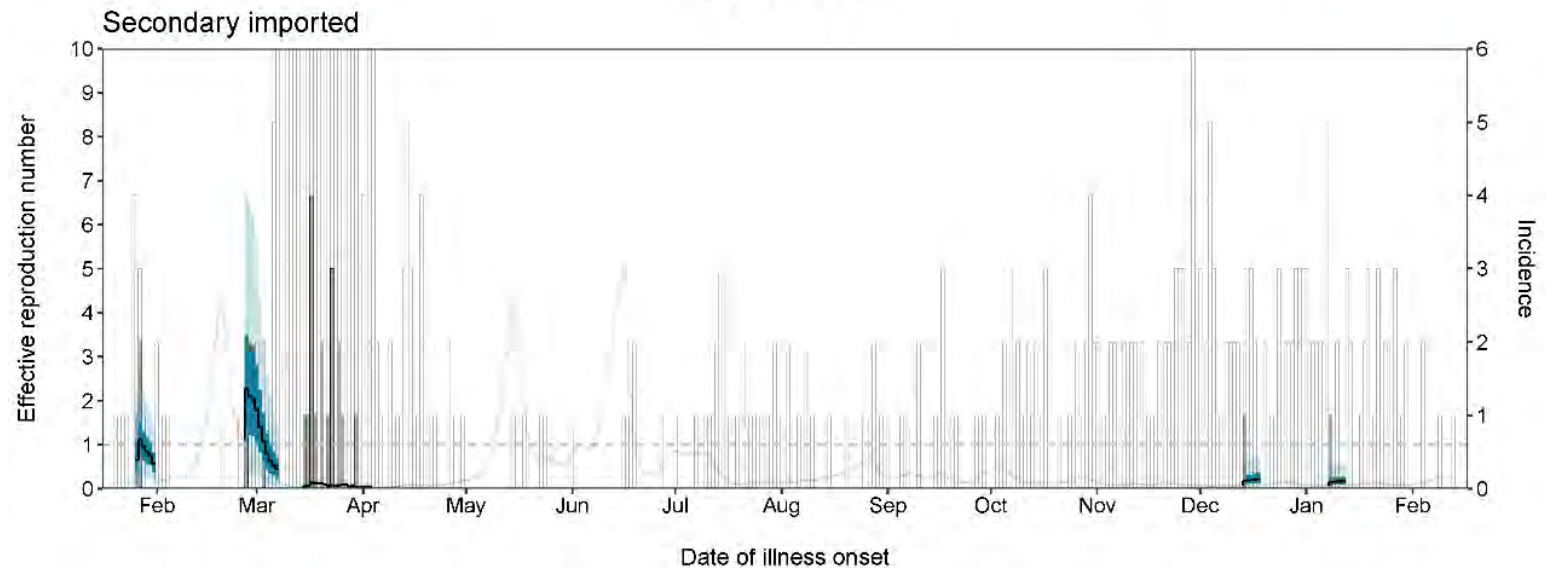
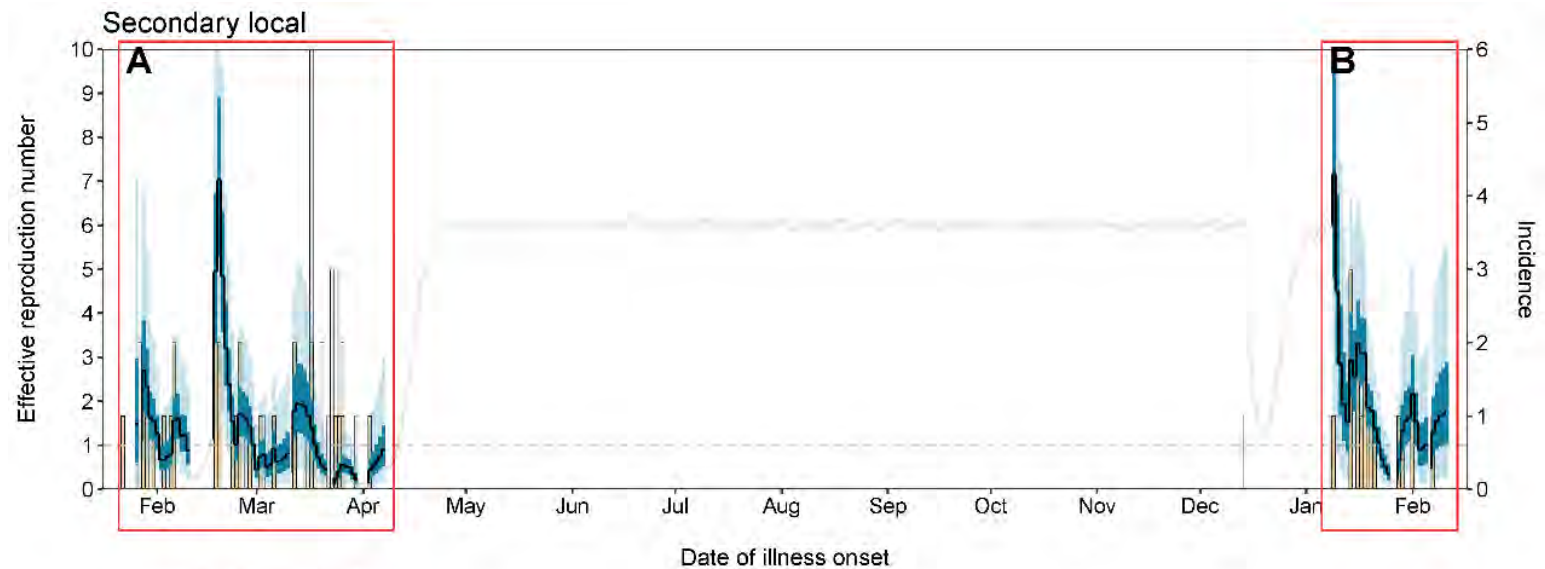
$$i_{\text{local linked with imported}} \sim \text{Pois}(\lambda_{\text{imported}})$$

R_t относительно локальных

$$\lambda_{\text{local}} \triangleq E \left[i_{\text{local linked with local}} \right] = R_t \cdot \left((i_{\text{local linked with local}} + i_{\text{local linked with imported}}) * g \right)(t)$$

$$i_{\text{local linked with local}} \sim \text{Pois}(\lambda_{\text{local}})$$

Effective reproduction number



smoothed over 5 days (~ mean Generation interval)

Case number → Transmission path
 Imported
 Locally infected
 Discharged from hospital

imported

Taiwanese business people



Chinese visitors in Taiwan



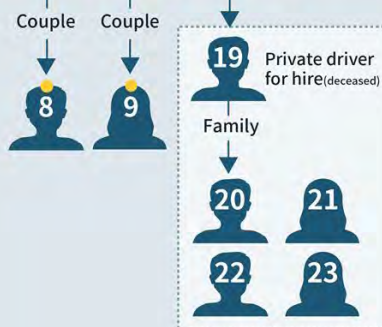
Taiwanese returned from China, Hong Kong and Macau (including transits)



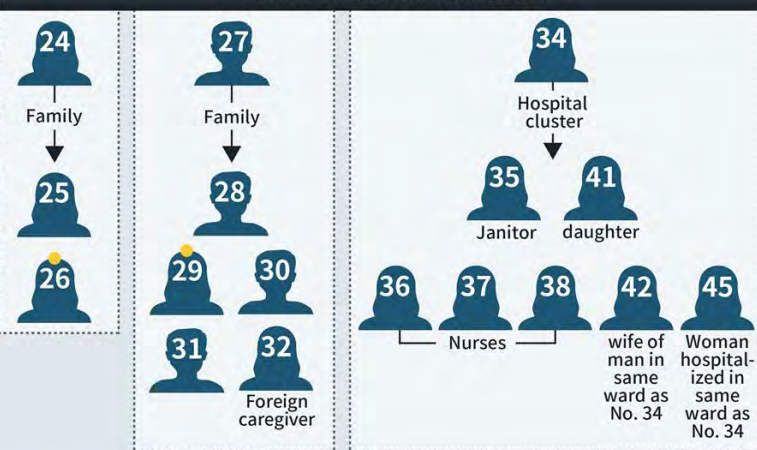
Taiwanese returned from overseas



Locally infected

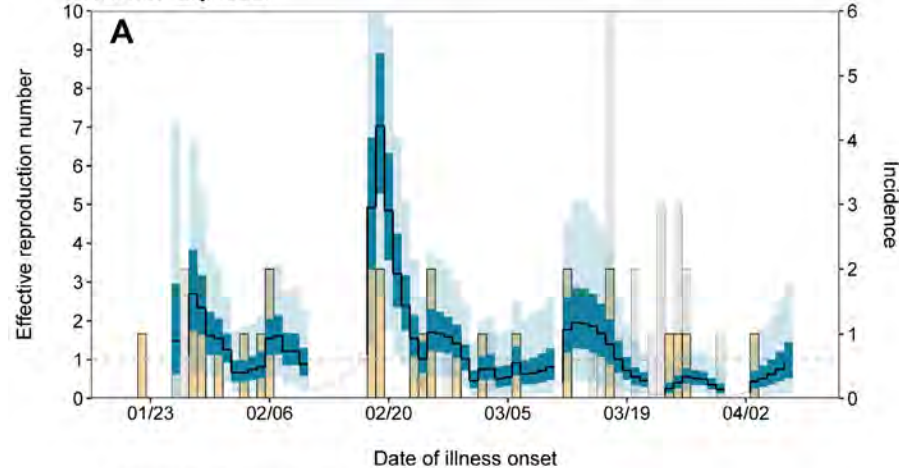


Virus source unknown

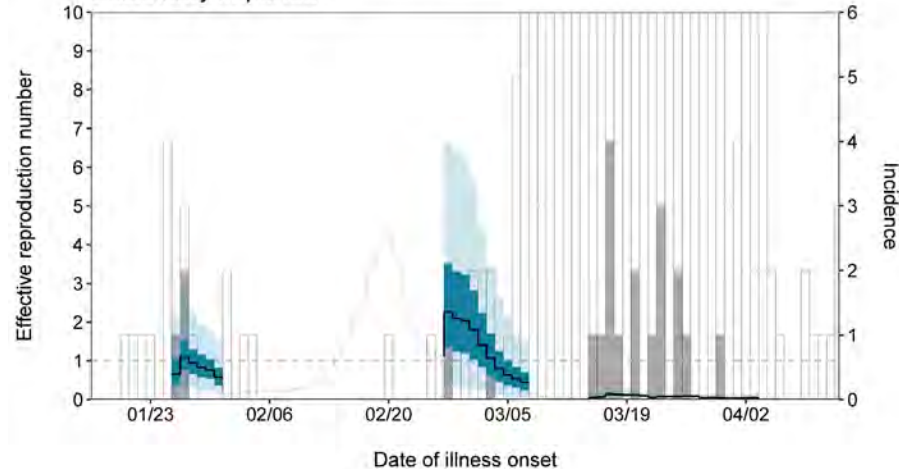


Ситуация один год назад

Secondary local



Secondary imported



[CNA graphic]

Превентивные меры, введенные на Тайване

Пограничный контроль: все пребывающие должны пройти

1. обязательный ПЦР тест в течение 3х дней до вылета для всех нерезидентов
2. 14-ти дневный карантин либо в специальном карантинном центре или в карантинном отеле
3. после карантина, 7 дней придерживаться от социальной и рабочей активности и следить за здоровьем



Превентивные меры, введенные на Тайване

В общественных местах:

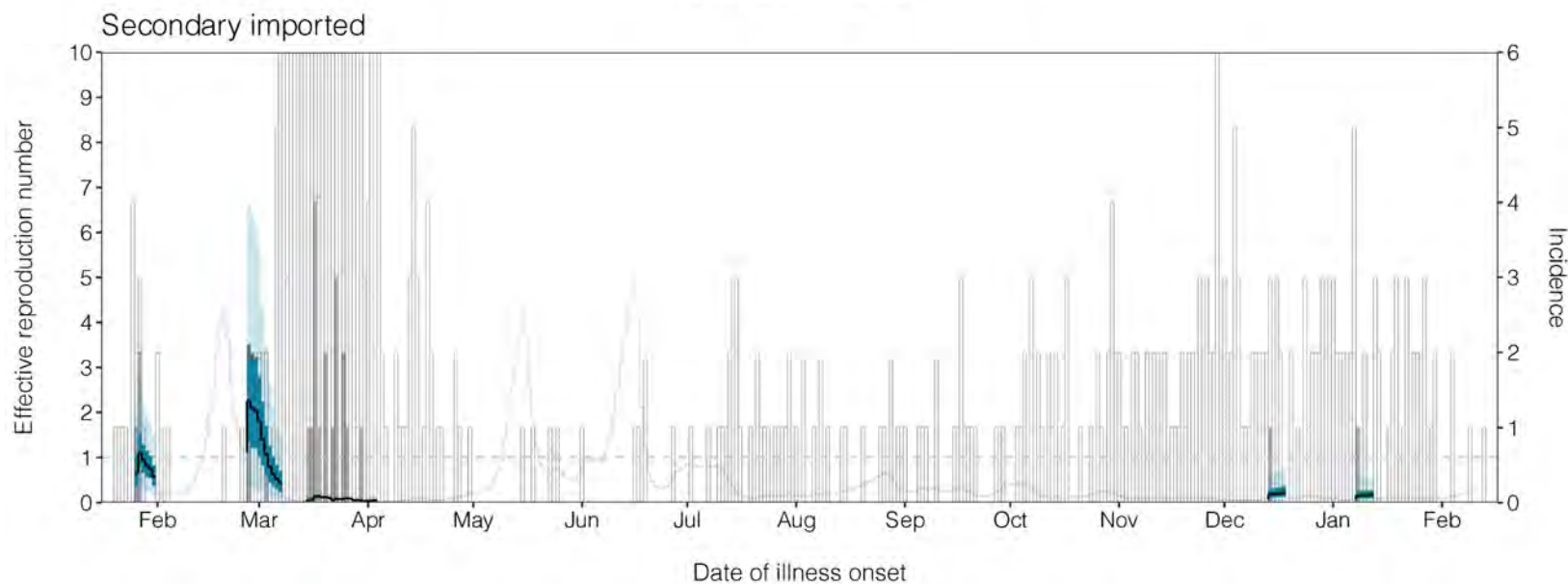
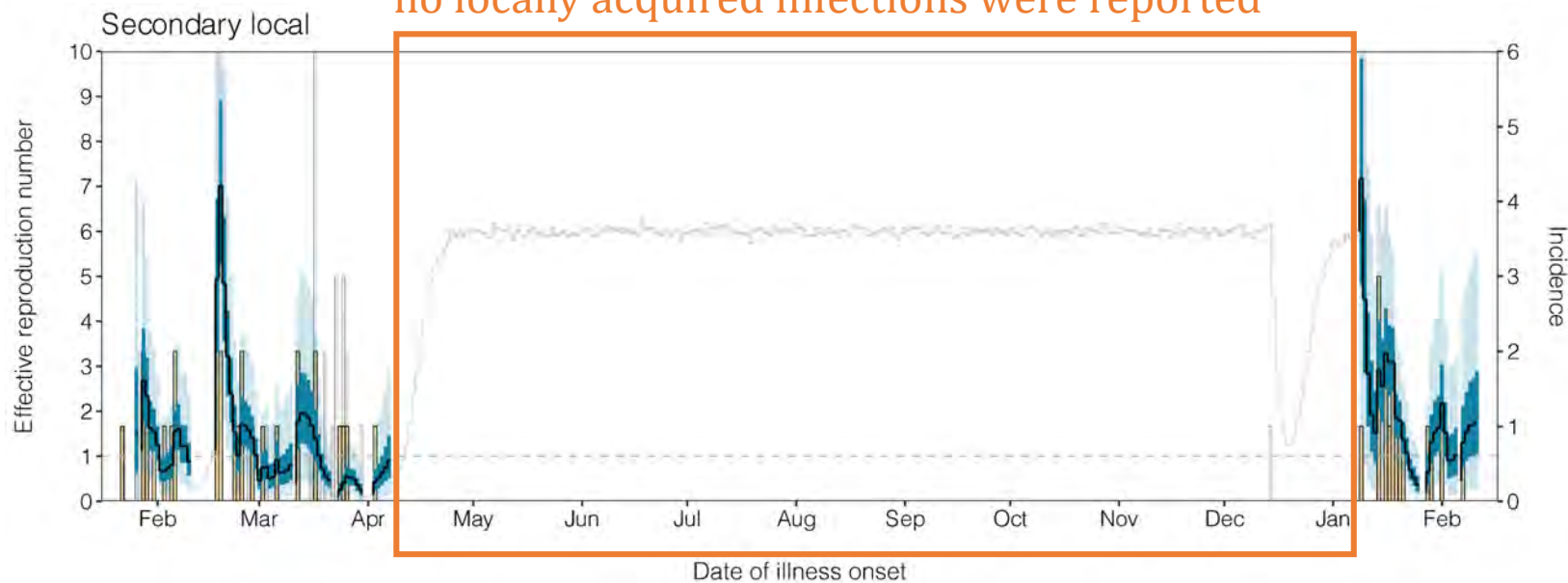
Обязательное нашение маски на транспорте и на различных мероприятиях



