

Simple Mathematical Models of COVID-19

ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

๑๓ พค ๒๕๖๓

Why Models?

- All models are wrong but some are useful
- Models are useful if they can predict what common sense can't
- Models are (at best) as good as their assumptions
- *Thus*, the modeling process will point towards gaps in knowledge

Why Mathematical Models?*

- They are the ultimate in logical deduction: they are never logically wrong (but may be factually wrong!)
- They make quantitative predictions
- They make “precise” qualitative predictions!

Contents (Current Personal Interest)

- Epidemiological terms & ideas
- Thai COVID-19 Data; International COVID-19 Data
- Deterministic SIR model/Stochastic SIR model
- Estimation of Reproduction Number/Ratio
- Interesting scenarios & predictions using simple models

ความจริง

- วิธีนับจำนวนติดเชื้อในแต่ละวัน: อาการ, วิธีตรวจ/Confirm, Asymptomatic cases, วิธีรายงาน
- Incubation period; Infectiousness; Serial Interval; Delay from Symptoms to Confirmation & Reporting
- Transmission dynamics; Seasonality; Social dynamics & Networks;
- Real or apparent effects of epidemic containment & mitigation
- Viral biology & immunology; Viral shedding; Intermediate & other hosts
- Societal & Economic costs

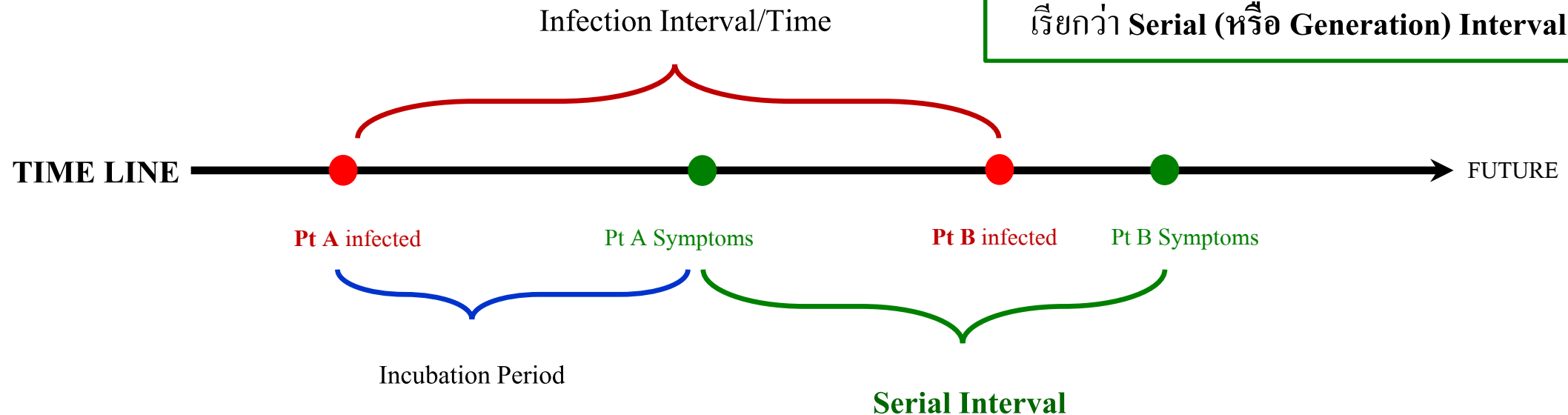
Some Epidemiological Terms

- Incidence: อุบัติการณ์
- Prevalence: ความชุก
- Cumulative Incidence: อุบัติการณ์สะสม
- Susceptible: ผู้อาจติดเชื้อ (ไม่มีภูมิคุ้มกัน)
- Recovered: ผู้ฟื้นจากโรค ? มีภูมิคุ้มกัน หรือไม่สามารถติดเชื้อ/แพร่เชื้อได้อีก
- Dead: ผู้เสียชีวิต
- ชื่อของเชื้อ SARS-CoV-2; ชื่อของโรค COVID-19

Serial Interval

ใน Time line นี้ ผู้ป่วย A แพร่เชื้อให้ B

ในที่นี้ ระยะเวลาระหว่างอาการแสดงติดเชื้อของผู้ป่วย 2 คนที่คนหนึ่งแพร่ไปยังอีกคนหนึ่งเรียกว่า **Serial (หรือ Generation) Interval**

