

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

FAKULTA INFORMAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

Modelování a simulace – Simulační studie
Covid-19

Obsah

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Úvod | 2 |
| 1.1 | Autoři a odborný dohled | 2 |
| 1.2 | Testování validity modelu | 2 |
| 2 | Rozbor tématu a použitých metod/technologií | 2 |
| 2.1 | Klíčové hodnoty | 3 |
| 2.2 | Imunita | 6 |
| 2.3 | Prostředky pro vytvoření modelu | 8 |
| 2.4 | Původ nástrojů | 8 |
| 3 | Koncepce | 8 |
| 3.1 | Populace, generace | 8 |
| 3.2 | Člověk | 9 |
| 3.3 | Proočkovanost a získaná imunita | 9 |
| 3.4 | Efekt imunity | 9 |
| 3.5 | Složky systému | 9 |
| 3.6 | Globální proměnné | 10 |
| 3.7 | Inicializace modelu | 10 |
| 4 | Architektura simulačního modelu/simulátoru | 10 |
| 4.1 | Human | 10 |
| 4.2 | CA | 11 |
| 4.3 | Globální proměnné | 11 |
| 5 | Podstata simulačních experimentů a jejich průběh | 13 |
| 5.1 | Postup experimentů – odhad parametrů epidemie | 13 |
| 5.2 | Postup experimentů – hlavní experimenty | 14 |
| 5.3 | Krátké obecné poznámky k experimentům | 14 |
| 5.4 | Irsko | 14 |
| 5.5 | Irsko – srovnání revakcinací | 15 |
| 5.6 | Bulharsko | 16 |
| 5.7 | Česko | 17 |
| 5.8 | Česko – různá míra vakcinace | 18 |
| 5.9 | Závěry experimentů | 18 |
| 6 | Závěr | 19 |
| 7 | Reference | 20 |

1 Úvod

Jedním z dominantních témat ve všech oblastech lidského fungování posledních dvou let je pandemie Covidu-19. Její dopady spadají jak do sféry zdravotní, tak do sféry ekonomické¹ či sociální. Zabránění pandemie se tak dlouhodobě jevílo jako prioritou číslo 1 a na přelomu roků 2020 a 2021 některé velké farmaceutické společnosti ve spolupráci s mezinárodními univerzitami začaly produkovat a distribuovat vakcíny pro potlačení pandemie. Jejich přijetí širokou veřejností však nebylo zcela 100% a v době tvorby této studie dosahovala proočkovanost pouze necelých 60 % ze všech obyvatel české populace[1].

Hlavním tématem v diskuzi o očkování je jeho účinnost a dopad na šíření pandemie. Náš model se prostřednictvím simulací snaží vyvrátit či potvrdit hypotézy týkající se těchto tvrzení a ukázat tak dopady očkování na šíření a dopady epidemie (primárně pak smrtelnost).

Přínosem práce by měla být pomoc při rozhodování v diskuzi o povinném očkování (například jak velký by byl benefit, kdyby se zvedla proočkovanost o dalších 10 % – jestli by to mělo dopad a případně jaký) v kontextu již proběhlých a probíhajících vln a na nich zaznamenaných dat. Smyslem experimentů je pak na reálných státech ukázat odhadovaný dopad různých mír proočkovanosti. V této studii bude také do nějaké míry ukázáno, jaký vliv pak má rychlost přeočkování obyvatelstva na dopady pandemie.

Pro tuto studii bylo nutno hledat v mnohdy ne úplně kompletních a často i částečně vzájemné si odporujících studiích a datech (primárně v oblasti účinnosti vakcín na různých mutacích v průběhu času). K tomu se přidává ještě velká nejistota s příchodem nové varianty omikron, která v rámci této simulační studie nebyla prozatím testována – odhad koeficientů nakažlivosti, smrtelnosti, účinnosti vakcín a dalších je v době tvorby této studie může být v rozumné míře pouze přibližný².

Studie vznikla v rámci semestrálního projektu do předmětu Modelování a simulace (dále jen IMS).

1.1 Autoři a odborný dohled

Konzultace proběhla elektronicky se dvěma členy ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistik České republiky) – Jiřího Jarkovského RNDr. Ph.D., Májeke Ondřeje RNDr. Ph.D. z odboru Analýzy dat. V této části bychom jim chtěli poděkovat za cenné informace a návrhy.

Nejdůležitější zjištěná informace byla nutnost sledovat kromě čísla R sledování takzvaných „super spreaderů“, tj. přenašečů s vyšším množstvím dále nakažených osob. Nápověda o super šířitelích měla velký dopad na fungování modelu ve směru k validitě vůči realitě. Dále byl zkonzultován i vliv lokality, který v realitě vzniká vlivem sociálních bublin a CA jej může ze své podstaty (a skrz extra parametry) dobře simulovat. Zkonzultovány byly i další aspekty řešení projektu a byla doporučena důsledná validace simulací.

Autoři samotného řešení jsou David Hudák a Daniel Karásek.

1.2 Testování validity modelu

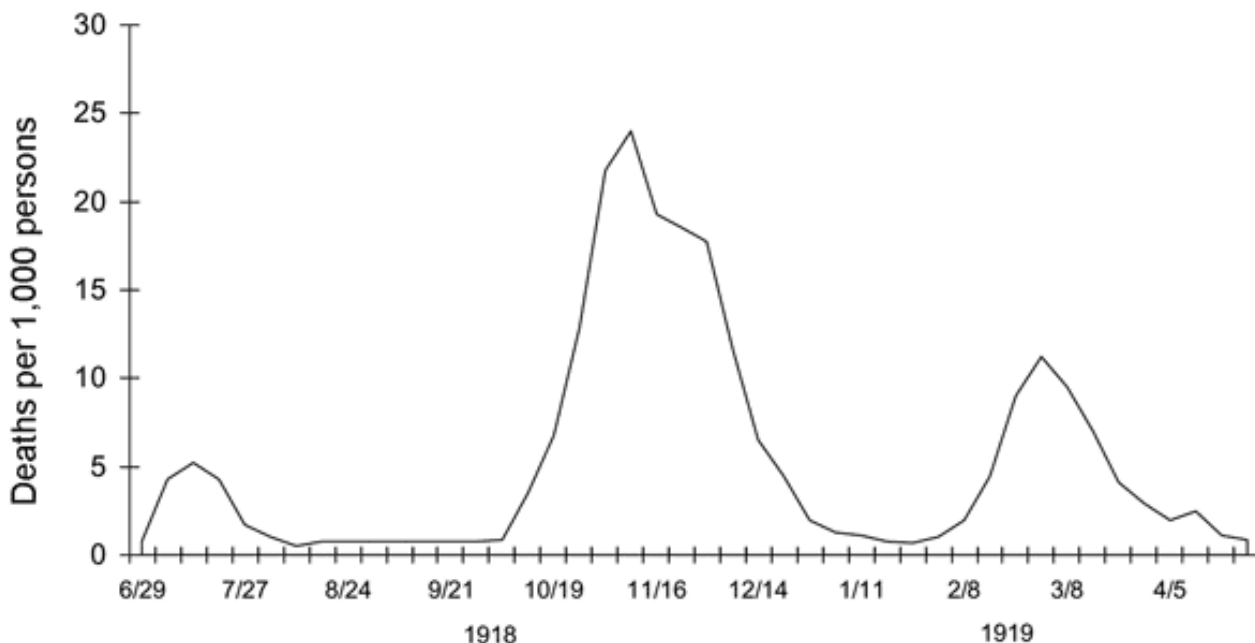
Vytvořený model sestává ze spousty uživatelsky volitelných koeficientů jako například koeficientů určujících sílu vakcíny či infekce. Při validaci jsme museli spoustu těchto parametrů odhadnout na základě různých článků a grafů. Jsou ovlivněny spoustou vedlejších faktorů a různé zdroje je odhadují s velkou variabilitou. Museli jsme s nimi proto výrazně experimentovat. Primární zisky informací o síle nakažlivosti a mortality byly získávány z irských covidových statistik. Na základě těchto údajů jsme pak srovnávali šíření epidemie (a počty úmrtí) na různých regionech.

2 Rozbor tématu a použitých metod/technologií

Každá epidemie včetně této má několik vln. Například na obrázku 1 je uveden graf úmrtí v souvislosti se španělskou chřipkou. Z něj je patrné, že epidemie prochází populací ve vlnách, které se postupně, jak se nakazí

¹ Viz https://www.irozhlas.cz/ekonomika/schodek-statniho-rozpocetu-ministerstvo-financi-alena-schillerova_2111011443_aur

² Těsně před odevzdáváním této práce vychází článek o ještě další nové variantě omikronu, viz <https://www.seznamzpravy.cz/>



Obrázek 1: Úmrtí v závislosti na čase, španělská chřipka. https://en.wikipedia.org/wiki/Spanish_flu

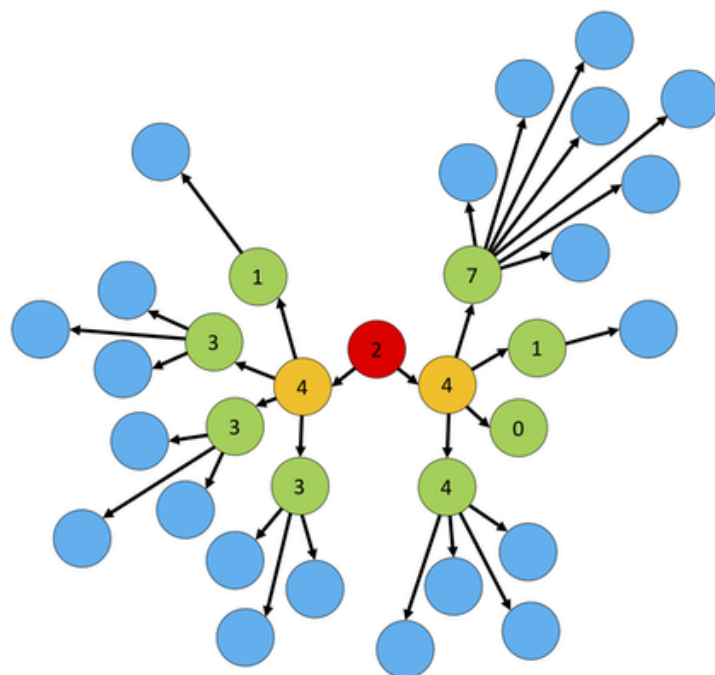
dostatečné množství populace (případně podčástí populace), nasytí a dojde k vyčerpání šíření. Toto je částečně ovlivněno i vládními opatřeními a přirozeným omezením kontaktů v případě vážného stavu pandemie.