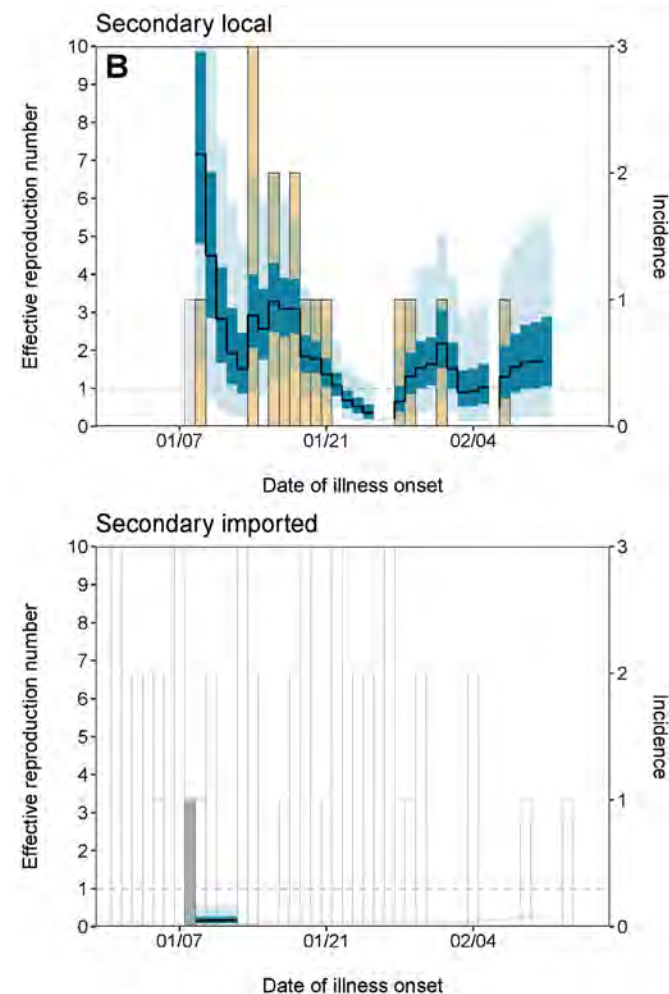
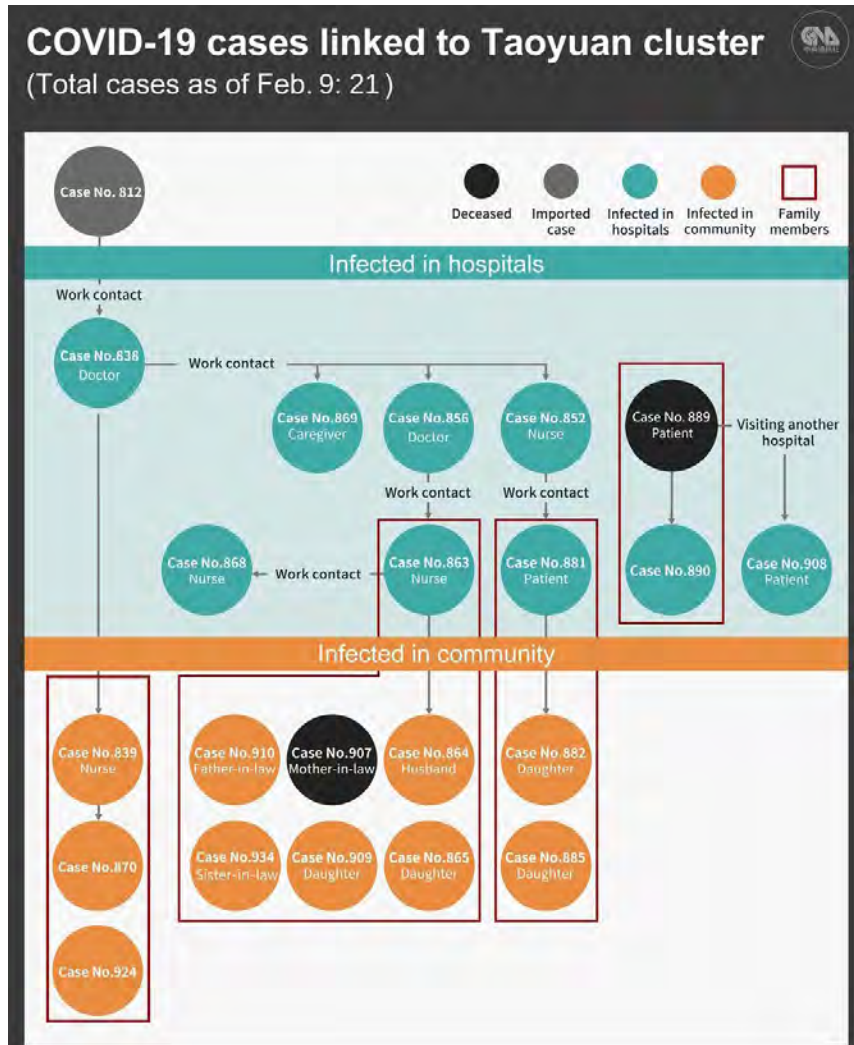
15000ntd is about \$540