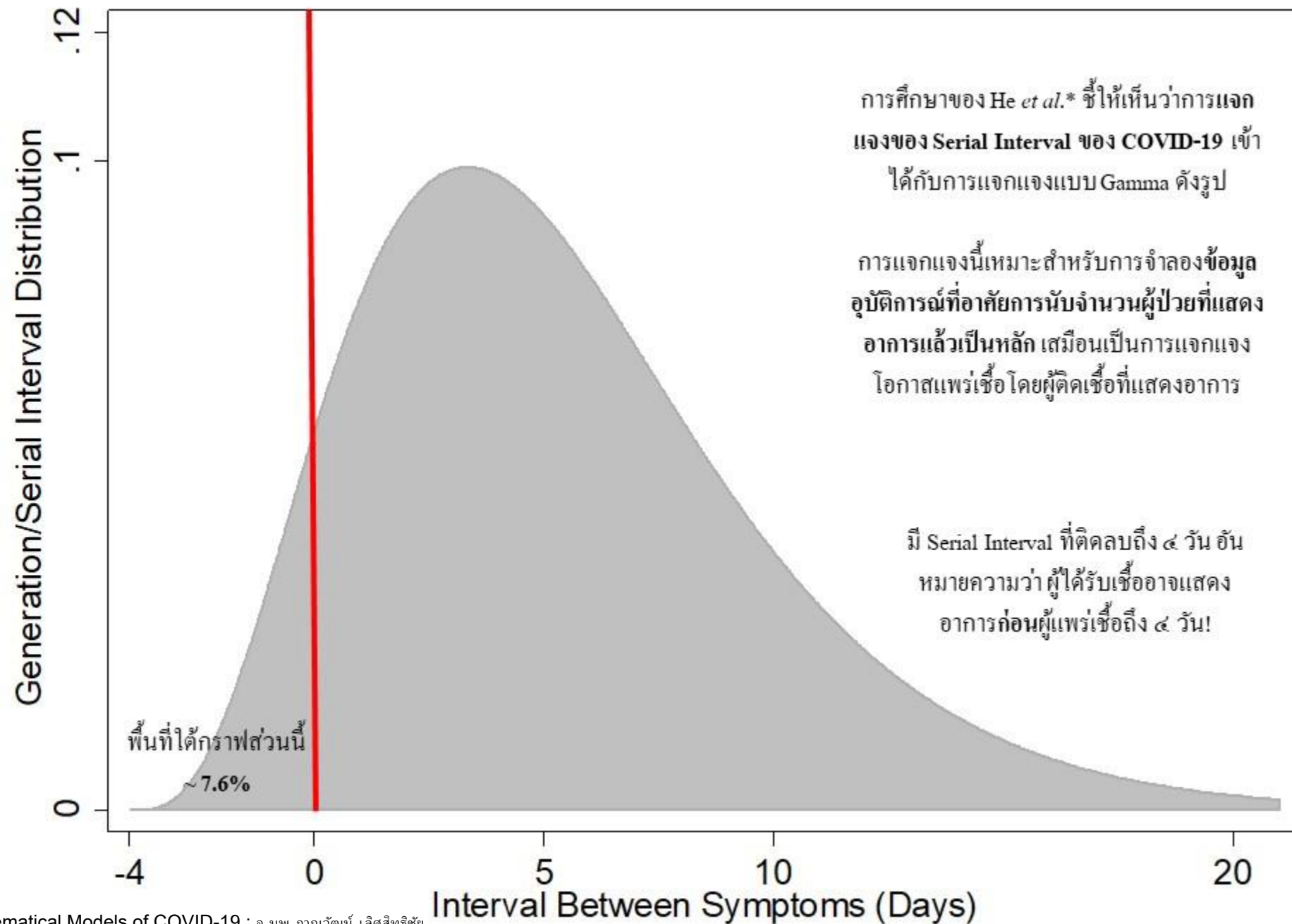


ระยะเวลาระหว่างการติดเชื้อเรียกว่า Infection Interval ซึ่งสังเกตไม่ได้โดยตรง แต่นักวิจัยหลายท่านนิยามว่า Generation