2.1 Klíčové hodnoty

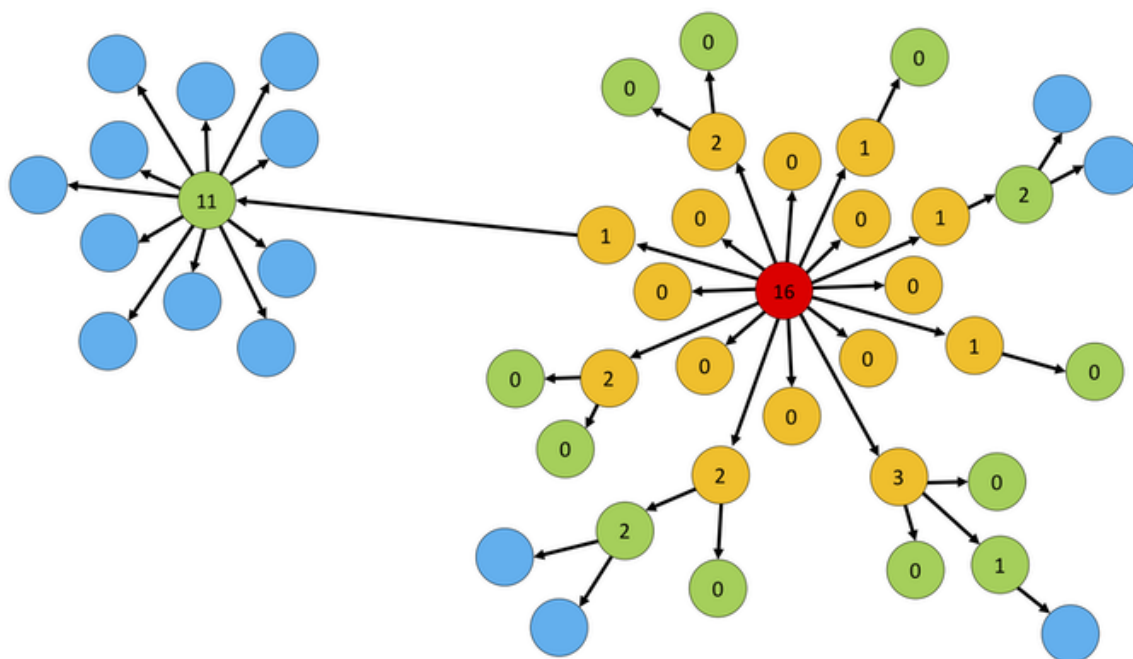
Pro sledování vlastností pandemie jsou důležitá čísla K a R . Reprodukční číslo R říká střední hodnotu šíření viru. Zjednodušeně nám říká, kolik nakazí nakažená osoba dalších osob. Hodí se z toho hlediska, že nějakým způsobem generalizuje chování viru a umožňuje tak lépe statisticky nahlížet na chování pandemie. Toto číslo v sobě zahrnuje nepřeberné množství různých faktorů, jako jsou vládní opatření, biologické šíření viru, množství sociálních vazeb mezi lidmi, hygienu, hustotu obyvatelstva, počasí atp. Z různých hledisek se tak může jevit pro popis reality jako nedostatečné, ale pro modelování ho lze využít právě díky velmi silné abstrakci bez výrazné újmy na přesnosti. Umožňuje totiž zanedbání mnoha hůře dohledatelných a primárně nedeterministických faktorů (někde se budou nosit respirátory, někde bude skupina odpůrců, někde bude zrovna vlhko atp.) a obecně se s ním dá snadno upravovat chování epidemie v modelu.

K reprodukčnímu číslu neodmyslitelně patří ještě hodnota K . Jedná se o rozptyl hodnot nakažlivosti, jakých může nabývat u konkrétních osob. Například když je číslo K vysoké, tak nabývá méně rozptýlených hodnot – různost hodnot je obvykle velmi nízká, viz 2. Číslo K u sezónní chřipky je obvykle velmi vysoké (odhaduje se někde od 2 do 53)[3]. Oproti tomu nízké číslo K říká, že menší množství nakažených může za větší množství případů, tedy běžný nakažený nakazí pár osob případně vůbec nikoho, zatímco takzvaný „super spreader“ nakazí klidně i několik desítek lidí (viz 3. U španělské chřipky bylo číslo K 1 a u viru SARS-CoV-2 je 0.1. V praxi to pak znamená, že u onemocnění Covid-19 za 80 % případů může 10 % nakažených[3].

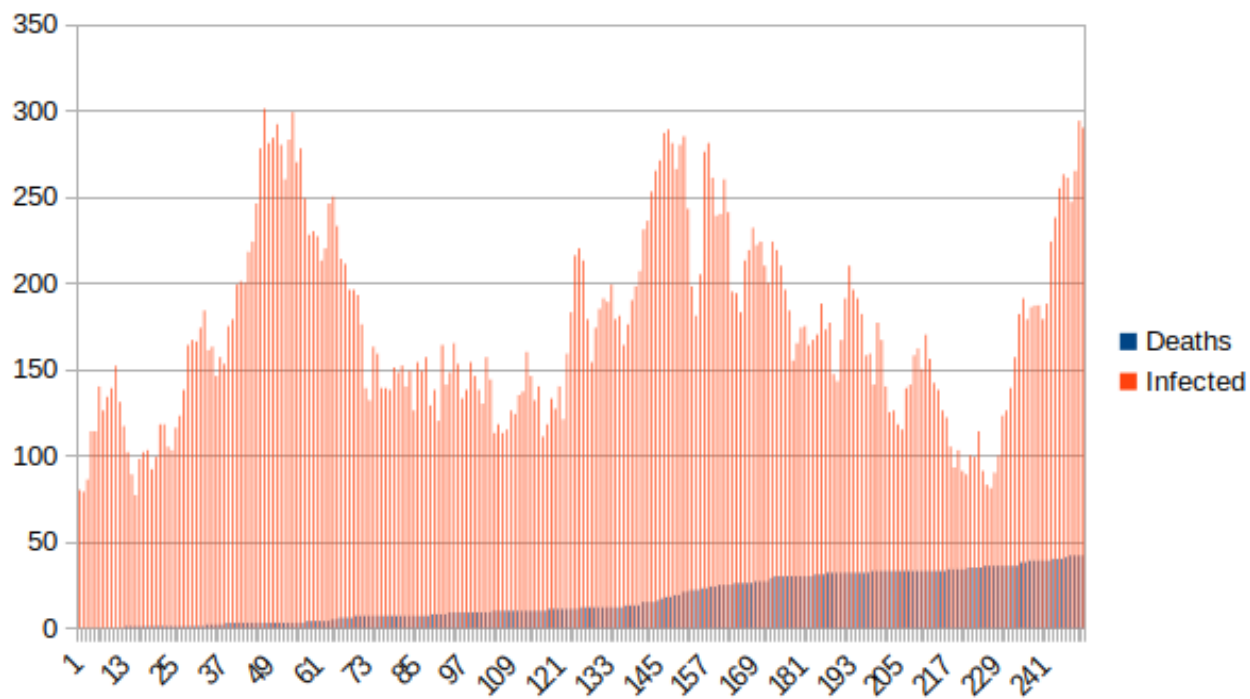
V rámci našeho modelu jsme zkoumali a experimentovali s dopady čísla K (běžný nakažený má nějakou nakažlivost a pro nakaženého určeného pravděpodobností s vybraným prahem byla nakažlivost znásobena na maximum) a stejně jako článek, ve kterém bylo číslo K uvedeno ([3]), jsme došli ke stejným závěrům. Pro nízkou pravděpodobnost vygenerování super šířitele epidemie drží stabilní hodnoty (viz 4), zatímco pro vysokou pravděpodobnost šířitele dochází k mnohem výraznějšímu zvlnění (hodnoty mnohem rychleji rostou, ale současně i klesají) a dokonce i k ukončení epidemie (při proporčním zachování nakažlivosti; v realitě by přišly vlivy ze zahraničí, jiná nakažlivost atp.), viz graf 5. Oba experimenty byly provedeny na modelu s mapou 100 na 100 a 250 generacemi (generace je cca 3,4 dne).