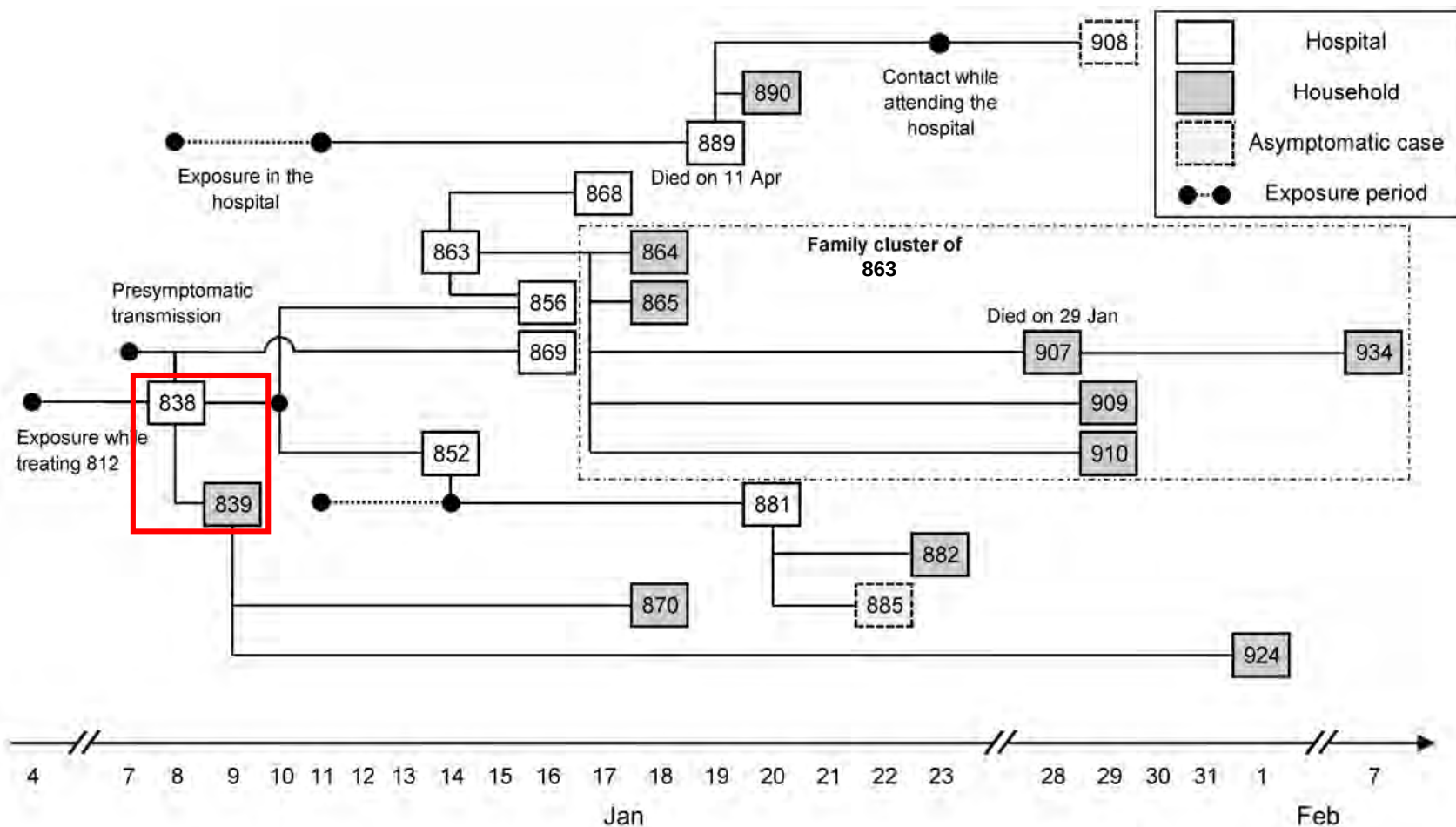
Результат

no locally acquired infections were reported

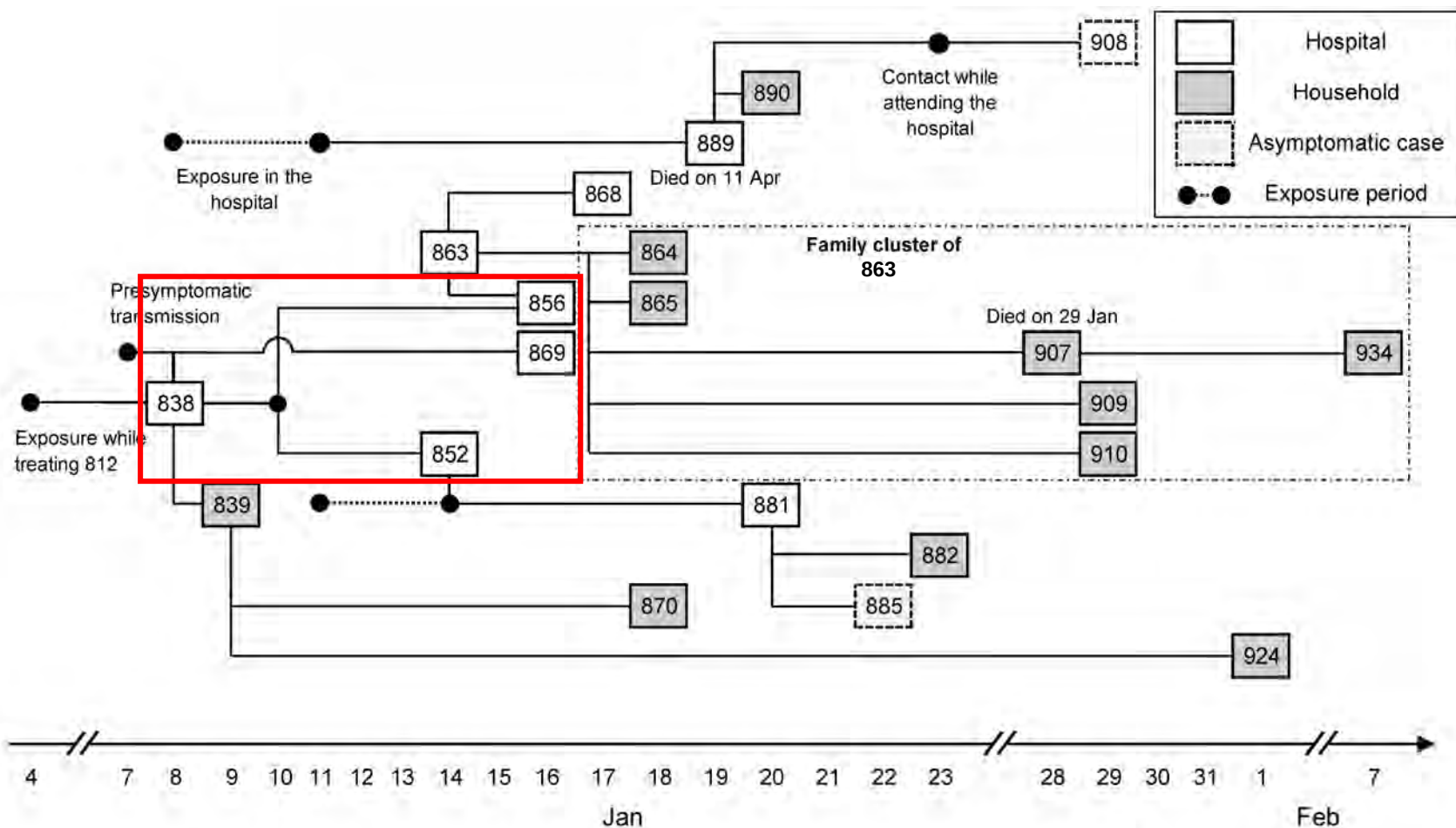


Вспышка в госпитале г. Таоюань

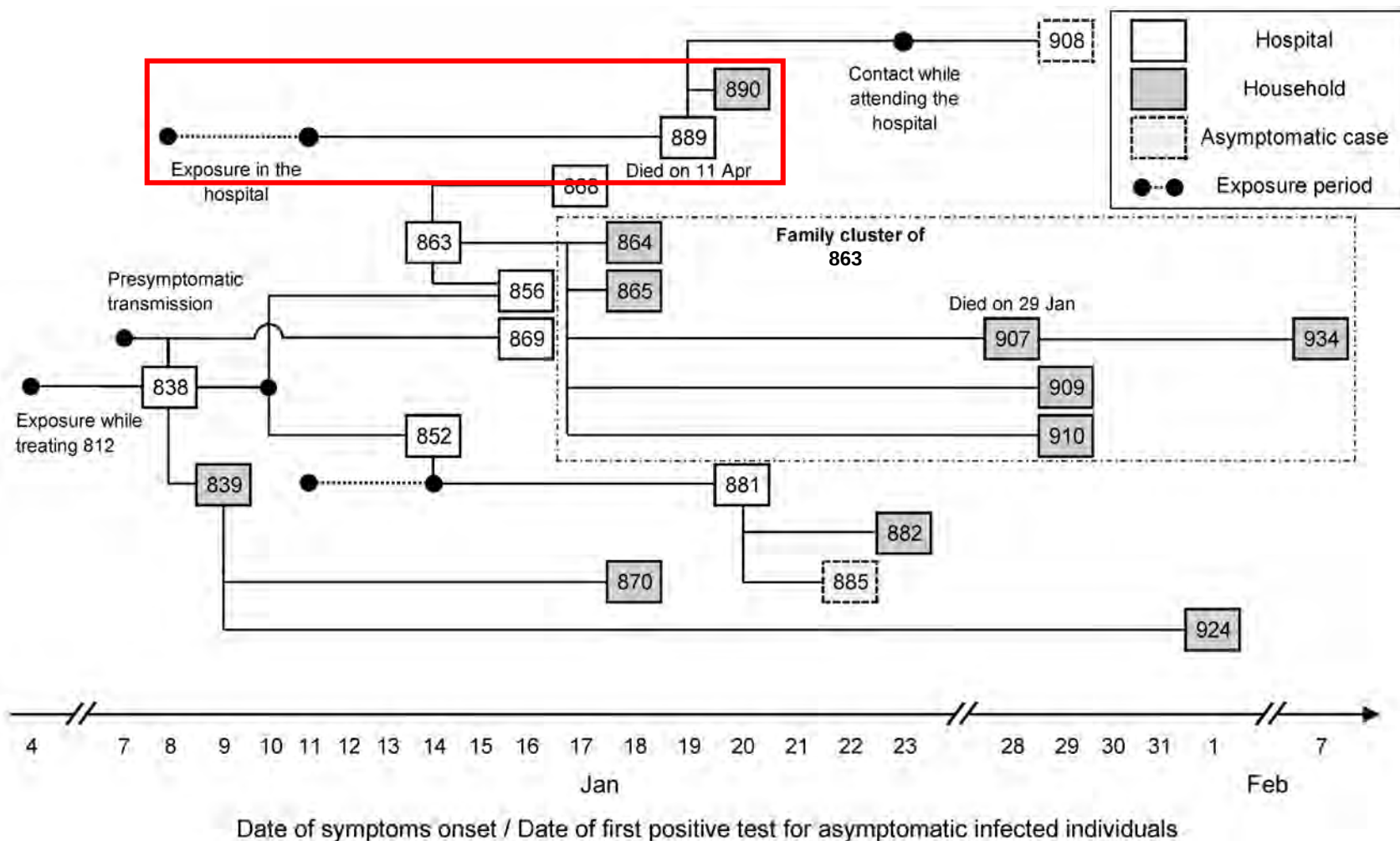


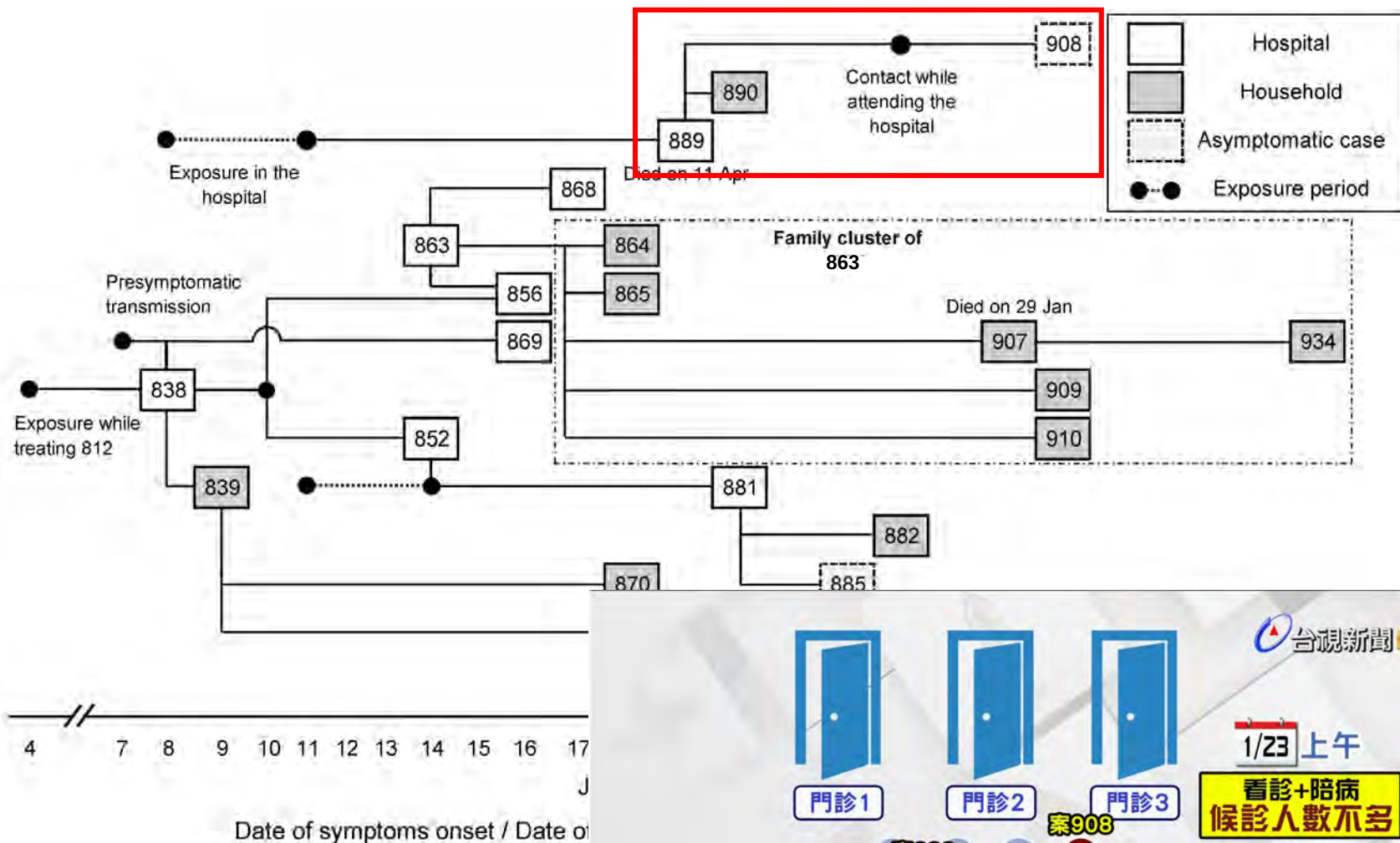


Date of symptoms onset / Date of first positive test for asymptomatic infected individuals



Date of symptoms onset / Date of first positive test for asymptomatic infected individuals





台視新聞HD

1/23 上午

看診+陪病
候診人數不多

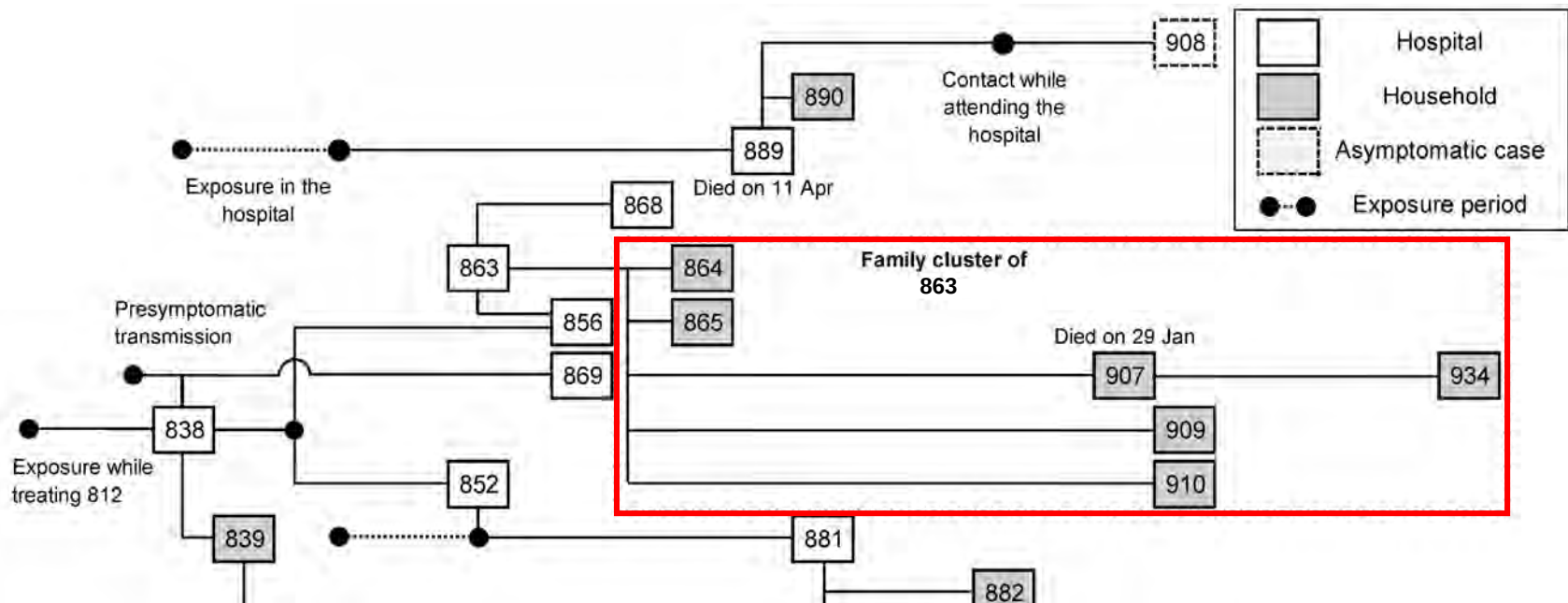
座位鄰近前後排
接觸不超過15分鐘

台北

案908和889前後排仍中招 專家曝3種可能

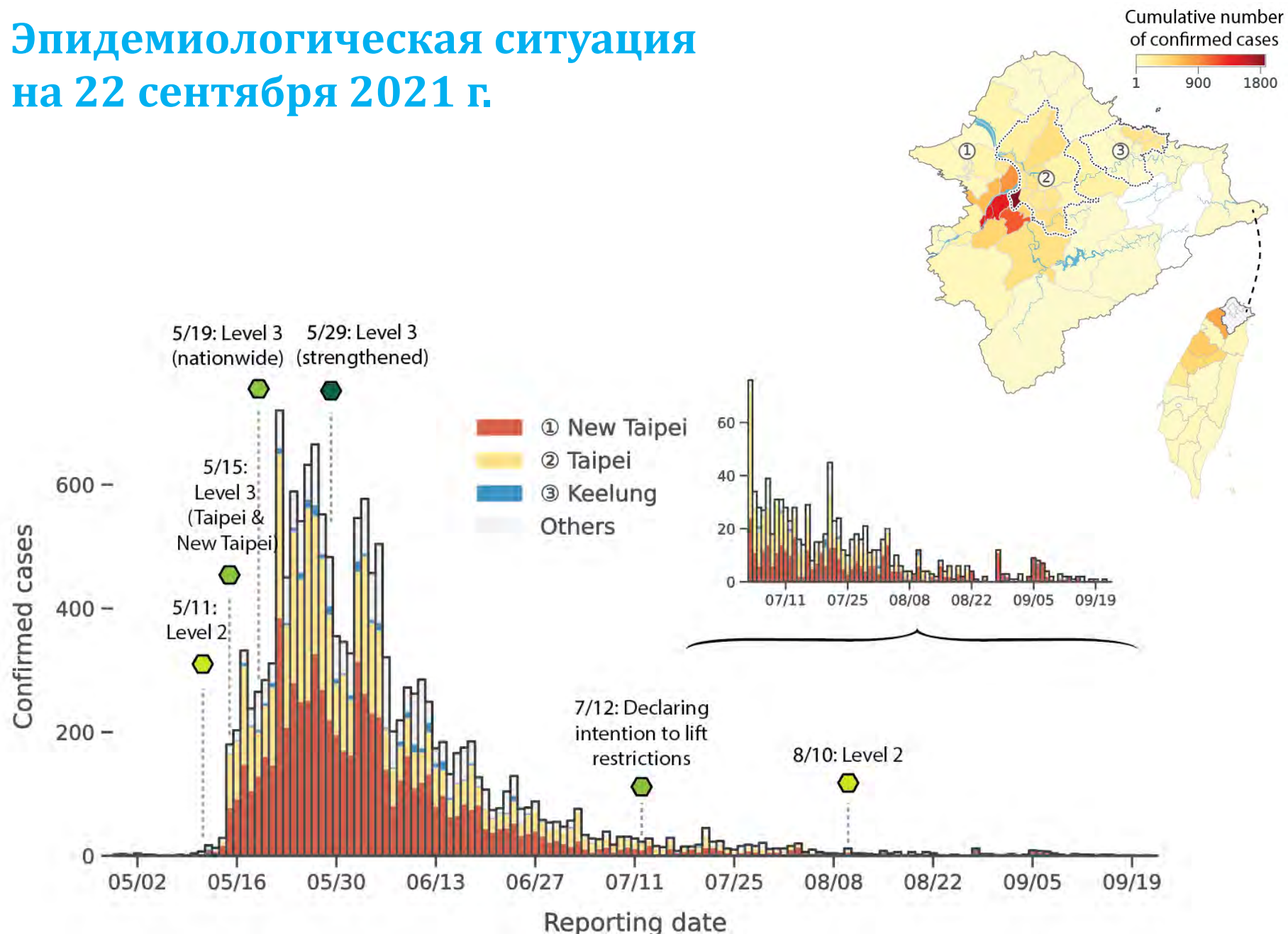
平衡產銷 高麗菜嚴重超種 分散種植保收益

台視新聞



Большая волна эпидемии **(апрель – август 2021)**

Эпидемиологическая ситуация на 22 сентября 2021 г.