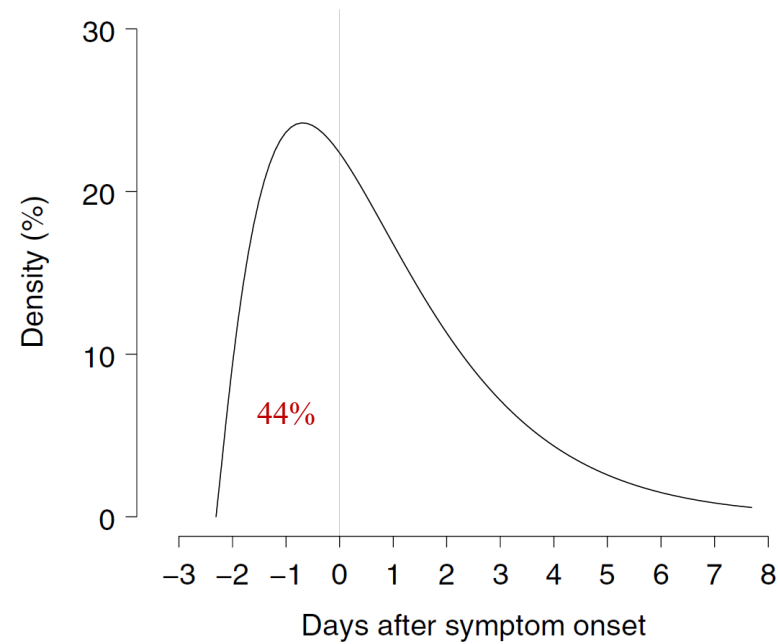
Interval ก็คือ Infection Interval
Simple Mathematical Models of COVID-19 : อ.นพ.ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิธัช

ในโรค SARS ค่า Incubation Period จะน้อยกว่า Serial Interval ดังในรูปนี้

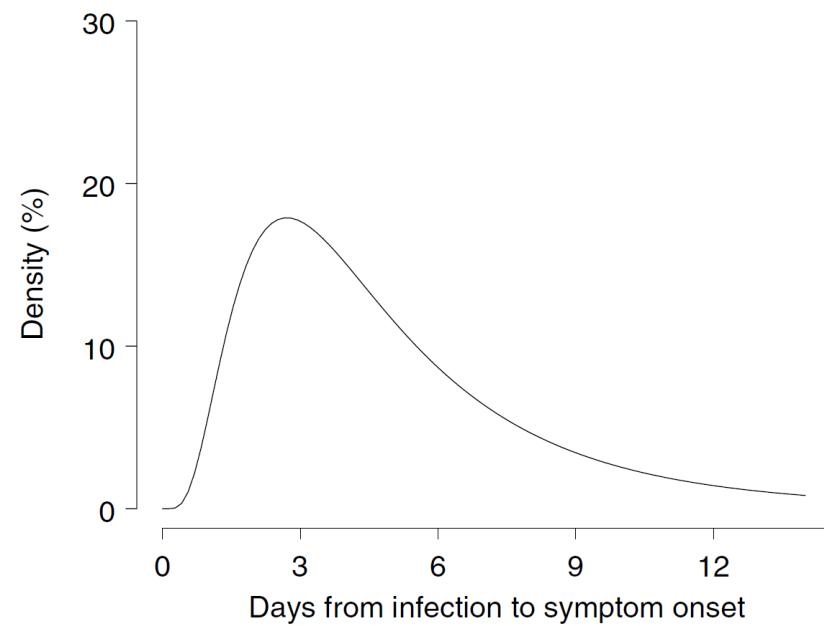
เราสามารถเก็บข้อมูลการแจกแจง Serial Interval จากข้อมูลผู้ป่วย (ที่แพร่เชื้อถึงกัน) ได้โดยตรง



Infection Probability Distribution
(Infectiousness)



Incubation Period Distribution



Thus, many patients can transmit
disease within a few days after infection

*He X, *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020

มาตรการ จำกัด บรรเทา ป้องกัน รักษา ในบริบทของโรคระบาด

มาตรการทางสังคม มาตรการส่วนบุคคล: Social & personal measures

- เมื่อโรคเริ่มจะระบาด จำกัดการระบาด: **Containment**
- เมื่อโรคระบาดแล้ว บรรเทาการระบาด: **Mitigation**
- เมื่อมีวัคซีน ป้องกันการระบาด: **Prevention**
- เมื่อมียาต้านไวรัส รักษาโรค: **Treatment**