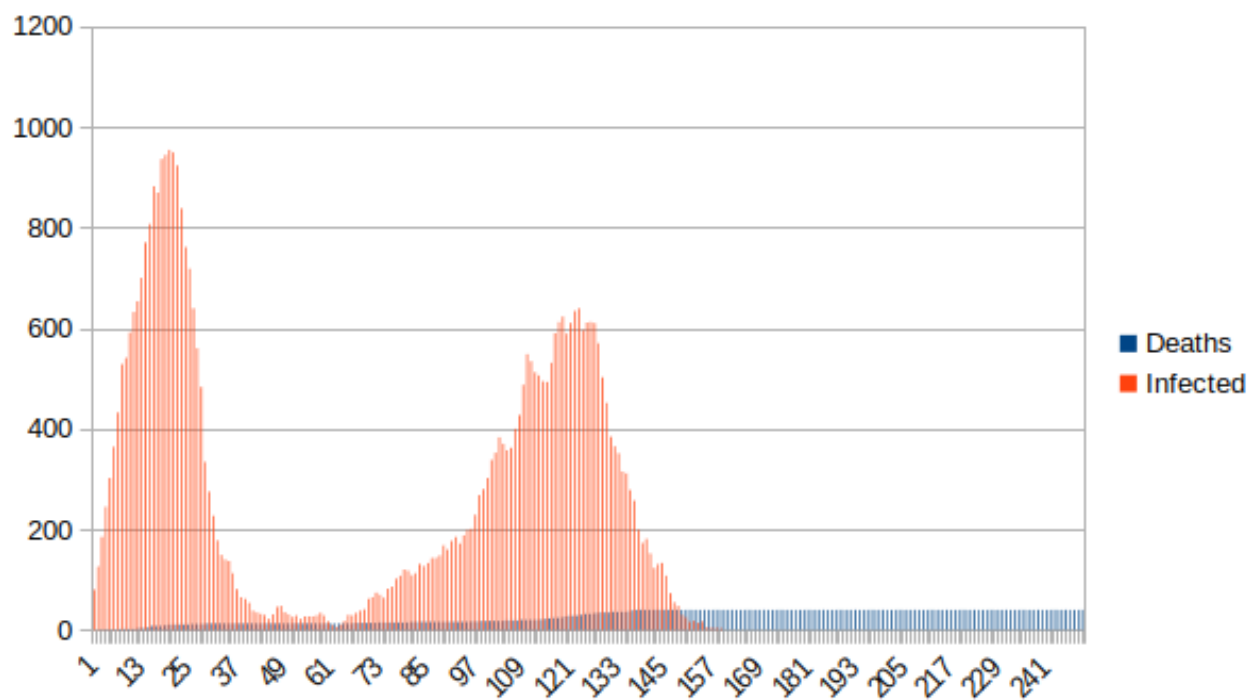
Obrázek 2: Vysoké číslo $K[3]$



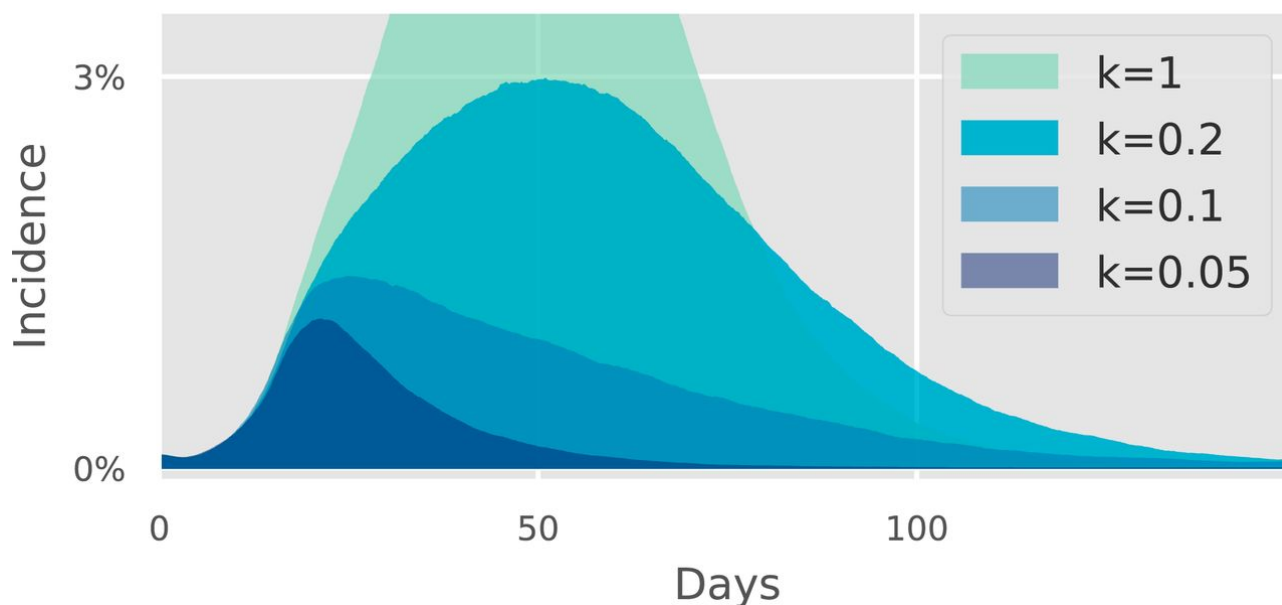
Obrázek 3: Nízké číslo $K[3]$



Obrázek 4: Pravděpodobnost na super šířitele 5 %, osa (x) číslo generace a osa y počet nakažených/mrtvých



Obrázek 5: Pravděpodobnost na super šířitele 35 %, osa (x) číslo generace a osa y počet nakažených/mrtvých



Obrázek 6: Vliv omezení náhodných kontaktů při konkrétních úrovních K [5].

Tento K faktor by mohl také napovídat tomu, že při snížení právě takovýchto šířitelů (karanténou, vakcinací) by mělo relativně rychle poklesnout množství nákaz v populaci. Této ideji se například věnuje graf týkající se zákazu náhodných kontaktů v rámci populace a v souvislosti s K 6 [5].

2.2 Imunita

Výskyt pandemie Covid-19 začal být vážný zhruba na začátku roku 2020 a v době tvorby této je tak sledován bezmála dva roky, očkování začalo v určité míře být masově dávkováno na počátku roku 2021 (bezmála tedy rok). Pro nemoc Covid-19 tak už existují určitá data o dlouhodobé imunitní reakci na prodělanou nemoc, u vakcín jsou tato data pak o něco menší.

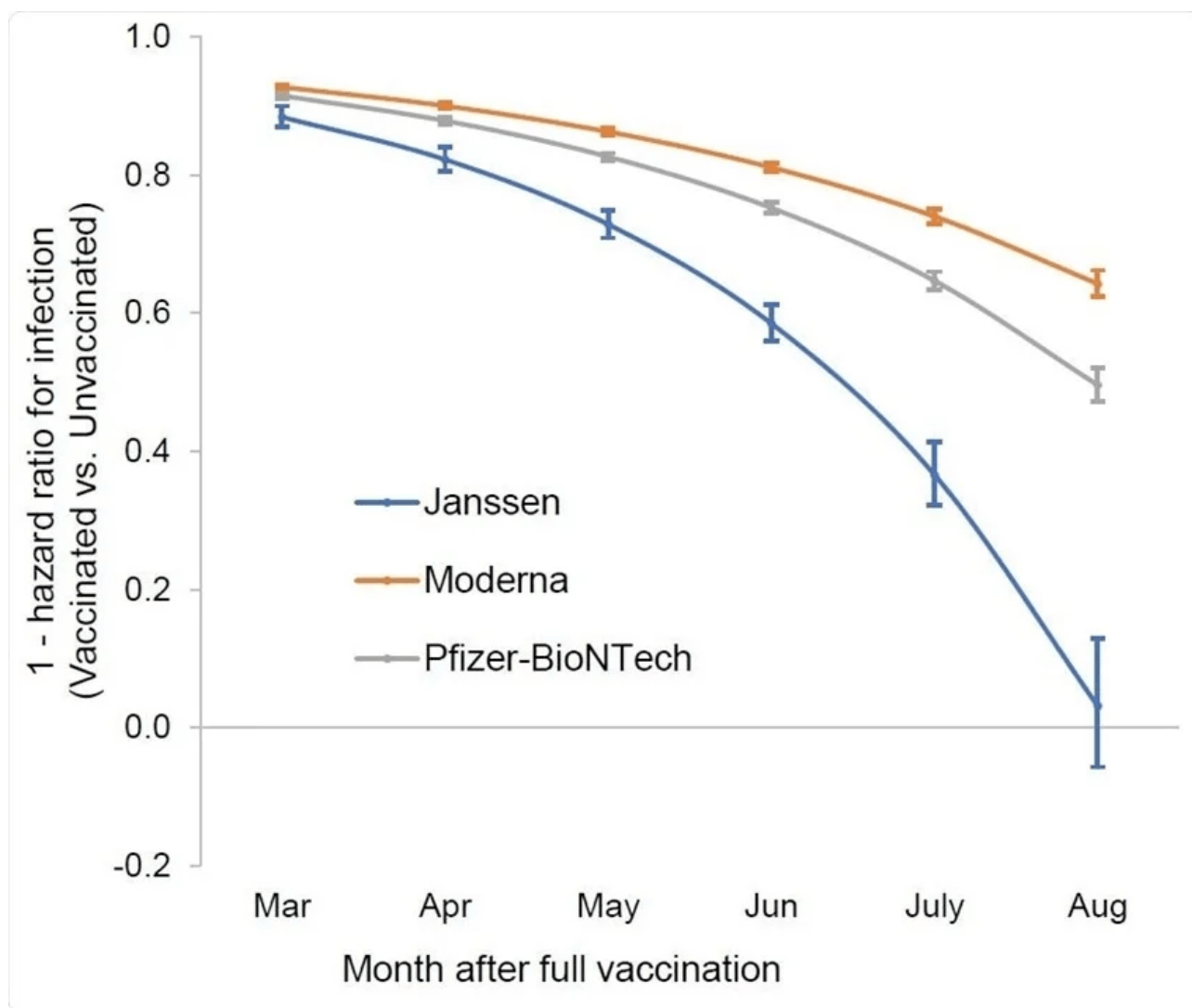
Velkým problémem u očkování je pak vakcinování třetí (posilující) dávky, protože to v nějakém širším měřítku začíná právě v době psaní této práce. Pro zjednodušení tak předpokládáme horší variantu, tedy že po druhé prodělané infekci či posilující dávce osoba nabývá znovu imunitu ekvivalentní té, jakou má po druhé dávce či první infekci (včetně následného poklesu; optimistické náhledy zatím ukazují lepší výsledky³).