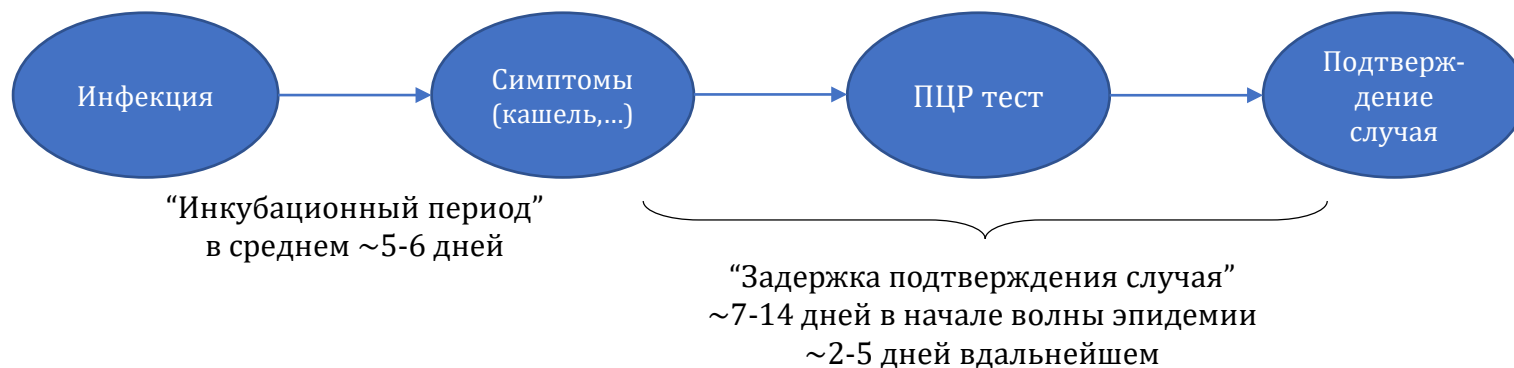
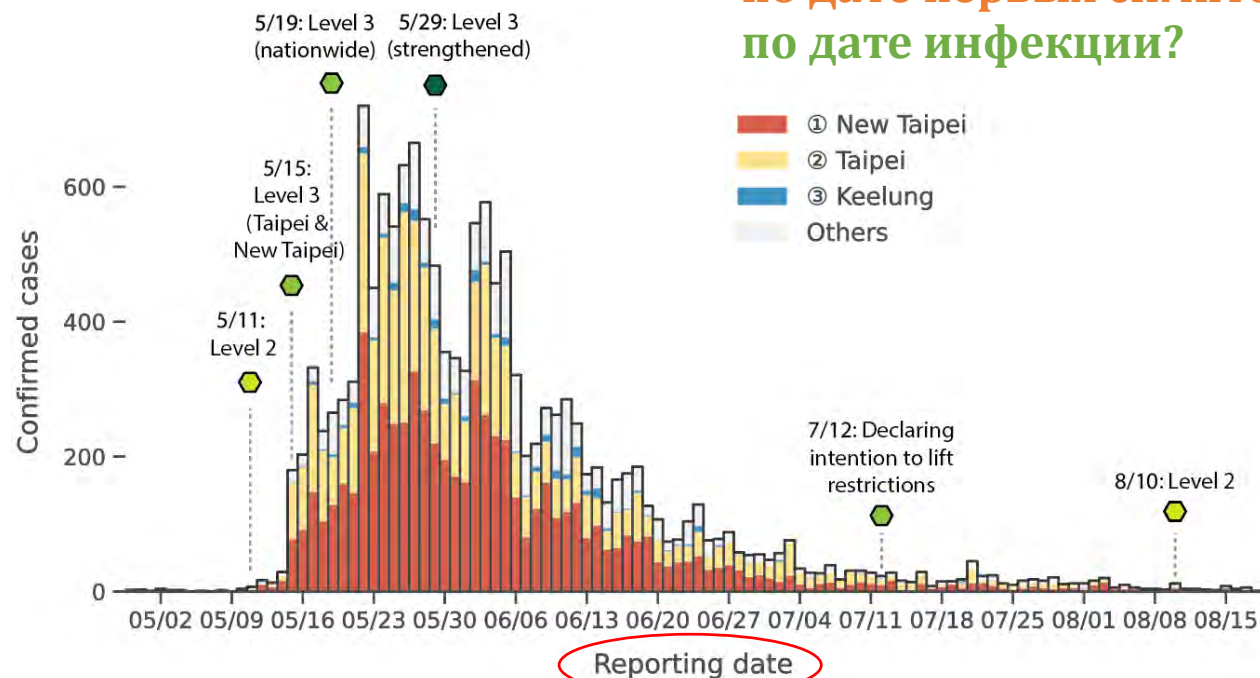


Level	Epidemic level as criteria	Prevention measures
Level 1	Sporadic community infections caused by imported cases	• Masks must be worn at all times on public transportation and in crowded public venues. • Suggest to cancel or postpone non-essential gatherings that will bring people into close contact with others. • Places of business and public venues must implement prevention measures including an identification-based registration system, social distancing, temperature checks, and routine disinfection.
Level 2	New local cases with unknown source of infection	• Fines for those not obeying the regulation of mask wearing. • Suspend gatherings with 500+ participants outdoor and 100+ participants indoor. • Holding gatherings should implement prevention measures including social distancing or mask wearing/partitions, an identification-based registration system, temperature checks, routine disinfection, crowd control, and crowd mobility management. • Places of business must impose crowd controls; those unable to implement necessary epidemic prevention measures should temporarily suspend operations. • If necessary, entertainment related business or public avenues could be asked to close.
Level 3	3+ community clusters in one week or 10+ local cases with unknown source of infection	• Masks must be worn at all times outdoors. • Suspend gatherings with 10+ participants outdoor and 5+ participants indoor. • Apart from essential services, order maintenance, medical service and public matters, other places of business or public avenues must close. • In community with ongoing outbreak where rapid containment is required, residents need to comply with COVID-19 testing, not leaving defined control places and suspend all gathering and schools.
	Strengthened level 3	Five additional measures on top of that in Level 3: • Masks must be worn at all times outdoors. Violation would be fined. • Strict inspection on places of entertainment which already announced to be closed. For illegal operations, operators, on-site practitioners, consumers and participants would be penalized respectively in accordance with law. • Only take-out for all food service. Enhanced crowd control is required in superstores and markets. • No banquet for marriage; no public memorial ceremony for funeral. • Suspend religious gatherings; religious avenues cannot open to public.

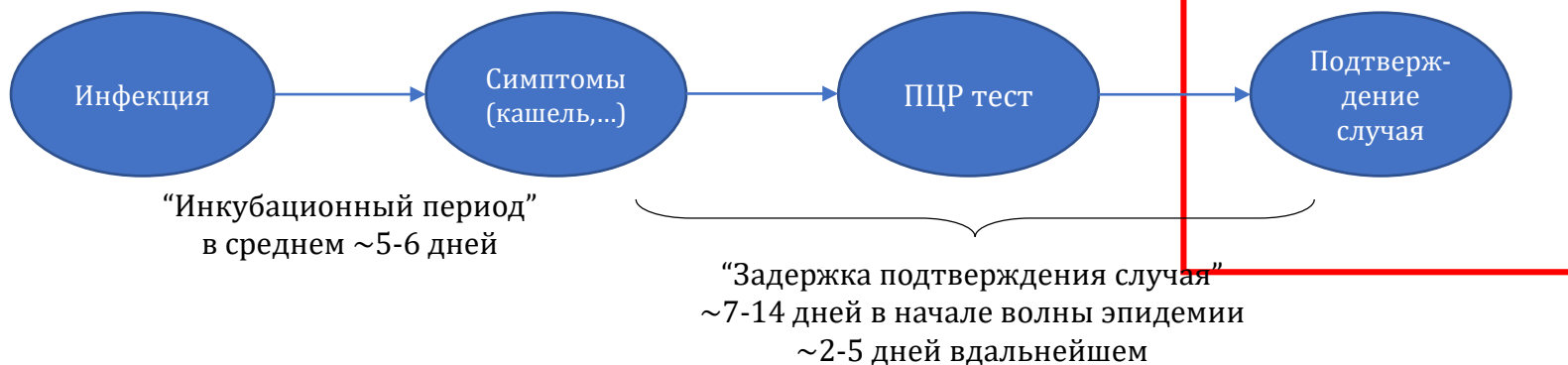
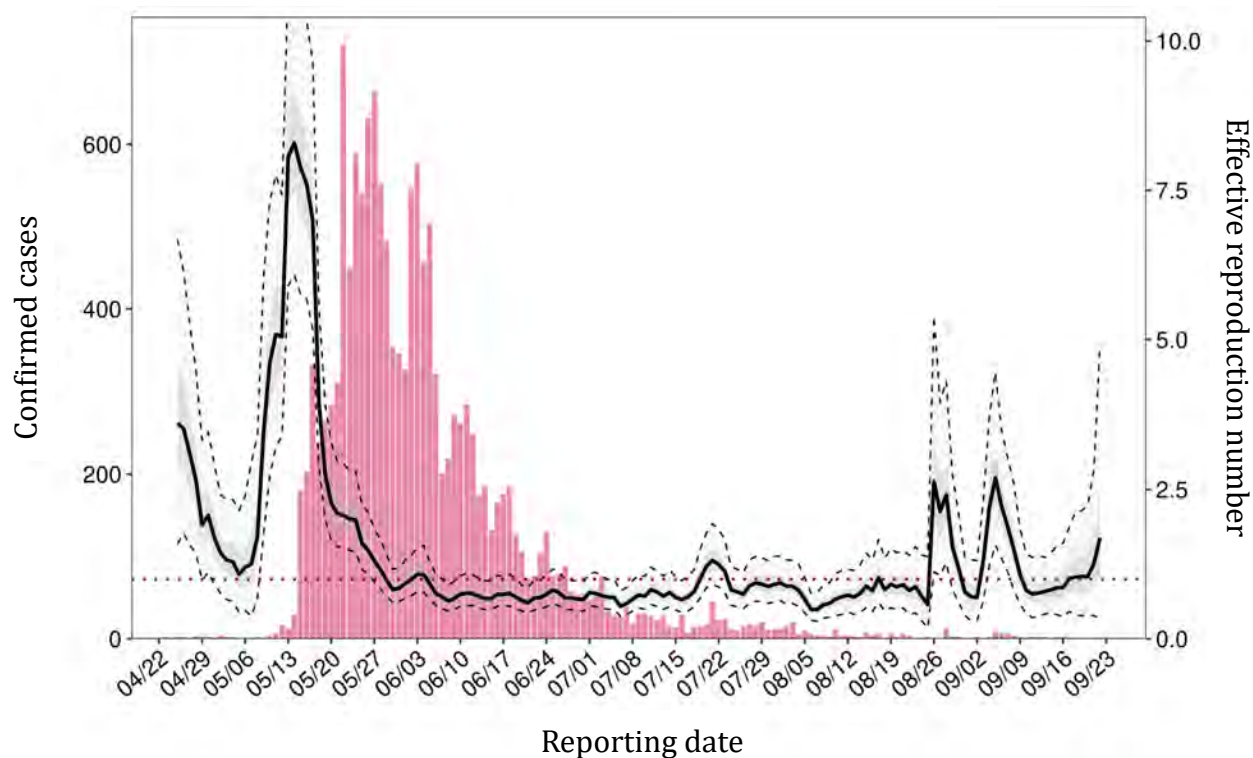
Level	Epidemic level as criteria	Prevention measures
Level 4	Rapid increase of local cases (average number of cases more than 100 per day within 14 days) and half of them with unknown source of infection	• Leave home only for essential activities (to purchase food, receive medical treatment, or for essential work); maintain social distancing and wear a mask at all times outdoors. • When at home, wear a mask or maintain social distance. • Suspend all gatherings. • Apart from essential services, order maintenance, necessarily medical service and public matters, works and schools are suspended. • Implement lockdown in cities/counties or districts with severe epidemic. Lockdown areas must be precise and clear. Restrict on people's entrance and exit. Residents must stay at home.

Задержки по времени

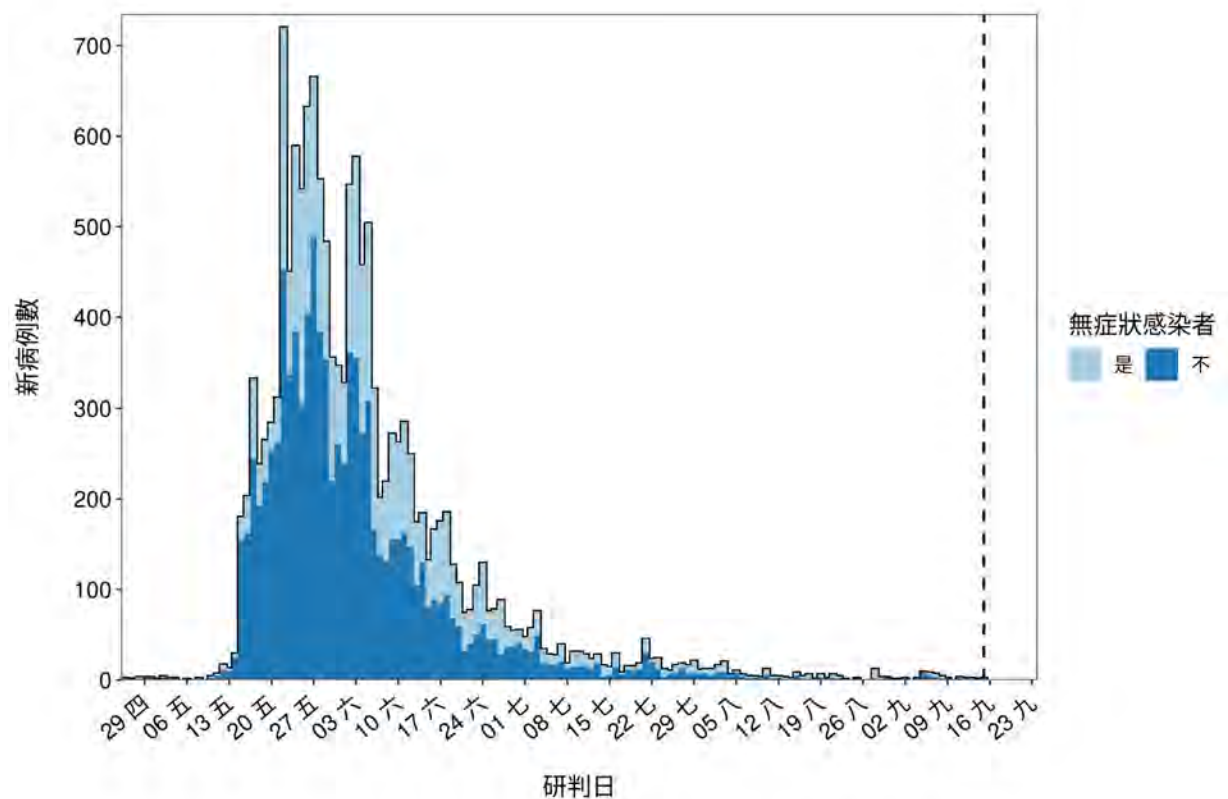
Как определить эффективное репродуктивное число по дате объявления?
по дате первых симптомов?
по дате инфекции?



Эффективное репродуктивное число по дате объявления

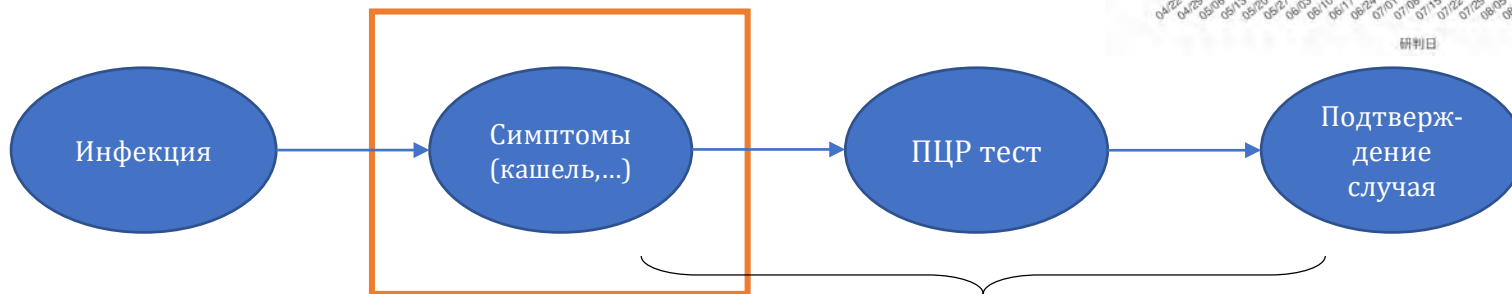
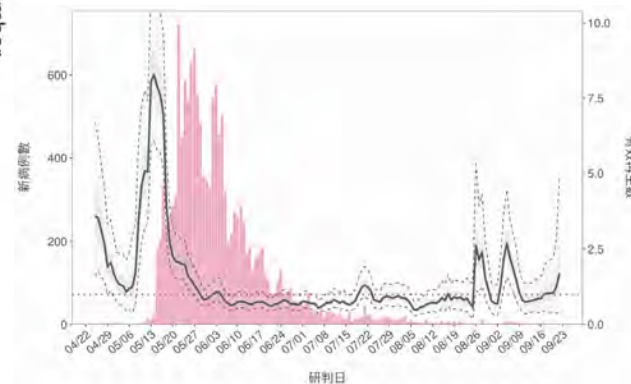
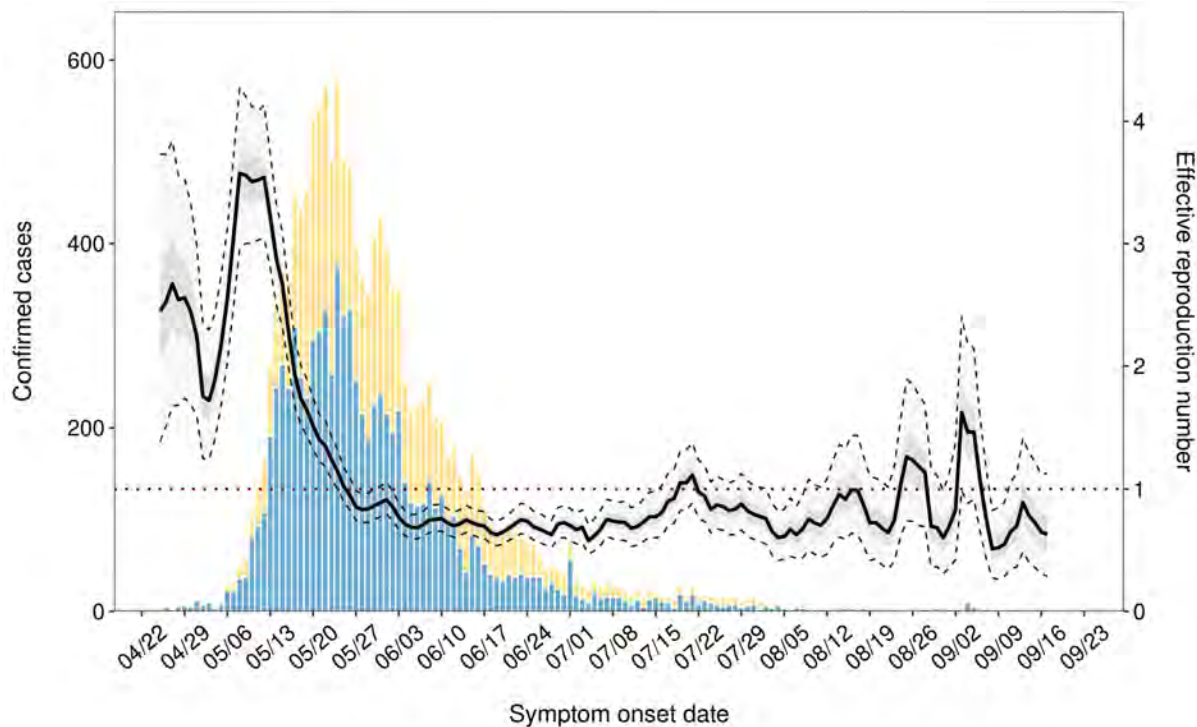


Если попытаться восстановить эпидемическую кривую по дате первых симптомов



Около половины случаев не содержали такой информации

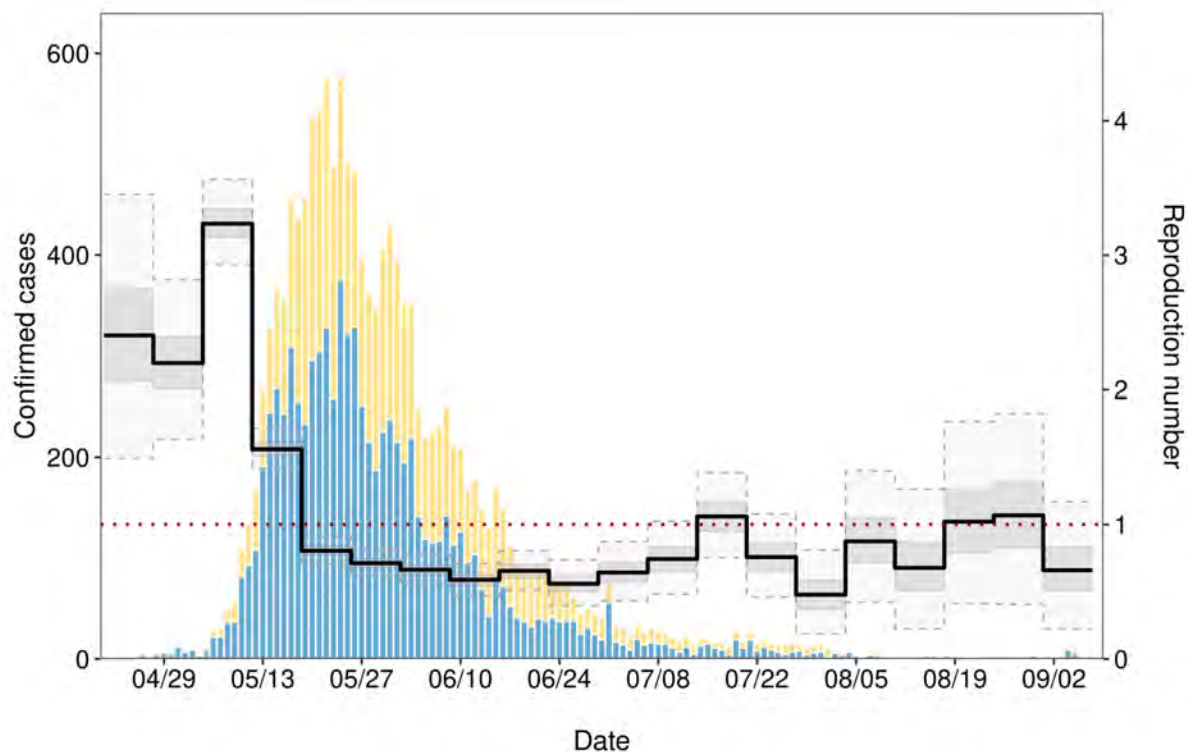
Эффективное репродуктивное число по дате 1х симптомов



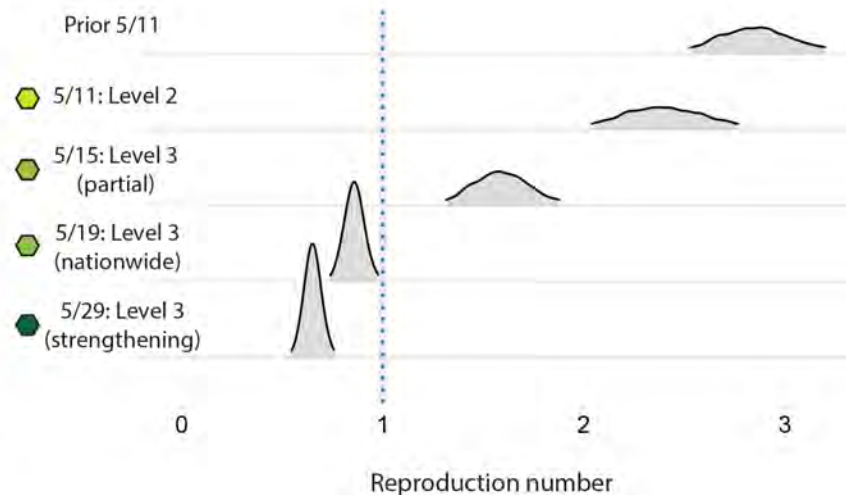
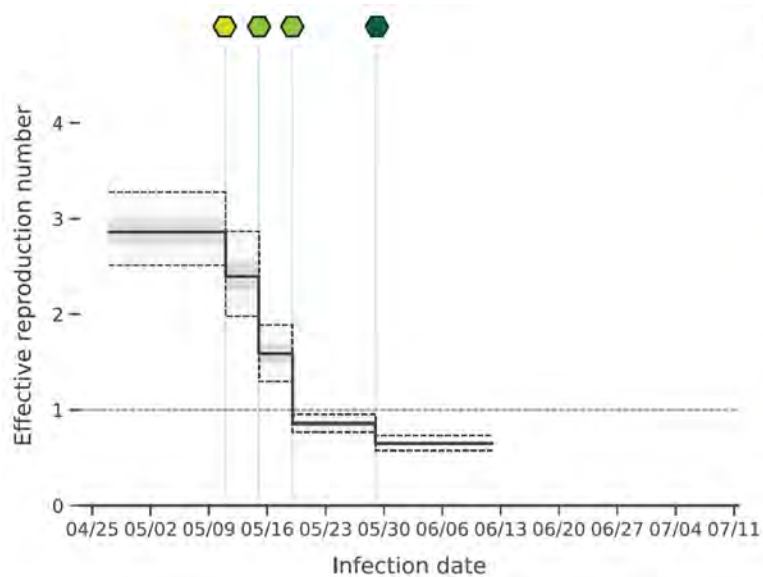
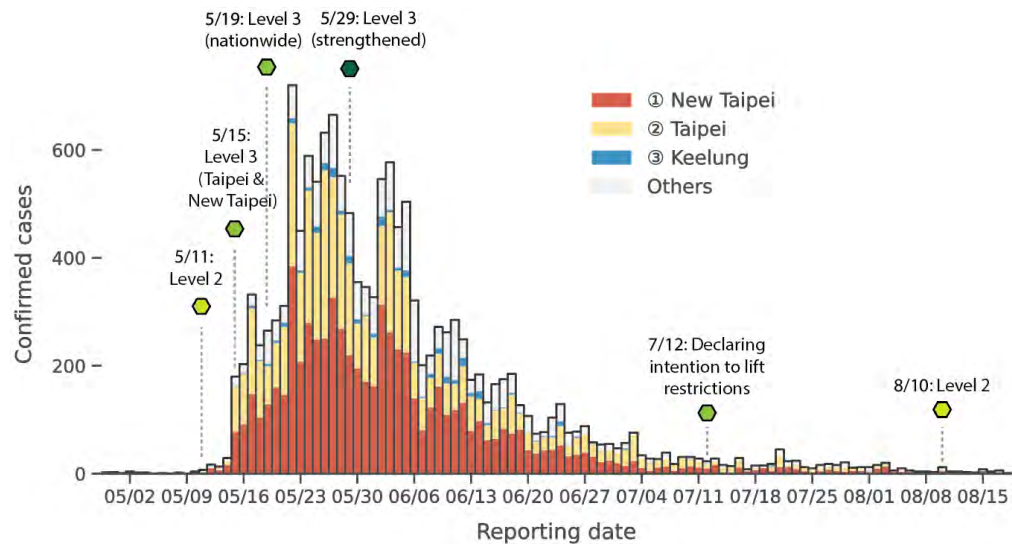
“Инкубационный период”
в среднем ~5-6 дней

“Задержка подтверждения случая”
~7-14 дней в начале волны эпидемии
~2-5 дней в дальнейшем

Эффективное репродуктивное число по дате инфекции



Эффективное репродуктивное число связанное с введенными мерами



Методы

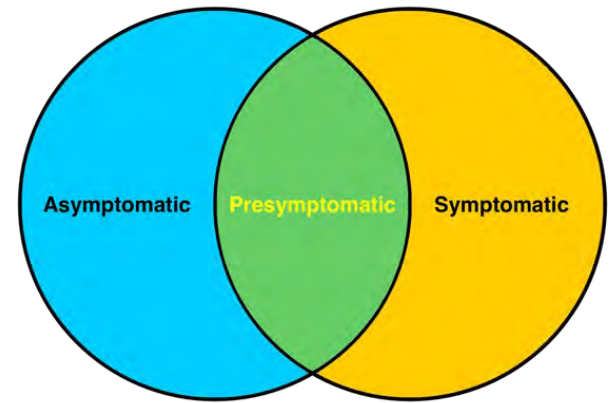
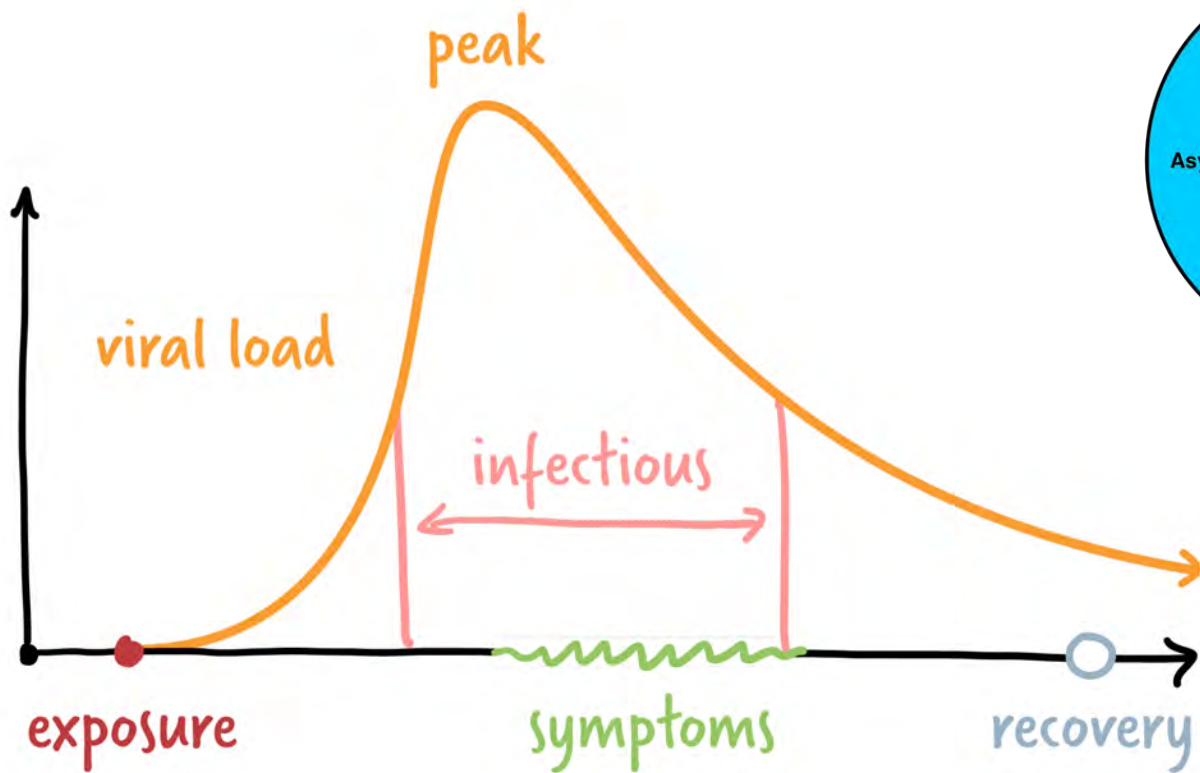
Эффективное репродуктивное число R_t по дате инфекции [NakaJo and Nishiura IJID 2020]