Co se týká možnosti reinfekce po vakcinaci, statistiky se různí. Například ze článku z tohoto roku účinnost proti infekci začíná někde kolem 90 % a se zrychlujícím tempem se v řádů měsíců snižuje (viz 7) [6]. Reinfekce po prodělané nemoci jsou pak uvedeny v následujícím grafu formou pravděpodobností reinfekce v závislosti na čase, viz 8 [4]. Na něm lze vidět, že imunita postupně exponenciálně klesá se střední hodnotou zhruba někde u 500. dne. Údaje k závažnému stavu při reinfekci jsou obvykle velmi stručné a vágní, proto bude předpokládáno, že se jedná o podobnou imunitu jako při očkování.

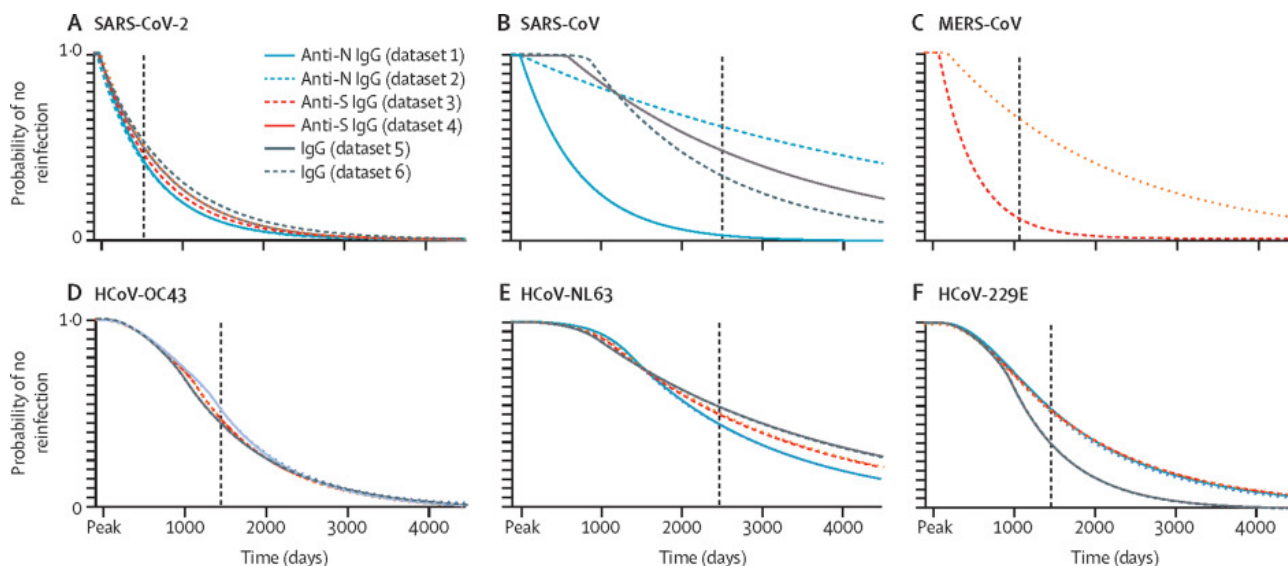
Důležitou sledovanou metrikou u vakcinací jsou také odolnosti vůči těžkým stavům a následnému úmrtí. Tato hodnota se začíná dle typu vakcíny zhruba nad 90 % a v dostupných studiích (varianta Delta ještě není plně prostudována) pak imunita po 6 měsících padá zhruba nad hranici 70 % [2].

S ohledem na čerstvost dat a jejich ne vždy naprostou spolehlivost jsou hodnoty účinností částečně odhadovány experimentálně na základě dostupných dat z konkrétních zemí.

³<https://ct24.ceskatelevize.cz/veda/3394386-posilujici-davka-vakciny-proti-covidu-funguje-skvele-ukazala-studie-na-statisticich>.



Obrázek 7: Graf závislosti ochrany proti nakažení v závislosti na čase jednotlivých vakcín[6].



Obrázek 8: Graf ochrany proti nakažení při prodělání onemocnění v závislosti na čase. Klíčový je graf pro onemocnění SARS-CoV-2[4]

2.3 Prostředky pro vytvoření modelu

Pro vytvoření modelu byl zvolen celulární automat (viz IMS přednášky slajd 208). Umožňuje tvorbu lokalit (nakažený má své sousedy, v CA pevně dané mapou) a poměrně dobře nabízí i možnost testovat, validovat a sledovat postup epidemie. V tomto modelu se také celkem snadno implementují dodatečná rozšíření pravidel, tudíž při nevycházející validaci není problém takový model doplnit o důležité údaje. Pro modelování epidemií se používají i jiné způsoby, ale tento není nějak vzácný či nový⁴.

2.4 Původ nástrojů

Pro implementaci modelu a následných simulací používáme vlastní kódy vyvinuté v C++ za použití standardních knihoven pro práci s náhodnými proměnnými, vektory, řazením atp. Pro vykreslování grafů pak používáme LibreOffice Excel zpracovávající data generovaná do souboru statistica.txt. Důvodem využití vlastních kódů pro implementaci celulárních automatů je obecně nutnost vždy definovat vlastní pravidla pro chování modelu, tudíž výběr již implementovaných nástrojů by nemusel být nějak časově přínosný a implementace vlastního celulóru je tak celkem vhodným kompromisem.

3 Koncepce

V této sekci budou uvedeny abstrakce reality na model zpracovávaný v projektu.

3.1 Populace, generace

Populace je soubor lidí, kteří tvoří mapu (N na N, kde N je počet řádků/sloupců). Každý člověk na mapě má své sousedy určené svou pozicí. Oproti realitě jsou lidé v populaci rozloženi rovnoměrně. Lokálnost modelu může být využita i ku prospěchu. Model umožňuje vytvářet ostrůvky populace sdílející vlastnosti a tím simulovat sociální bubliny například očkovaných. Pro celou populaci platí aktuální stav generace. Ten se mění po ukončení časového kroku generace. Časový krok generace odpovídá rozmezí 3-4 dnů. Při přechodu každé generace se mění stavy člověka (zdravý, nesymptomatický etc. viz dále) a účinnost imunit (vakcína, prodělaná nemoc).

⁴Například viz <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127728/>

3.2 Člověk

Základní modelovanou entitou systému je člověk, konkrétní osoba. Takových osob je v systému variabilní množství (velikost státu, vhodná aproximace k simulaci). Člověka definuje jeho pozice na mapě a souhrn vlastností, přičemž ty důležité pro něj jsou aktuální stav (zdravý, nakažený nesymptomatický, symptomatický, ve stavu potenciálně ohrožujícím život (rizikový) a mrtvý), aktuální údaje k imunitě (prodělaná nemoc, očkování), nakažlivost (v případě, že je nakažený). V souvislosti s imunitou si člověk uchovává čtyři hodnoty – šance proti nakažení a šance proti úmrtí pro obojí vakcínu a prodělanou nemoc. Člověk má také své sousedy. Ty jsou lokální určení Mooreovým (viz IMS slajdy 210) okolím dle pozice na mapě. Dále náhodní sousedi pro simulaci lidí participujících ve více sociálních skupinách a náhodných událostí (nakažení v dopravním prostředku, ve frontě na letišti, . . .). V případě, že je člověk nemocný může nakazit své sousedy.

Přechody stavu člověka na různé stavy nemoci a smrt jsou ovlivněny jeho stavem imunity. Variabilita inkubační doby je implicitně zredukována na jeden časový krok (než se nakazí od souseda do dalšího kroku). Člověk může procházet více stavy nemoci, ale může se vyléčit i po první fázi. Člověku se s fází nemoci mění i infekčnost (velmi nemocný člověk většinou nepůjde do klubu s 50 lidmi). Při nakažení existuje také možnost stát se super přenašečem, kdy je nakažlivost tohoto jedince řádově zvýšena.

3.3 Proočkovanost a získaná imunita

Počáteční stav systému je inicializován parametry danými pro vybranou zemi. Proočkováno je určité procento populace a určité populace již prodělalo nemoc. Ze společenských důvodů také vznikají shluky lidí, kteří sdílí názor na vakcinaci a jsou tak blízko sebe (sousedí spolu buď přímo, nebo přes sousedy) a jsou tak všichni vakcinováni (tato hodnota sousedskosti je variabilní). Stejně tak v systému jsou lidé, kteří již nemoc prodělali a podobně sousedsky spolu sdílí imunitu.

Modelu lze nastavit, zda se populace přeočkovává. Pokud se přeočkovávat má, tak je také určen práh přeočkování. Zjednodušením modelu je, že tento práh je určenou současnou ochranou vakcíny vůči infekci. Tím se dá přibližně simulovat čas, po kterém se revakcinuje. Dále je určená rychlost revakcinace. Tou se simuluje dostupnost vakcinačních center. Tato hodnota vytváří implicitně i lidi, kteří se nerevakcinují okamžitě v moment vzniku nároku.

3.4 Efekt imunity

Model musí dodržovat následující vzorec pro výpočet šance úmrtí:

$$p = \text{smrtnost}_b \cdot (1 - C_{vm}) \cdot (1 - C_{pm})$$

kde C_{vm} je koeficient ochrany vakcíny proti smrti, C_{pm} je koeficient ochrany prodělané nemoci vůči smrti a smrtnost_b je smrtnost nemoci při nulové imunitě. Tento vzorec určuje šanci jednotlivce na úmrtí skrz celou nemoc (musí být rozdělena do různých částí nemoci, aby celkový součin šancí přechodů stavů vedoucích ke smrti dával tuto hodnotu). Dále musí být dodržen vzorec pro výpočet šance nakažení:

$$p = \text{nakažlivost}_b \cdot (1 - C_{vi}) \cdot (1 - C_{pi})$$

kde C_{vi} je koeficient ochrany vakcíny proti infekci, C_{pi} je koeficient ochrany prodělané nemoci vůči infekci a nakažlivost_b je nakažlivost přiřazená přenašeči, od kterého je nemoc potenciálně chycena.

3.5 Složky systému

Jádrem modelu jsou dvě základní složky – celulární automat a člověk. Celulární automat se skládá z lidí, kteří tvoří mapu N krát N . Automat inicializuje mapu lidí, sbírá statistiky (počet nakažených, mrtvých, zdravých, očkovaných, „dots“) a spouští generaci. Spuštěním generace se rozumí aktualizace stavu lidí na současný časový krok a provedení simulace dalšího kroku pro každého obsaženého člověka.

Člověk má pak v sobě implementované metody pro práci s vlastní imunitou a očkováním (vznik a jejich úpadek), s nakažením (získání nemoci, její průběh a případná smrt). V neposlední řadě umí nakazit souseda.

3.6 Globální proměnné

Pro práci s modelem je nutné pracovat se sadou globálních proměnných určujících důležité metriky modelu. Patří mezi ně smrtnost, základní nakažlivost, šance na super šířitele, šance na náhodného souseda, přepínač automatického přeočkování, práh přeočkování, sílu imunity získané vakcínou či onemocněním a v neposlední řadě rychlost úpadku imunit.

3.7 Inicializace modelu

Model se inicializuje určením velikosti mapy, zasetím nakažených (rozhodí se do různých fází nemoci), očkovaných a bývalých nakažených (lidí s protilátkami).

4 Architektura simulačního modelu/simulátoru

4.1 Human

Třída `Human` (dále ve vhodných bodech člověk, lidi) v modulu `human` odpovídá člověku v konceptuálním modelu. Člověk si udržuje informace o svém stavu, současném i budoucím. Ten je typu `enum` a může nabývat hodnot:

- `Healthy` – zdravý
- `Ill` – nesymptomaticky nemocný
- `Symptomatic` – symptomaticky nemocný
- `HardCovRisk` – risk těžkého průběhu a smrti
- `Dead` – mrtvý

Člověk obsahuje informace o svých imunitách, to jsou desetinná čísla mezi 0 a 1. V případě, že je nemocný, tak také svojí infekčnost přidělenou na základě kombinace toho zda se stal super přenašečem (určené náhodou s určitou pravděpodobností) a globální proměnné infekčnosti. Mimo to obsahuje také vektor ukazatelů na své sousedy (Moorovo okolí + náhodní sousedé). Středobodem je metoda `step()` - jeden krok. V té člověk provádí 4 základní činnosti:

- V případě, že je nemocný vypočte svojí šanci na pokračování nemoci nebo případnou smrt tak, aby byl dodržen vzorec v 3.4. Předpokládáme, že nemoc může vždy pouze přejít do horšího stavu (nebo smrti) nebo skončit vyléčením. Za tohoto předpokladu je vzorců 3.4 docíleno tak, že celková pravděpodobnost přechodů z `Ill` do `Symptomatic` a dále do `HardCovRisk` je:

$$p = (Mortalita * (1 - C_{vm}) * (1 - C_{pm}))^2 * c1 * c2$$

kde C_{vm} je ochrana proti mortalitě vzniklá vakcínou C_{pm} je ochrana proti mortalitě vzniklá proslou nemocí a $Mortalita$ je smrtnost nemoci pro lidi bez imunity. Koeficienty $c1$ a $c2$ určují poměr přechodů z `Ill` do `Symptomatic` vůči `Symptomatic` do `HardCovRisk`. Pro ty musí platit, že jejich součinem vznikne:

$$1/(Mortalita^2 * (1 - C_{vm})(1 - C_{pm}))$$

Pokud má poté ze stavu `HardCovRisk` jakýkoliv člověk šanci zemřít o hodnotě $Mortalita$, tak jsou vzorečky 3.4 zachovány.

- V případě, že je nemocný, se pokouší šířit nemoc na sousedy. Šíření probíhá voláním `tryInfect` (nakažlivost) všech sousedů s parametrem určujícím sílu nakažlivosti, kterou má daný nemocný přiřazen.

- Revakcinace v případě splnění podmínek s pravděpodobností určenou globální proměnnou.
- Poslední činností je snížení svých imunit do příštího stavu. Jednotlivé složky imunity mají průběh rozdělen na lineární a exponenciální sekci – dokud imunita neklesne na určený práh klesá lineárně (pomaleji). Poté se dostane do „inflexního“ bodu a klesá exponenciálně.

Člověk také obsahuje sérii metod vhodných pro snazší inicializaci CA. Ty jsou určeny k rozšíření vakcíny/prodělané nemoci/nemoci do okolí člověka. Tím lze ovlivnit „míru“ sociálních bublin. V neposlední řadě obsahuje rozhraní pro zjišťování statistik o daném člověku. Agregaci těchto statistik přes celou populaci využívá CA. Tímto rozhraním je funkce `statGatherer(jménoStatistiky)`.

4.2 CA

CA je třída v modulu CA a odpovídá celulárnímu automatu v konceptuálním modelu. Celulární automat obsahuje informace o své velikosti a pole všech lidí. CA zodpovídá za inicializaci celého systému. Nejdříve musí pole lidí vytvořit. Dále lidem přiřazuje kontakty z jejich Mooreova okolí a případné náhodné sousedy. Poté nastaví základní stav imunit ve společnosti. Těch může nastavit více vln (část společnosti má slabší imunitu, kvůli očkování v jiném časovém období). K posílení „míry“ sociálních bublin a tím lokality využívá funkci člověka k rozšíření imunit do okolí daného jedince. Stejně probíhá i inicializace nemocných. U těch se ale místo intenzity imunity určuje stav nemoci, ve které se nachází viz stavy. Po inicializaci spouští jednotlivé generace. Ty se skládají ze tří kroků:

- Aktualizace stavu automatu za pomoci aktualizací funkce člověka.
- Nechá postupně každého člověka provést simulaci jeho časového kroku pomocí metody `step()`.
- Sesbírání od lidí statistik a jejich agregaci uloží do globálních proměnných.

4.3 Globální proměnné

Modul `globals` obsahuje primárně 3 různé druhy globálních proměnných. Proměnné ovlivňují průběh simulace. Vektory určené k ukládání statistik v jednotlivých časových krocích. A generátory náhodných čísel.

```
//GLOBALNI PROMENNE AUTOMATU
//Smrtnost celkova pokud neexistuje imunita , vakcinace
extern double Mortality;

//Rychlost upadku ucinku obran v exponencialni casti
extern double VaccineDecayInfection;
extern double ImmunityDecayInfection;
extern double VaccineDecayMortality;
extern double ImmunityDecayMortality;

//Rychlost upadku ucinku obran v linearni casti
extern double VaccineLinearDecayInfection;
extern double ImmunityLinearDecayInfection;
extern double VaccineLinearDecayMortality;
extern double ImmunityLinearDecayMortality;

//Bod kdy se z linearni casti stava exponencialni pro upadek obran
extern double VaccineLinearInfectionThreshold;
extern double ImmunityLinearInfectionThreshold;
extern double VaccineLinearMortalityThreshold;
```

```

extern double ImmunityLinearMortalityThreshold;

//Sila okolo ktorej jsou pocatecni ucinky obran
extern double VaccineStartInfection;
extern double ImmunityStartInfection;
extern double VaccineStartMortality;
extern double ImmunityStartMortality;

//Stredni odchylka toho jaka je pocatecni sila obran
extern double VaccineStartSTD;
extern double ImmunityStartSTD;

//Kdy booster na zaklade obrany proti infekcnosti (zhruba simulace mesice boosteru)
extern double RevaccinationInfectionBasedThreshold;
//Zda se ma automaticky revakcinovat
extern bool AutoRevaccinate;
//Sance ze se revakcinujete v danem kroku -- rychlost ockovacich center
extern double RevaccinationSpeed;

//Nakazlivost nemoci
extern double Contagiousness;
//Sance superspreadra a kolikrat silnejsi maji nakazlivost
extern double SuperSpreaderProb;
extern double SuperSpreaderMultiCoef;

//sance na pridani nahodneho souseda z~mapy(trosku breakujeme lokalitu)
extern double RandomNeighbourChance;

// Pomer koeficientu prechodu stage1 nemoce -> stage 2 nemoci vuci stage 2 nemoc->stage 3 nemoc
// S tim ze se stale zachovava mortalita: Mortality*(1-VaccinaMortalCoef)*(1-ImmuneMortalCoef)
extern double InfectionStateTransitionRatio;

//Vektor nakazlivosti dle faze (Celkova nakazlivost se rozlozi)
extern std::vector<double> ContagiousnessByState;
//Rozlozeni pravdepodobnosti pocatecnich fazi nemoci (kolik procent je stage1, stage 2, stage 3)
extern std::vector<double> InitInfectionStateProbDistr;

//GLOBALNI STATISTIKY
// mrtvi, infikovani celkem, stage 1, 2 a 3 nemoci celkem za casovy krok
extern std::vector<int> DeathCounter;
extern std::vector<int> InfectedCounter;
extern std::vector<int> NoSymptomCounter;
extern std::vector<int> SymptomCounter;
extern std::vector<int> RiskCounter;