1) Ожидаемое число инфекций j_t в день t :

$$E(j_t) = R_t \sum_s i_{t-s} \lambda_s ,$$

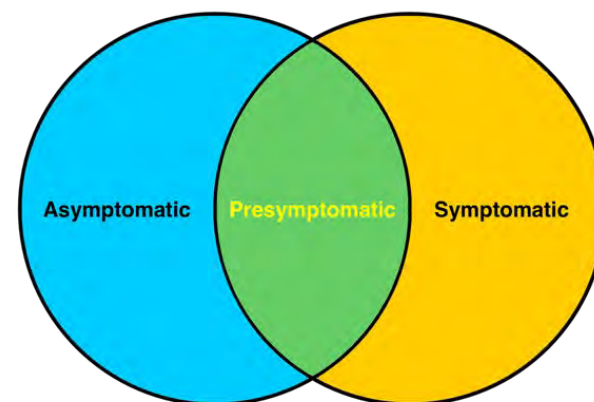
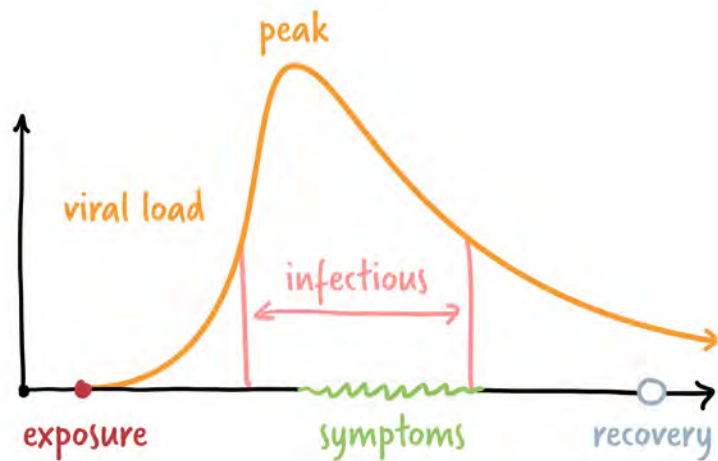
где i_t число заболевших по дате первых симптомов в день t ,
и λ_s профиль инфекционности (вероятность заражения относительно дня первых симптомов первичного случая)

[He et al. Nat Med 2020]

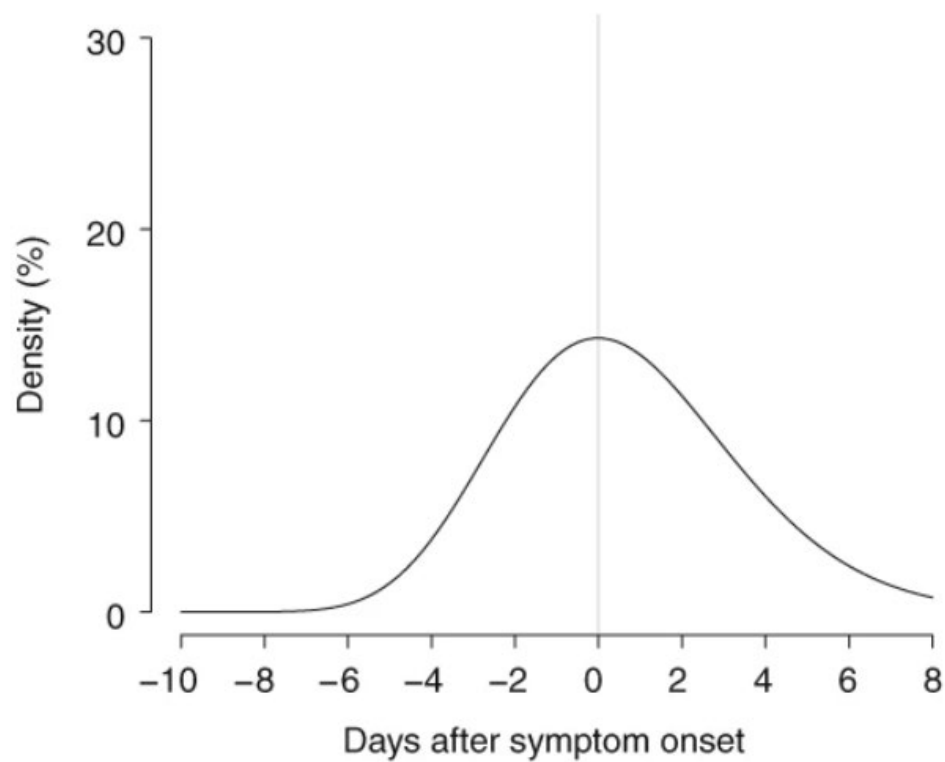


[Forbes 2020]

[NYT 2020]



[Forbes 2020]



[He et al *NatMed* 2020]

2) Эти инфекции могут быть обратно связаны с числом заболевших по дню первых симптомов через инкубационный период h_τ :

$$E(i_t) = \sum_{\tau=1}^{t-1} j_{t-\tau} h_\tau ,$$

где h_τ может быть characterized распределением со средним значением 5.2 дней [Li et al NEJM 2020]

3) [Nakajo and Nishiura IJID 2020] вывели след. формулу:

$$E(i_t) = \sum_{\tau=1}^{t-1} R_{t-\tau} h_\tau \sum_{u=0}^{t-\tau+x} i_{t-\tau+x-u}^{nc} \lambda_{u-x} .$$

Модель подсчета заболевших

Модель подсчета может быть записана через негавное биномиальное распределение:

$$i_t \sim \text{NegBinom}(\text{mean} = E(i_t), \text{overdisp.} = \phi_{\{1...4\}}),$$

$$E(i_t) = \sum_{\tau=1}^{t-1} R_{t-\tau} h_{\tau} \sum_{u=0}^{t-\tau+x} i_{t-\tau+x-u}^{nc} \lambda_{u-x}$$

где параметр дисперсии ϕ_* может быть задан как:

- 1) $\phi_1 = \text{const}$ (обычно обозначаемое как NB1)
- 2) $\phi_2 = \text{const} \cdot E(i_t)$ (напоминающая квази-Пуассон, NB2)
- 3) $\phi_3 = \text{const} \cdot \sqrt{E(i_t)}$ (промежуточная ситуация (1) и (2))
- 4) $\phi_4 \gg 1$ (Пуассон)

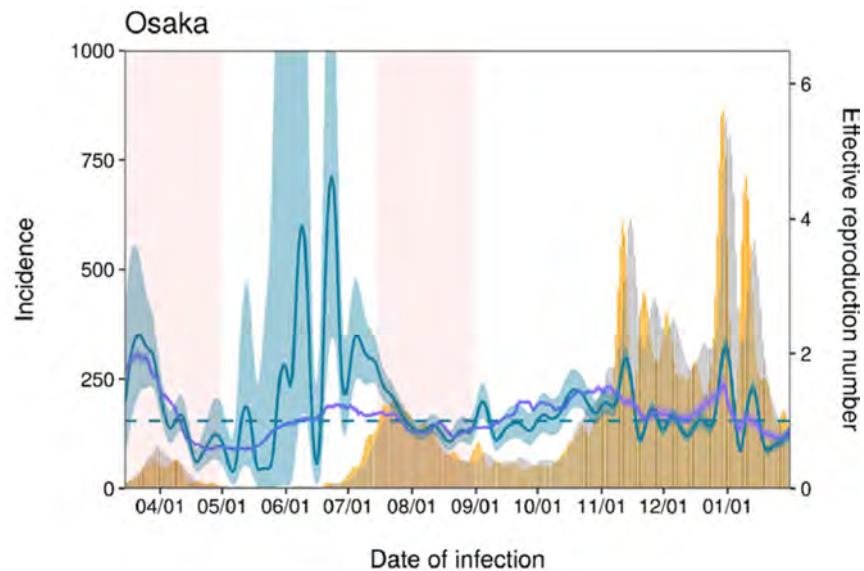
Методы

- R_t может быть задано как кусочно-постоянная функция времени, например, с изменениями каждые 5 дней или
- R_t может быть связано с индексами мобильности $X_t^{(i)}$:

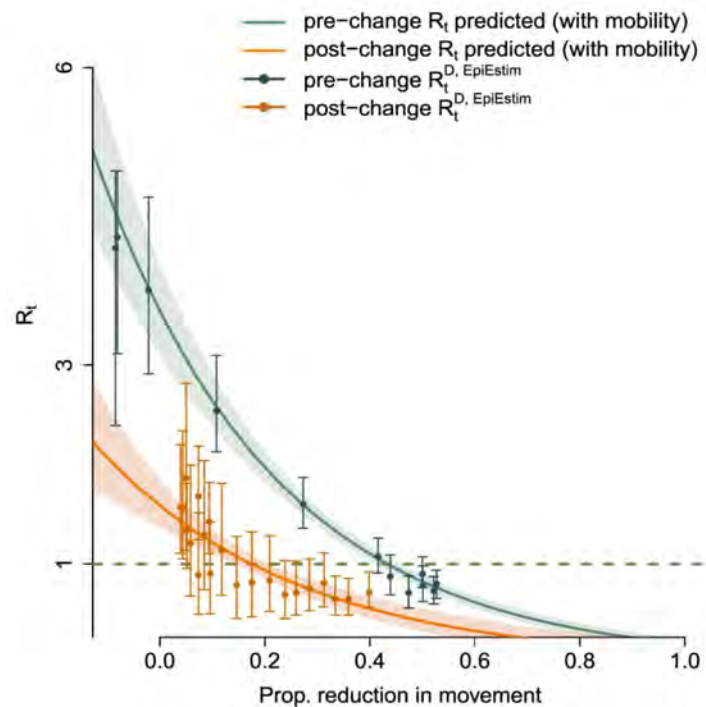
$$R_t = R_{0,t} \exp \left(- \sum_i \beta_i X_t^{(i)} \right),$$

где $R_{0,t}$ базовое (основное) репродукционное число, к-е:

- может быть постоянным или
- сигмоидная функция времени = монотонно убывающая

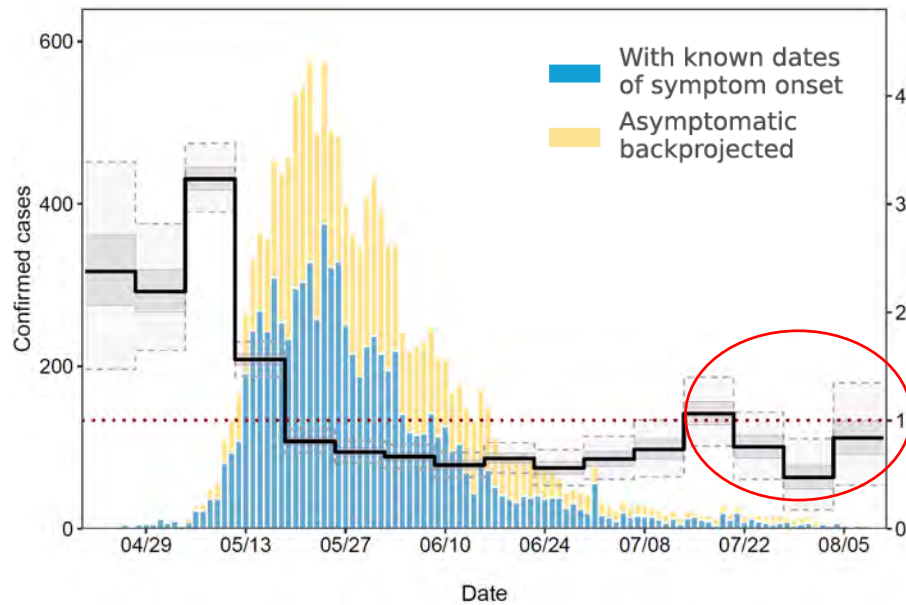


Предсказание R_t , используя метрики мобильности, показало хорошие результаты [Jung et al *IJID* 2021]

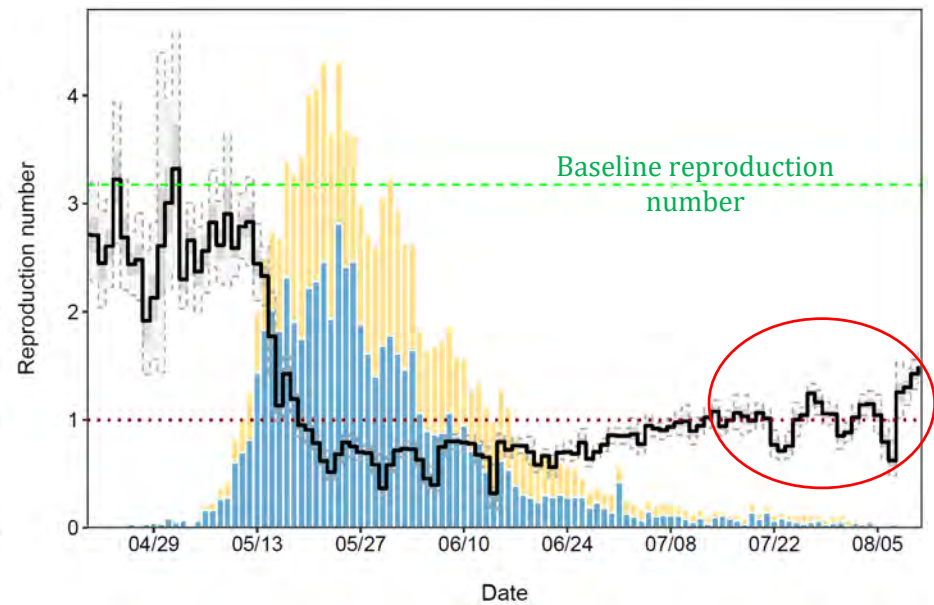


Базовое $R_{0,t}$ может меняться во времени [Nouvellet et al *NatComm* 2021]

Effective reproduction number R_t by infection date

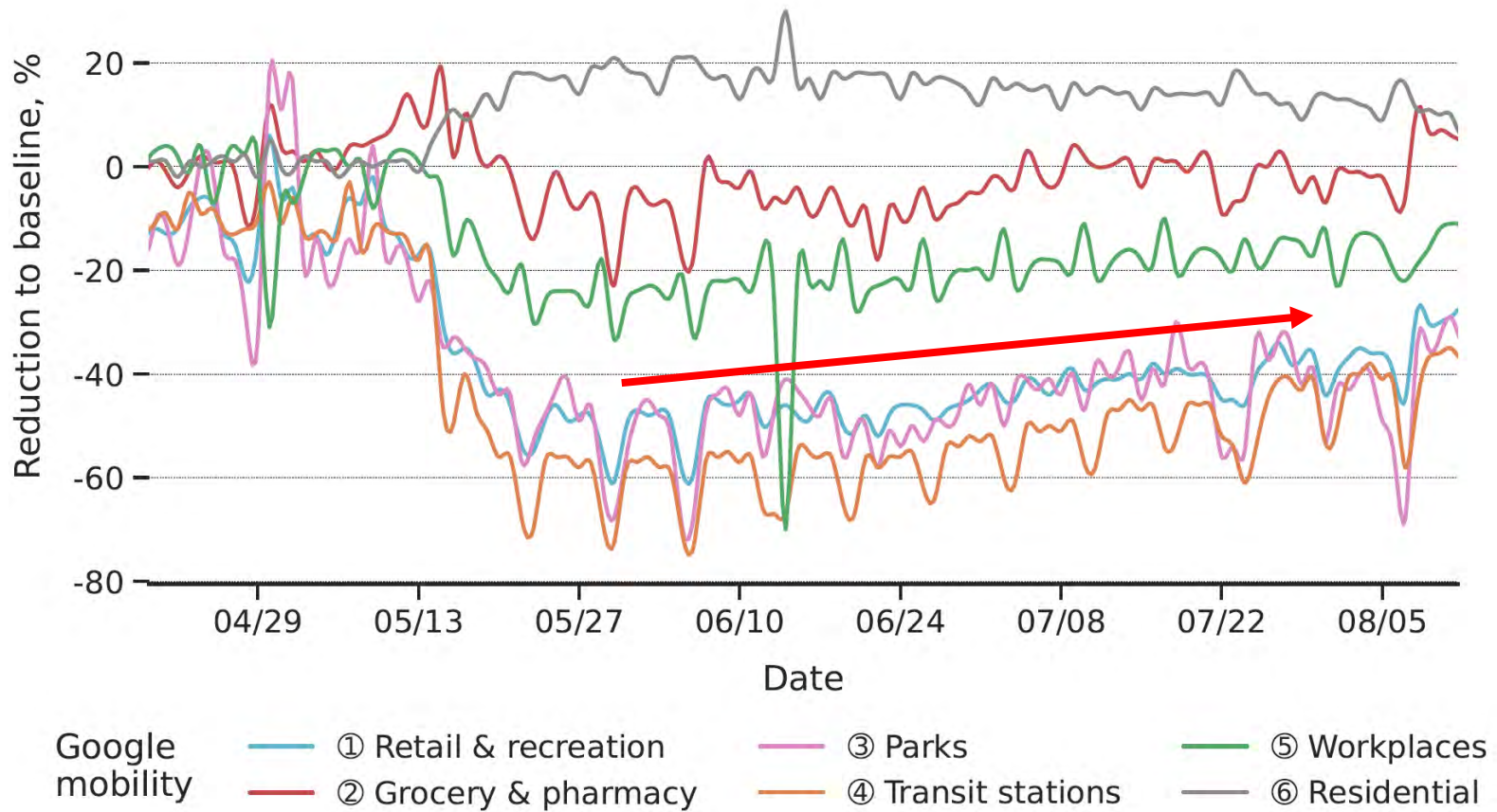


Кусочно-постоянная (каждые 7 дней)