```

```

// Vakcinovani/immunizovani (dle thresholdu nize) celkem v casovem kroku
extern std::vector<int> TotalVaccinated;
extern std::vector<int> TotalImmuned;

extern double TotalStatVaccinationMortalityThreshold;
extern double TotalStatImmunedMortalityThreshold;

// Prumerne koeficienty obran ve spolecnosti v casovem kroku
extern std::vector<double> MeanVaccinationMortalityCoef;
extern std::vector<double> MeanVaccinationInfectionCoef;
extern std::vector<double> MeanImmunityMortalityCoef;
extern std::vector<double> MeanImmunityInfectionCoef;

//RANDOM GENERATORY
extern std::mt19937 mt;
extern std::uniform_real_distribution<> PercentageDis;
extern std::uniform_int_distribution<> IntegerDis;
extern std::normal_distribution<> NormalDis;

```

5 Podstata simulačních experimentů a jejich průběh

Primárním cílem simulačních experimentů je odhadnout, jakým způsobem by se vyvíjely počty úmrtí a částečně šíření nákazy s různými hladinami naočkované populace (nákaza opravdu jen zhruba) v České republice. Vedlejším, avšak plně nutným pro splnění primárního, cílem je nějaký základní odhad parametrů šíření nákazy pro dané populace v dané situaci – situace nakažlivosti se nedá plně přímo odhadnout vzhledem k obří komplexnosti biologických a sociálních vlastností populace a také vzhledem k ne plně dostačujícím údajům o aktuálních vlastnostech pandemie (například testy odhalí pouze nějakou, předpokládáme spíše většinou, část nakažené populace).

Záměrem experimentů je tak buď potvrdit, nebo vyvrátit tezi odpůrců vakcinace týkající se kritiky nedostatečného vlivu vakcinace na vývoj epidemie.

5.1 Postup experimentů – odhad parametrů epidemie

Pro práci s experimentováním byly používány globální proměnné ovlivňující epidemické charakteristiky a částečně i vlastnosti očkování (původně odhadovaná síla vycházející ze studií se ukázala být až příliš silná, tudíž při experimentech byla využívána dolní lineární aproximace vlastností – účinnost vakcinace byla snižována rychleji a některé charakteristiky imunity byly také sníženy). V rámci simulací bylo vytvořeno i částečné zavádění opatření – tedy při zvyšující se pandemii je přes globální proměnnou snižována nakažlivost viru. Dále bylo skrze inicializační funkce zaváděno množství populace dle státu, množství nakažených dle startovního bodu (volitelný výběr bodu v grafu, ideálně lokálního minima), odhadované množství osob s již prodělanou nákazou (na základě celkového počtu nakažených + něco navíc, odhadem nějakých 15 % s většinou již nižší imunitou), množství osob s naočkovanou vakcínou a startovní množství nakažených osob.

První experimenty tak měly za cíl zjistit co nejvíce vhodné parametry pro šíření epidemie (smrtnost, oslabení síly očkování, nakažlivost atd.). Statistiky ohledně chování epidemie v konkrétní zemi jsme sledovali na:

- <https://www.worldometers.info/coronavirus>

Statistiky týkající se očkování pak na serveru:

- <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

Tyto experimenty budou pouze částečně reprezentovány na experimentech s Irskem a Bulharskem (pozdní fáze).

5.2 Postup experimentů – hlavní experimenty

Po odhadu základních koeficientů došlo k experimentování se zeměmi, které byly nějakým způsobem podobně velké co do počtu obyvatelstva a hustoty zalidnění⁵, avšak se zcela jinou mírou vakcinace – Bulharsko a Irsko. Na těchto experimentech bylo primární ukázat míru funkčnosti simulace pro konkrétní data. Finálním experimentováním byla aplikace takto nakonfigurovaného modelu na Českou republiku (s posunem nakažlivosti pro vyvolání vlny). Z těchto finálních experimentů jsme pak vyvozovali závěry o funkčnosti vakcíny na obyvatelstvu.

5.3 Krátké obecné poznámky k experimentům

- Experimenty mají komentáře oddělené znakem #.
- Základní metriky experimentů jsou počty úmrtí a nakažených v průběhu generací, někde můžou být uvedeny navíc fáze pro infikované rozkouskované na nesymptomatické, symptomatické a rizikové.
- Z důvodu úspornosti místa nejsou generace očíslovány, je tak nutné počítat generace „ručně“.

5.4 Irsko

Nyní následuje výpis programu při zavolání `make run` se zadáním 2236 pro velikost mapy a 34 pro počet generací:

```
Size of map (NxN)
N: 2236 # User sets size of map (Ireland)
Number of generations to simulate
g: 34 # User inputs count of generations to simulate ~ 115 days
Print map?
Print [y/n]: n # Printing map would be bad idea for command line
Death counts: # Amount of death people during simulation each generation
    19 25 54 78 104 119 152 191 221 260 287 332 380 426 481 535 585 627
    671 723 788 837 895 942 996 1048 1096 1131 1166 1205 1260 1301
    1342 1384
Infected counts: # Infected people each generation.
    39942 55235 62932 66108 69184 72409 76407 80316 85144 90978 96843
    103226 109961 116082 122439 129066 134001 137061 139409 141337
    142204 142258 141271 139302 136960 134224 131254 127755 124618
    122453 119539 115644 111524 107506
Symptomless counts:
    24059 29954 29848 31827 33066 34854 36675 38526 41117 44108 46569
    49937 52958 55436 59003 61752 63436 64531 65543 66235 66409 66056
    65231 64312 62965 61804 60271 58569 57457 56412 54811 52757 50985
    49074
Symptomatic counts:
    11869 23218 29015 29013 31007 32241 34140 35982 37929 40546 43570
    46009 49380 52366 54774 58284 60916 62506 63581 64585 65242 65415
    65112 64249 63357 62078 60829 59323 57631 56528 55540 53921 51831
    50125
Risk (can die) counts: # Dont mistake with hospitalisations.
```

⁵Viz Wikipedia

4014 2063 4069 5268 5111 5314 5592 5808 6098 6324 6704 7280 7623 8280
 8662 9030 9649 10024 10285 10517 10553 10787 10928 10741 10638
 10342 10154 9863 9530 9513 9188 8966 8708 8307

Na tomto experimentu byla ukázána simulace s nakonfigurovanými parametry (konfigurace parametrů probíhala násobným spouštěním toho samého experimentu s různými hodnotami globálních proměnných, dokud se data nepodobala realitě). Výsledkem je pokus o ukázání průběhu situace v Irsku. Situace je brána zhruba od 10. října a generuje se 34 generací (zhruba 115 dní). Data jsou v tuto chvíli dostupná do 6. prosince. Počet úmrtí v realitě do 6. prosince je zhruba 450 osob. Za prvních 17 generací (zhruba zkoumané období) zemřelo 585 lidí, což sice není naprosto přesné, ale některá úmrtí nemusí být zaznamenána (další údaje o úmrtí by měly být 8.). V 17. generaci je pak aktivně nakaženo 134001, což je velmi blízko realitě (129 tisíc) – tento údaj by zřejmě mohl být vyšší z hlediska nenalezených případů, ale vymyšlení dat by nebylo úplně vhodné.

Míra očkování byla nastavena na 75 % populace s rozmístěním do tří kategorií dle doby očkování (40 % čerstvě, 40 % středně a 20 % zhruba k přeočkování) a míra přeočkování nastavena na práh 0.4 (komu padne imunita z rozmezí 0 až 1 pod tuto hranici, má zájem o přeočkování). Rychlost přeočkování je 50% šance na přeočkování během dané generace (tj. každý druhý, kdo může, se jde přeočkovat hned).

U simulace je ukázáno celkem 34 generací, které mohou ilustrovat předpokládaný vývoj v našem modelu (skutečně jen ilustrativní), který ale nijak výrazně nepočítá se zaváděním opatření či jiných náhodných vlivů. Experiment byl zaměřen primárně na demonstraci úvodní konfigurace parametrů vakcinace (více detailů viz zdrojový kód v části `globals.cpp`, kde jsou konfigurace pro globální proměnné inicializovány; účinnost byla pouze snižována, takže efekt očkování by neměl být nadnesený).

Velmi zajímavým poznatkem z experimentu je význam prahu revakcinace. Z hlediska významnosti poznatku jsme si dovolili dodat další dvě ukázky pro ten samý příklad, jenom s jinými prahy.

5.5 Irsko – srovnání revakcinací

V následujícím výpisu můžeme vidět statistiky pro experiment, kdy se vakcinuje při pádu imunity proti infekci pod hranici hranici 0,7, což vzhledem k okolnosti, že v souvislosti s článkem [2] jsme snížili počáteční odolnost proti nakažení 0,77 znamená (+ náhodná hodnota imunity), že lidé jdou na očkování pár generací po počáteční vakcinaci (ti, kteří v systému už mají úvodně uvedenou nižší imunitu, jdou rovnou s 50 % šancí na posilovací dávku). Množství úmrtí je také vizualizováno v grafu 9.

Death counts :

20 29 43 67 93 122 144 179 195 214 232 247 265 286 305 324 345 365
 383 406 414 437 455 466 479 491 500 509 521 530 541 545 547 551

Infected counts :

39953 54010 58339 56843 54886 52466 50739 49282 47695 46364 45020
 43735 42769 41580 40318 38883 37370 36177 34823 33441 31850 30447
 29112 27785 26379 24955 23670 22347 21013 20160 19305 18353 17304
 16305

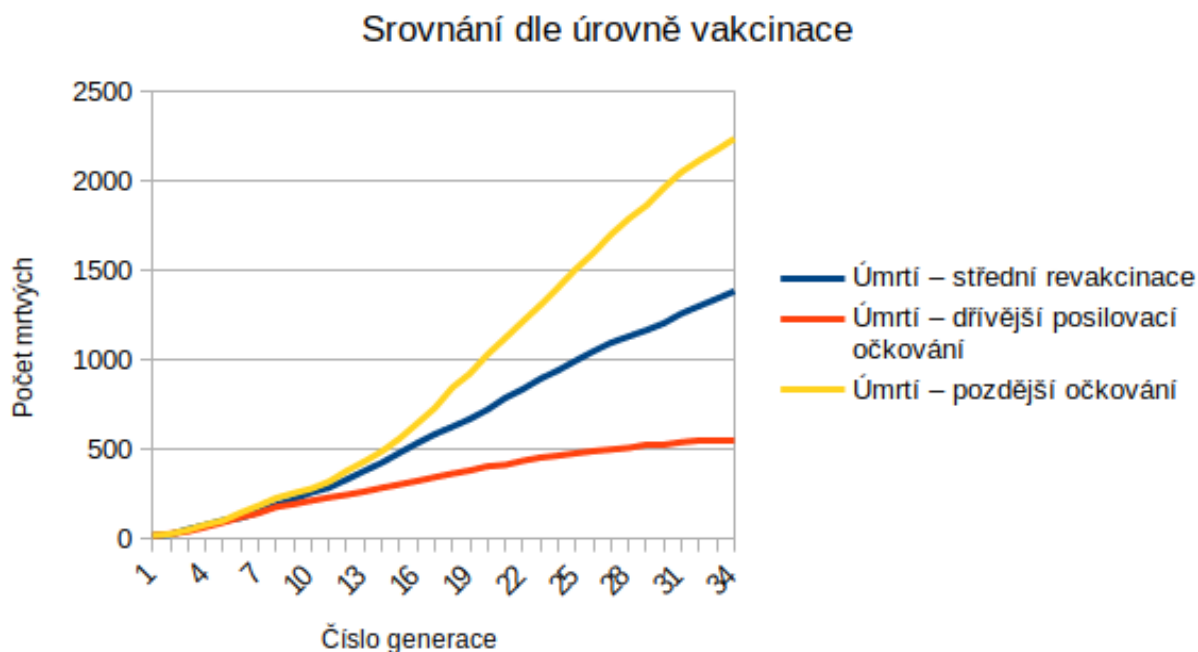
V následujícím experimentu je stejná situace jako pro předchozí příklad pouze s rozdílem, že lidé na očkování jdou až velmi pozdě (imunita musí padnout pod 5 % proti nakažení). Ze statistiky můžeme vidět velmi výrazný rozdíl oproti příkladu výše. Opět data byla zanesena do grafu 9.

Death counts :

21 28 51 80 103 147 186 229 256 281 320 380 432 489 561 645 731 846
 924 1031 1122 1216 1307 1405 1508 1597 1701 1788 1862 1961 2050
 2114 2173 2236

Infected counts :

39946 55359 64847 71210 78086 85230 93355 103192 114499 126940 139727
 153640 168709 183430 198540 212829 227347 240682 251106 258013



Obrázek 9: Graf úmrtí vygenerovaný simulací našeho modelu v závislosti na čase očkování

262723 265042 264293 259911 253287 245084 233617 220993 207741
 193465 179359 165479 151855 139564

Do srovnání jsme zanesli ještě data z původního irského experimentu, kdy se na revakcinaci šlo při pádu pod 30 % imunity proti nakažení. V grafu 9 můžeme vidět, že ze začátku to nemá takový význam (v simulaci se na počátku lidé vhodní pro revakcinaci ještě nevyskytují). Avšak zhruba od 13. generace se začne výrazně prohlubovat rozdíl oproti nejhorší situaci, kdy lidé na posilující dávky nechodí. Naopak má stále více než dvojnásobnou úmrtnost proti „okamžitému očkování“. Toto zjištění považujeme za velmi důležité pro jakékoliv další experimentování s modelem.

5.6 Bulharsko

Při snížení proočkovanosti na úroveň Bulharska (25 % zhruba) experiment vypsal následující výsledky:

Death counts :

87 147 284 457 624 807 1035 1244 1491 1773 2063 2381 2743 3166 3652
 4171 4712 5300 5939 6621 7271 7950 8609 9287 9915 10571 11188
 11840 12425 12948 13457 13935 14329 14746

Infected counts :

39426 54623 62963 68355 74730 82364 91247 101611 113827 127518 142503
 158016 174902 192180 208434 224850 240140 253583 264261 272202
 276568 277286 274748 269913 262025 252743 241624 228471 215424
 202008 188537 174547 160906 147899

Snaha o simulaci reality začíná zhruba 20. září a končí 17. listopadu. Počet úmrtí v experimentu po 17. generaci je 4712 mrtvých (zhruba sledované období) a v realitě zhruba 6300. Tento rozdíl je z jedné strany způsoben tím, že v Bulharsku sledování nezačíná na lokálním minimu, nýbrž na rozjeté vlně (snaha o simulaci podobného vzestupu jako v Irsku). Dalším rozdílem pak může být kvalita zdravotnictví, která by v Bulharsku měla znamenat vyšší mortalitu, která by mohla (a v případě dalších experimentů by měla) být v modelu

zohledněna⁶. Počet nakažených pak čítá zhruba po 17. generaci zhruba 253583 nakažených, což je více než dvojnásobek maxima (113 tisíc) v realitě. Naše zdůvodnění je následující – v Bulharsku je na 100 tisíc obyvatel provedeno poloviční množství testů oproti Irsku, takže trasování není tak efektivní, tudíž je docela možné, že náš model odpovídá počtům nakažených v realitě.

5.7 Česko

Experimenty nad Irskem a Bulharskem sloužily primárně pro testování správnosti nastavených koeficientů a zkoušku základní validity modelu. Primárním cílem je však zjistit, jak by vypadala pandemie, pokud by bylo naočkováno různé množství lidí, a jestli by tedy takové očkování mělo smysl (experiment týkající se času očkování v Irsku a snížení očkování v Bulharsku naznačují, že ano, ale sledovaným subjektem je primárně Česká republika).

Hladina očkování v České republice je 60 % populace. Současně v České republice proběhly globálně jedny z nejsilnějších vln, proto bude zvýšeno i procento nakažené populace. Vlna začala strmě růst zhruba 8. října, tudíž toto bude počáteční sledované období. Počáteční hodnota nakažených je 9152. Mělo by zemřít zhruba 3500 lidí.

V rámci zkoumání České republiky bylo nutno, z důvodu velmi prudkého nárůstu, zvýšit nakažlivost koronaviru, aby šlo dosáhnout podobných čísel. Na následující výpisu je vypsán výstup programu pro takové nastavení.

```
14 24 44 67 96 134 175 236 324 411 545 701 937 1200 1592 2070 2694 3456
4438 5572 6867 8318 9954 11632 13280 14936 16679 18191 19648 20892
22057 23006 23867 24647
```

Infected counts :

```
7992 11637 14977 18031 21962 26988 34234 44456 58189 76884 102251 135377
177274 230836 298236 378144 469096 570716 675367 775358 863200 929841
969457 980645 965418 928127 872583 805603 732119 656426 583379 513400
449510 392641
```

Symptomless counts :

```
4808 6599 7683 9308 11408 14188 18226 23952 31320 41646 55402 72979 94908
123543 158591 198613 244164 293587 341644 385333 421906 445950 456320
454230 440168 418429 388382 355666 320127 285625 252561 221696 193838
169001
```

Symptomatic counts :

```
2392 4623 6412 7499 9097 11157 13895 17907 23620 30911 41225 54887 72331
94079 122535 157195 196525 241515 290349 337593 380553 416342 439749
449474 446814 432415 410371 380509 347880 312897 278867 246271 215847
188455
```

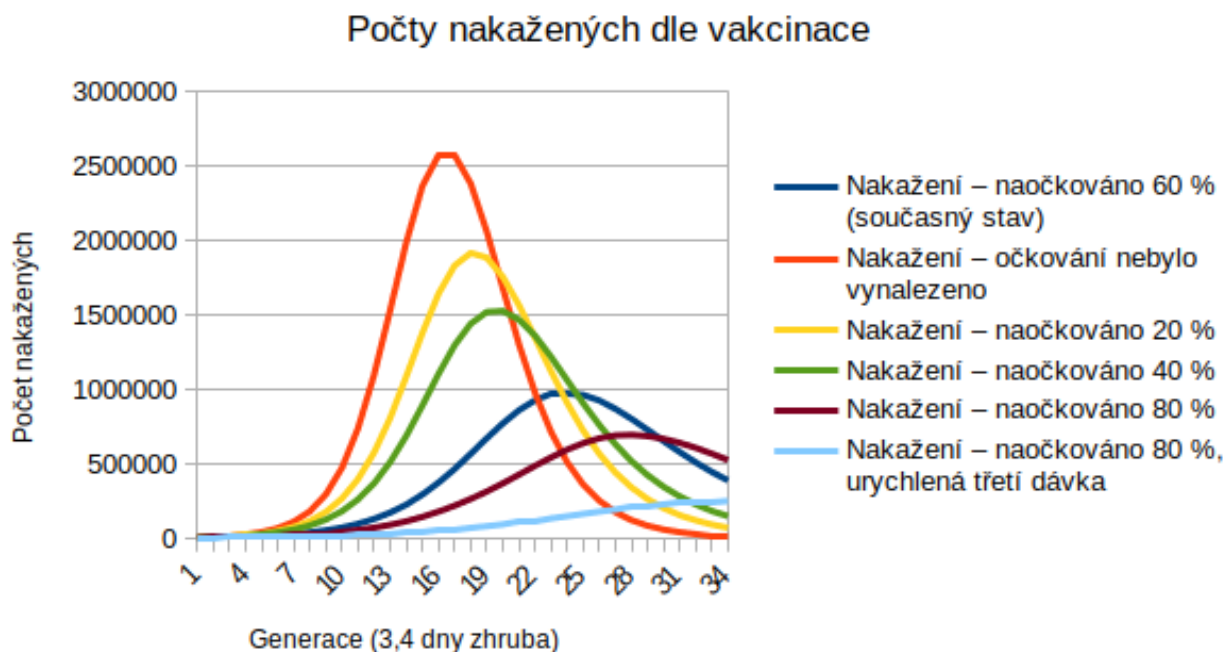
Risk (can die) counts :

```
792 415 882 1224 1457 1643 2113 2597 3249 4327 5624 7511 10035 13214
17110 22336 28407 35614 43374 52432 60741 67549 73388 76941 78436
77283 73830 69428 64112 57904 51951 45433 39825 35185
```