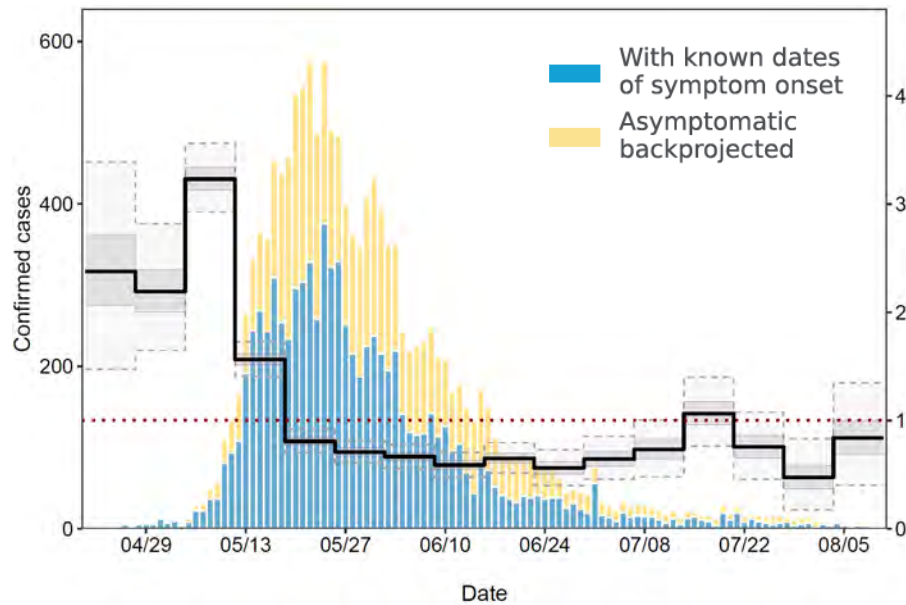


Используя индексы мобильности $R_{0,t}$

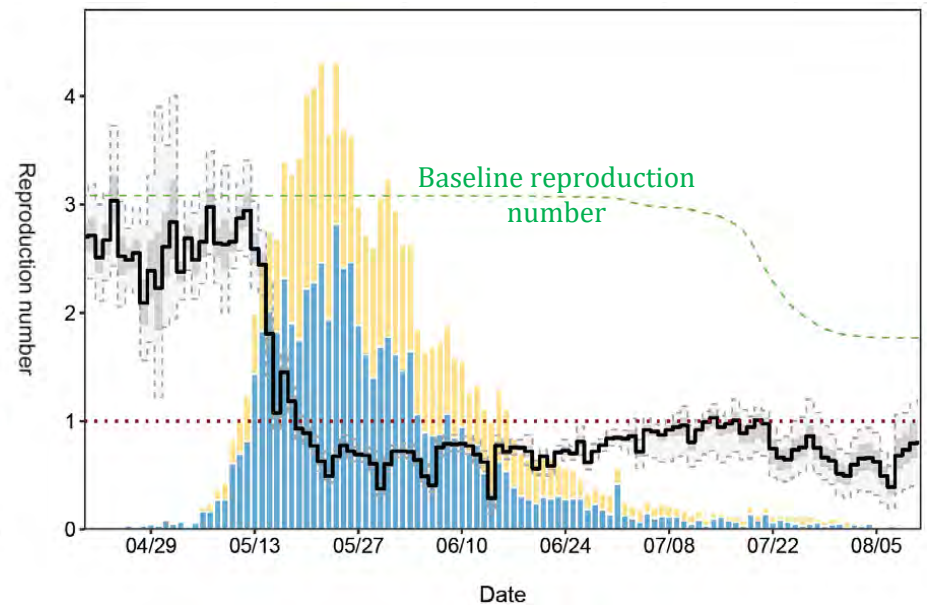
Google mobility



Effective reproduction number R_t by infection date

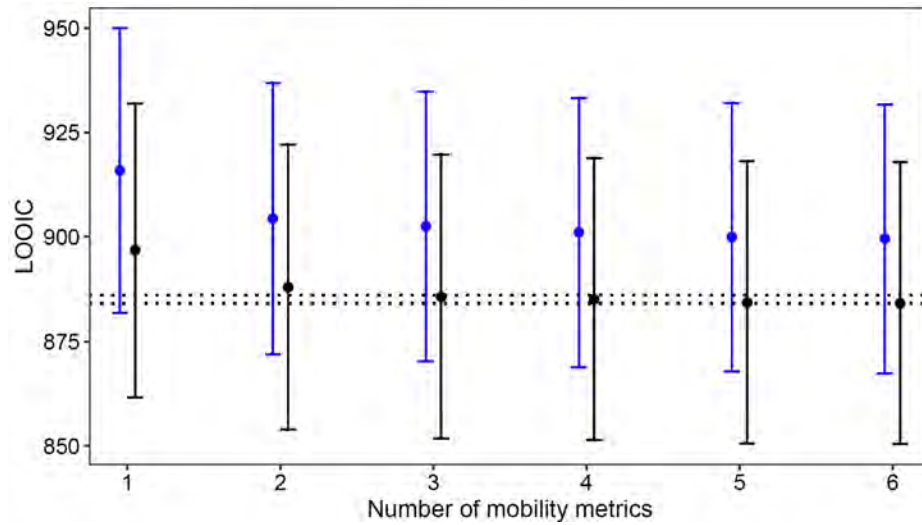


Кусочно-постоянная (каждые 7 дней)



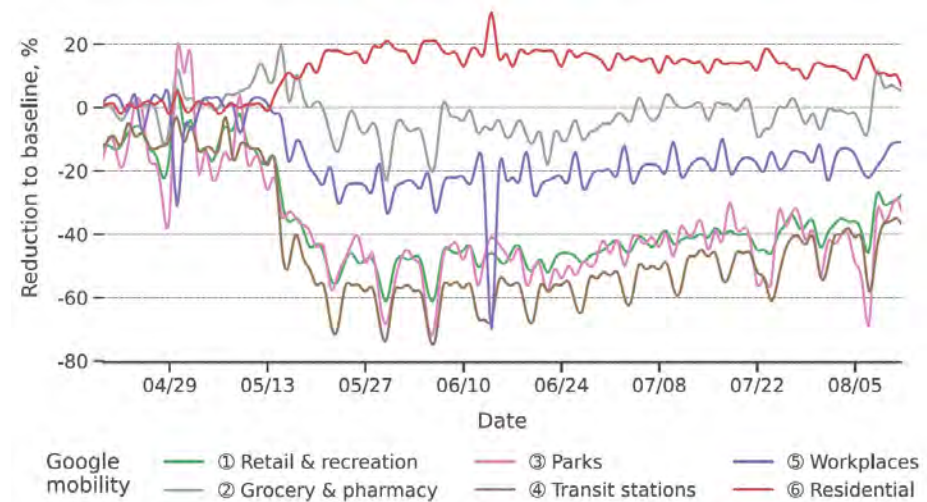
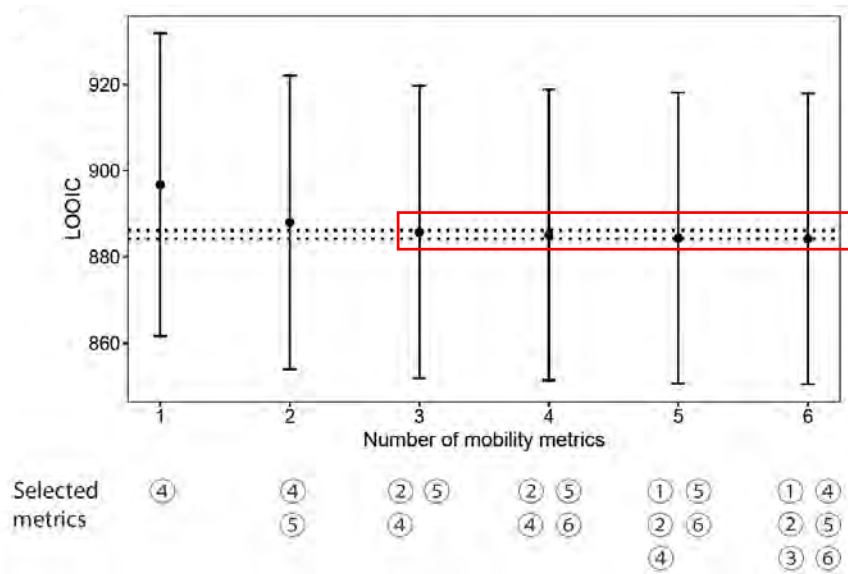
Используя индексы мобильности и
сигмоидную $R_{0,t}$

Comparing models: Constant v. stepwise $R_{0,t}$

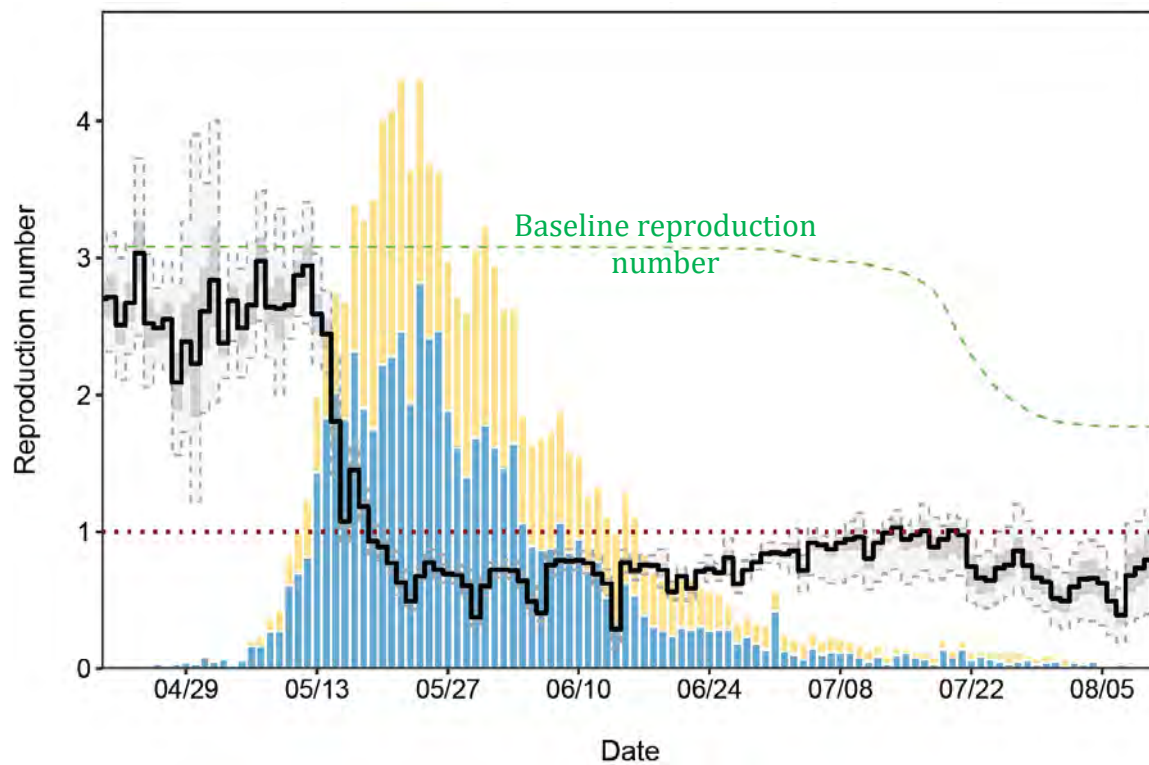


Blue: постоянная Black: сигмоидная

Comparing models: Constant v. stepwise $R_{0,t}$



Указанные модели почти неразличимы
в плане соответствия данным



$R_{0,t}$ перед:

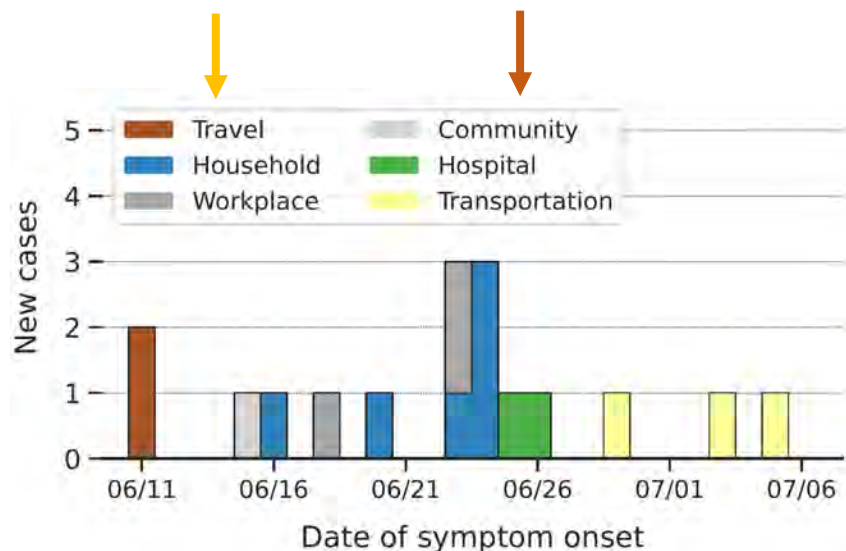
медиана 3.09

$R_{0,t}$ после:

медиана 1.76

Два кластера связанных с Дельта вариантом

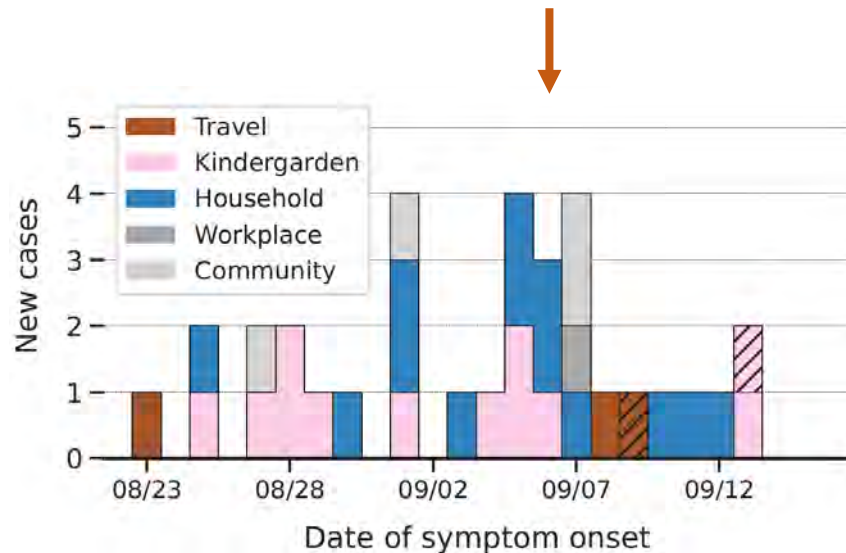
I. Кластер заболевших в Пиндуне (17 случаев)



→ **Jun 14:** confirmation of the first two travel-related cases

→ **Jun 25:** confirmation of the next case which was community-acquired infection

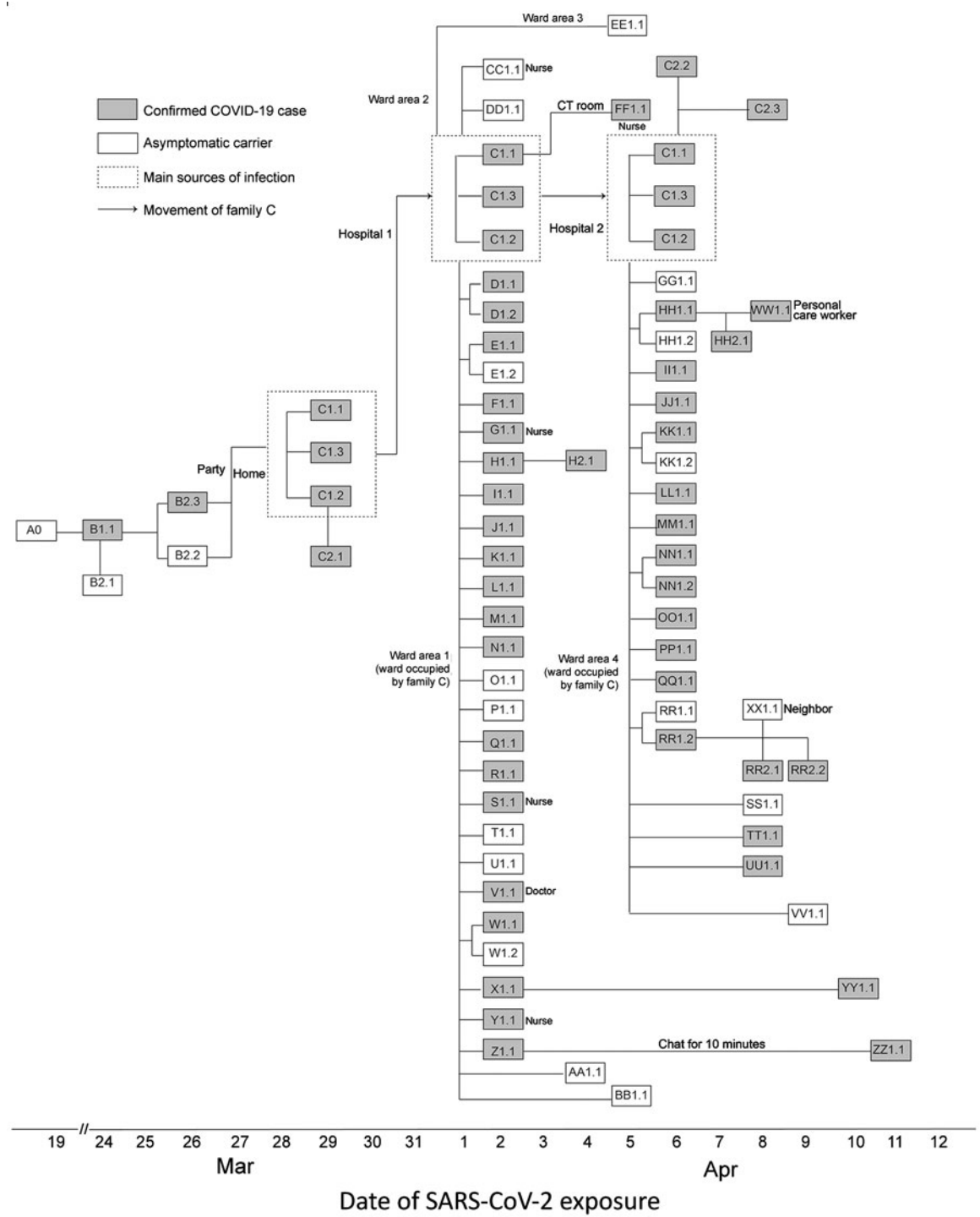
II. Кластер в детском саду в Новом Тайбее (33 случая)



→ **Sep 6:** confirmation of the first case of the cluster: a teacher in the kindergarten

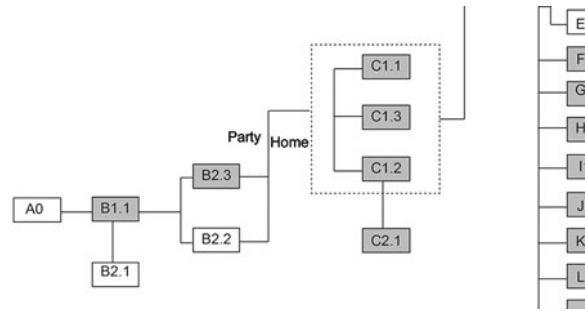
Large outbreak caused by an asymptomatic carrier

[[Liu et al EID 2020](#),
[Akhmetzhanov EID 2020](#)]



Large outbreak caused by an asymptomatic carrier

[[Liu et al EID 2020](#)]



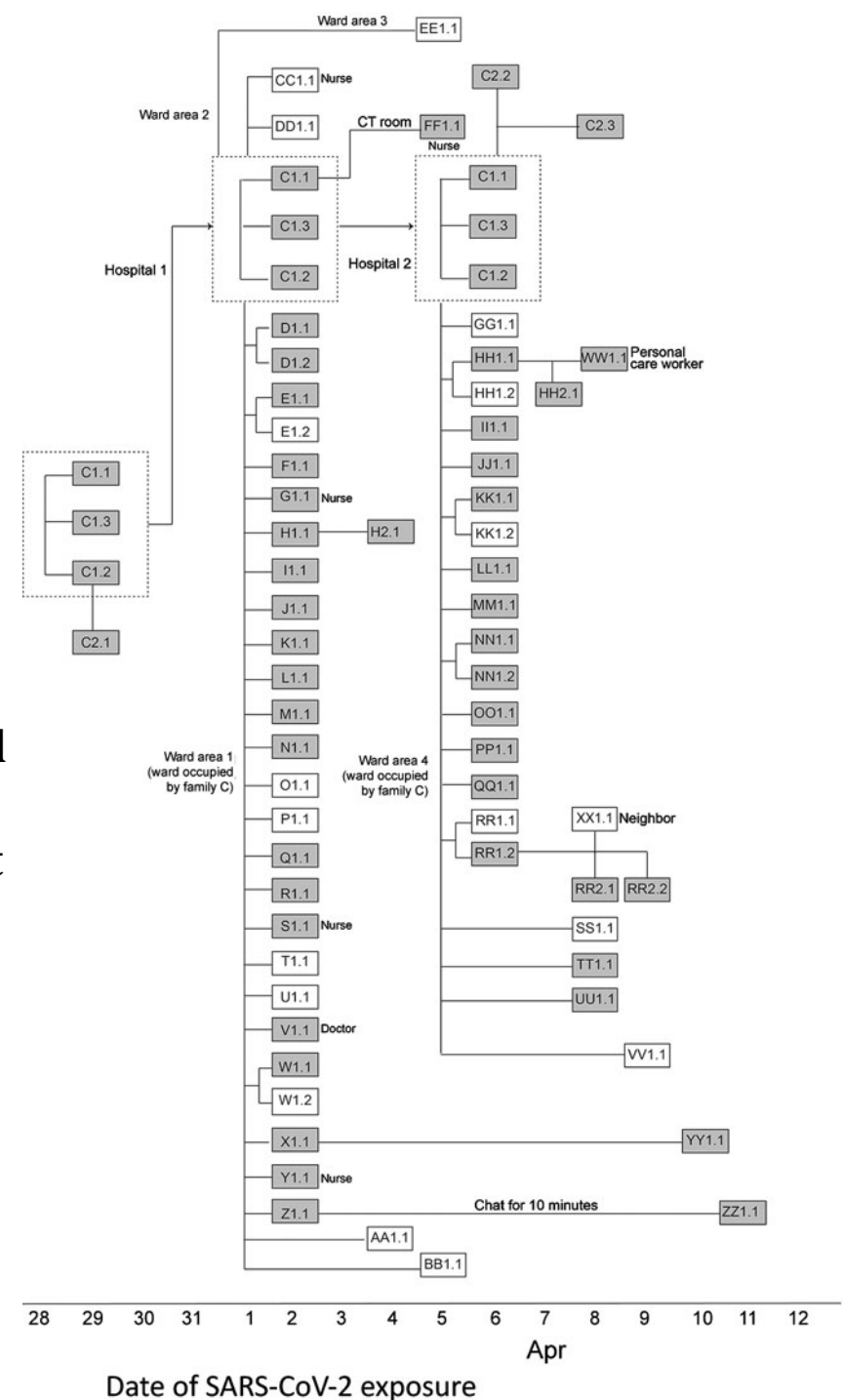
On March 19, 2020, case-patient A0 returned to Heilongjiang Province from the United States; she was asked to quarantine at home. She lived alone during her stay in Heilongjiang Province. She had negative SARS-CoV-2 nucleic acid and serum antibody tests on March 31 and April 3.

Patient B1.1 was the downstairs neighbor of case-patient A0. They used the same elevator in the building but not at the same time and did not have close contact otherwise.

Large outbreak caused by an asymptomatic carrier

[[Liu et al EID 2020](#)]

On April 2, C1.1 suffered a stroke and was admitted to hospital 1. His sons, C1.2 and C1.3, cared for him in ward area 1 of the hospital. Patient C1.1 shared the same clinical team and items, such as a microwave, with other patients in the ward. On April 6, patient C1.1 was transferred to hospital 2 because of fever; C1.2 and C1.3 accompanied him.



Заключение

- С помощью анализа эпидемиологических данных, мы смогли описать понижение в базовом репродуктивном числе, наблюдаемое в конце волны эпидемии
- Вполне возможно, основным фактором является изменение поведения среди населения (повышенная осторожность, ношение масок, отмена мероприятий), а также эффективные программы поиска случаев и изучение контактов
- Успешный контроль кластеров Дельта варианта как раз было связано с эффективным отслеживанием и карантином контактов заболевших

Спасибо большое за внимание!

Также я выражаю благодарность моим коллегам:

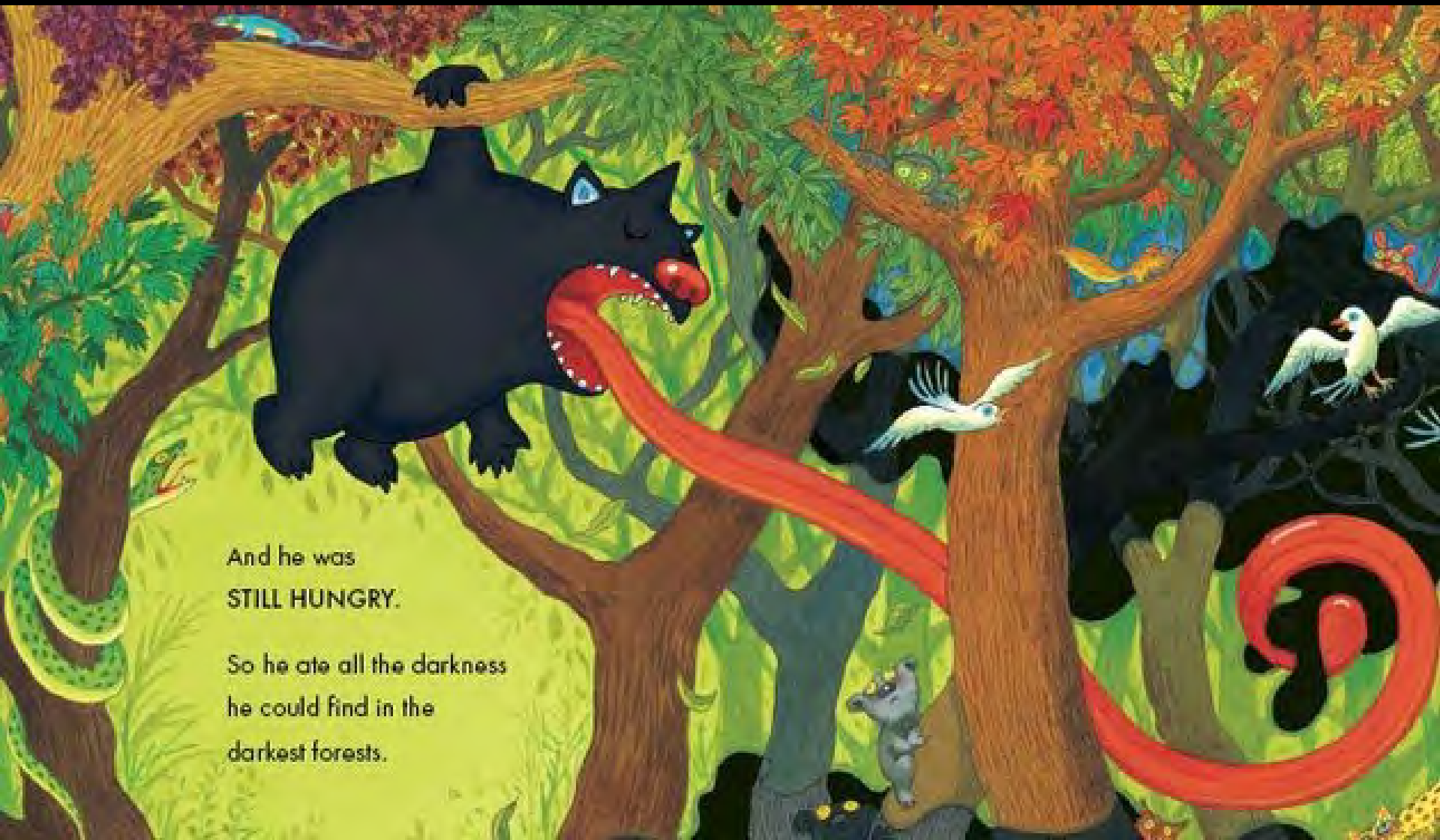
Лаборатория Hsien-Ho Lin в Национальном Университете Тайваня
Taiwan CDC (Hao-Yuan Cheng, Shu-Wan Jian, и др.)

Thanks to the Taiwanese public health authorities and institutions for surveillance, laboratory testing, epidemiological investigations and data collection.



NTU, February 2021

Вопросы?



And he was
STILL HUNGRY.

So he ate all the darkness
he could find in the
darkest forests.