Z výsledků vyplývá, že mírně podhodnocujeme mortalitu (za sledované období máme 2694 mrtvých a v realitě je něco přes 3500). Nakažených máme výrazně více oproti současným statistikám – 469 tisíc nakažených oproti 285 tisícům nakažených. To může být ovlivněno tím, že v realitě je velmi vysoká pozitivita testů a hygieny obecně nestíhají trasovat všechny nakažené osoby. Navíc nedochází k žádné formě hromadného testování, takže spousta osob na test nejde, i když má příznaky⁷. Další průběh je založený na předpokladu, že se rychlost šíření

⁶https://en.wikipedia.org/wiki/Euro_Health_Consumer_Index

⁷V tuto chvíli bezmála 20 % pozitivních testů, viz statistiky na <https://ct24.ceskatelivize.cz>



Obrázek 10: Graf počtu nakažených v závislosti na generaci dle očkování

nezmění (dle nejaktuálnějších údajů se zdá, že některá opatření začala zabírat). Dále simulace nezahrnuje vznik varianty omikron, jejíž efekty jsou v době psaní práce nezdokumentované.

5.8 Česko – různá míra vakcinace

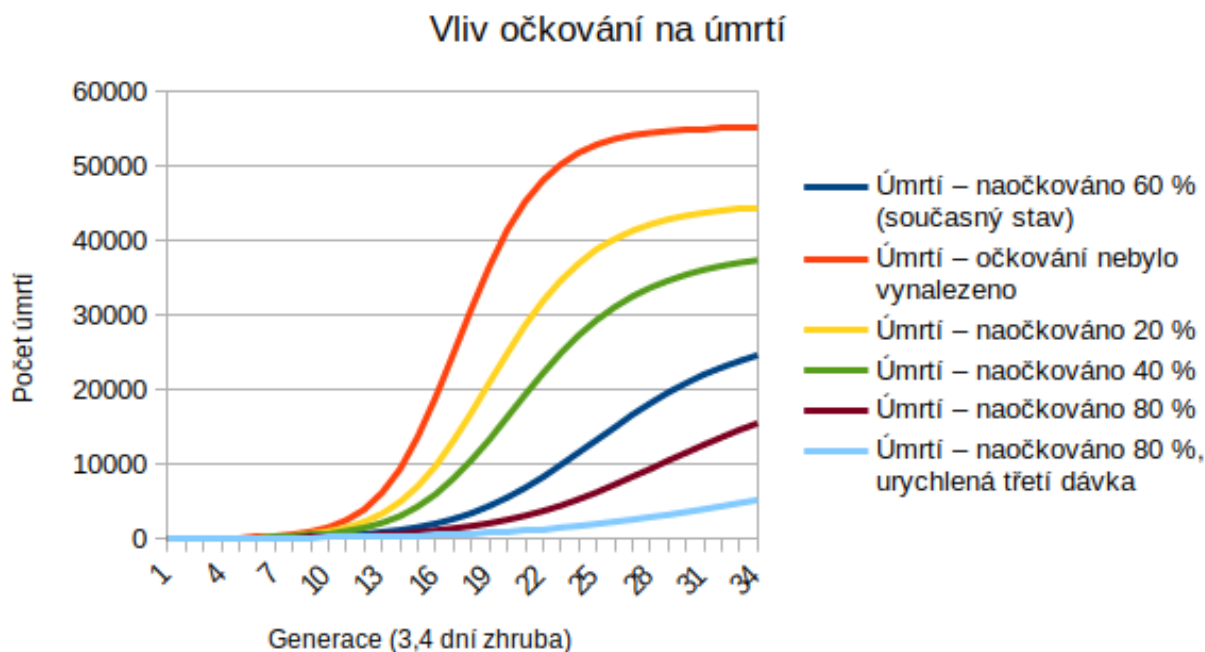
Výstupem posledních experimentů jsou dva grafy zahrnující výsledky simulací s různým množstvím proočkovanosti obyvatelstva za stejných podmínek šíření. První graf 10 ukazuje vývoj počtu nakažených dle proočkovanosti obyvatelstva. Můžeme si všimnout, že při nulové proočkovanosti epidemie vystoupá přes 2,5 milionu nakažených v jeden moment. Míra očkování pak postupně snižuje počet nakažených v jeden moment ke zhruba 750 tisícům (u 80% naočkovanosti), tedy počet bez očkování je více než trojnásobný.

Ve druhém grafu 11 můžeme vidět kumulativní počet mrtvých v současné vlně epidemie v závislosti na očkování. Bez očkování by zemřelo více než čtyřikrát více lidí oproti situaci, kdy by bylo naočkováno 80 % populace. Z grafu také lze vyčíst, že při naočkování dalších 20 % před současnou vlnou by zachránilo zhruba 10 tisíc životů. Z grafu tak lze vyčíst, že očkování má nezanedbatelný význam na stav populace a v případě třeba povinného očkování (nebo alespoň očkování ohrožených určitých skupin) by se dalo poměrně snadno dosáhnout výrazně lepších výsledků pandemie.

5.9 Závěry experimentů

Experimenty ukázaly hned několik zajímavých poznatků:

- Rychlost přeočkování má výrazný vliv na šíření epidemie a její dopady. Viz 5.5.
- Očkování poměrně výrazně ovlivňuje průběh pandemie. Viz 5.8.
- I přes očkování je stále vhodné zavádět opatření na zpomalování epidemie. Viz všechny experimenty.
- I přes nezahrnování nemocničních kapacit (kdy by při přetížení nemocnic stoupla základní smrtnost nemoci Covid-19), jsou výsledky dostatečně průkazné.



Obrázek 11: Graf kumulativního počtu zemřelých během simulovaných generací

Míra očkování byla v těchto simulacích úmyslně mírně podhodnocována. Co se týká posilovacích dávek, tak u nich se počítá se stejnou imunitní reakcí jako na druhou dávku běžně dostupných vakcín.

Experimenty se primárně zaměřovaly na vakcíny od společností Pfizer a BioNTech, Moderna a Astra Zeneca. Vakcína od společnosti Johnson & Johnson nebyla z důvodu současné diskuze o rychlosti přeočkování a menší míře zastoupení nějak výrazněji brána v potaz (pouze formou experimentů ověřujících korelaci s realitou).

6 Závěr

Model vytvořený v této studii skrze simulace ukázal význam očkování na chování pandemie a vyvrací tezi o nedostatečném významu očkování. Součástí modelů jsou funkcionality (například sledování stavu vakcinace, některé koeficienty, rizikové stavy lidí atp.), které v rozsahu experimentů nebyly plně využity a dají se využít pro případné další experimentování (například zvyšování smrtelnosti nemoci Covid-19 v návaznosti na množství rizikových stavů – přeplnění nemocnic). Vytvořený simulační nástroj také umožňuje možnosti pro rozšíření (například úprava opatření během epidemie byla aplikována jen ve velmi minimálním rozsahu), která by dále mohla rozšířit využití našeho nástroje. Simulační nástroj také ukázal velmi podobné vývoje epidemie, jaké můžeme v současné době sledovat v reálných státech na reálných datech.

Hlavním závěrem celé této simulační studie je ukázání významu očkování na průběh epidemie, doporučení pro zrychlení rychlosti očkování posilovací dávkou a zvýšení podílu očkování v populaci.

7 Reference

- [1] Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. [online].
URL <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [2] Katella, K.: Comparing the COVID-19 Vaccines: How Are They Different? 2021.
URL <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison>
- [3] Kleczkowski, A.: Is the K number the new R number? What you need to know. [online], June 16, 2020.
URL <https://theconversation.com/is-the-k-number-the-new-r-number-what-you-need-t>
- [4] Prof Townsend, J.; B Hassler, H.; Wang, Z.; aj.: The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. *The Lancet*, 2021.
URL [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00219-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00219-6)
- [5] Sneppen, K.; Nielsen, B. F.; Taylor, R. J.; aj.: Overdispersion in COVID-19 increases the effectiveness of limiting nonrepetitive contacts for transmission control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 14, 2021, ISSN 0027-8424, doi:10.1073/pnas.2016623118, <https://www.pnas.org/content/118/14/e2016623118.full.pdf>.
URL <https://www.pnas.org/content/118/14/e2016623118>
- [6] Solis-Moreira, J.: Waning COVID vaccine efficacy especially against reinfection. [online], 2021.
URL <https://www.news-medical.net/news/20211019/Waning-COVID-vaccine-efficacy-especially-against-reinfection.aspx>