Containment

- Strict & Extensive Detection/Identification & Isolation/Quarantine
- Comprehensive Contact Tracing

Mitigation

Non-pharmacologic

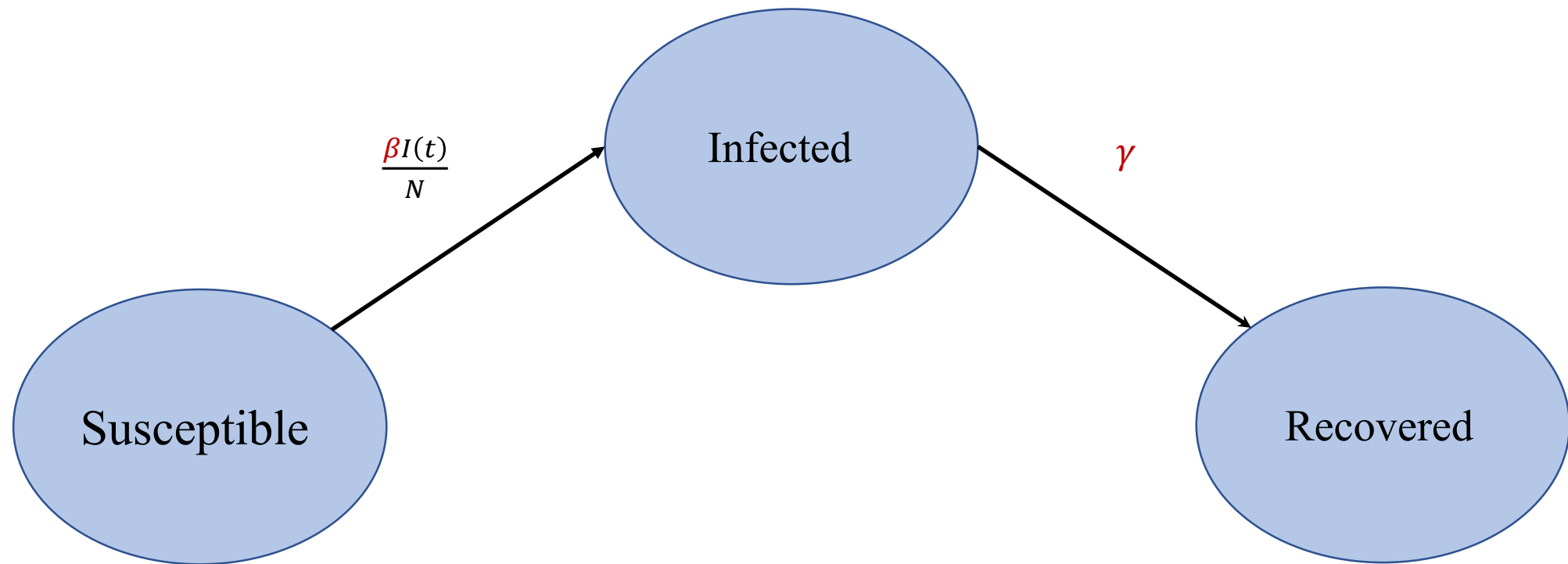
- Partial detection & isolation/quarantine; contact tracing
- Social distancing: ...
- Personal protective gear/behavior

A Measure of Infectiousness: R

- Reproduction Number or Ratio: R, r
- จำนวนผู้ติดเชื้อ (โดยเฉลี่ย) ที่ผู้ติดเชื้อ ๑ คนจะแพร่ไปถึงได้ ก่อนหายจากโรค (R_t) ณ จุดเวลา t
- อัตราส่วน จำนวนผู้ติดเชื้อ ต่อ จำนวนผู้หายจากเชื้อ ณ จุดเวลา t (r_t)
- ค่า R_0, r_0 ที่เวลา 0 (จุดเริ่มของการระบาด) เรียก Basic Reproduction Number/Ratio
- ค่า R_t, r_t ที่เวลา t (หลังเริ่มการระบาด) เรียก Effective Reproduction Number/Ratio ที่เวลา t
- ค่า $R, r > 1$ โรคจะ/อาจจะ/กำลัง ระบาด; ค่า $R, r < 1$ โรคจะ/อาจจะ/กำลัง สงบลง
- Basic Reproduction Number of COVID-19: 2+ to 3+

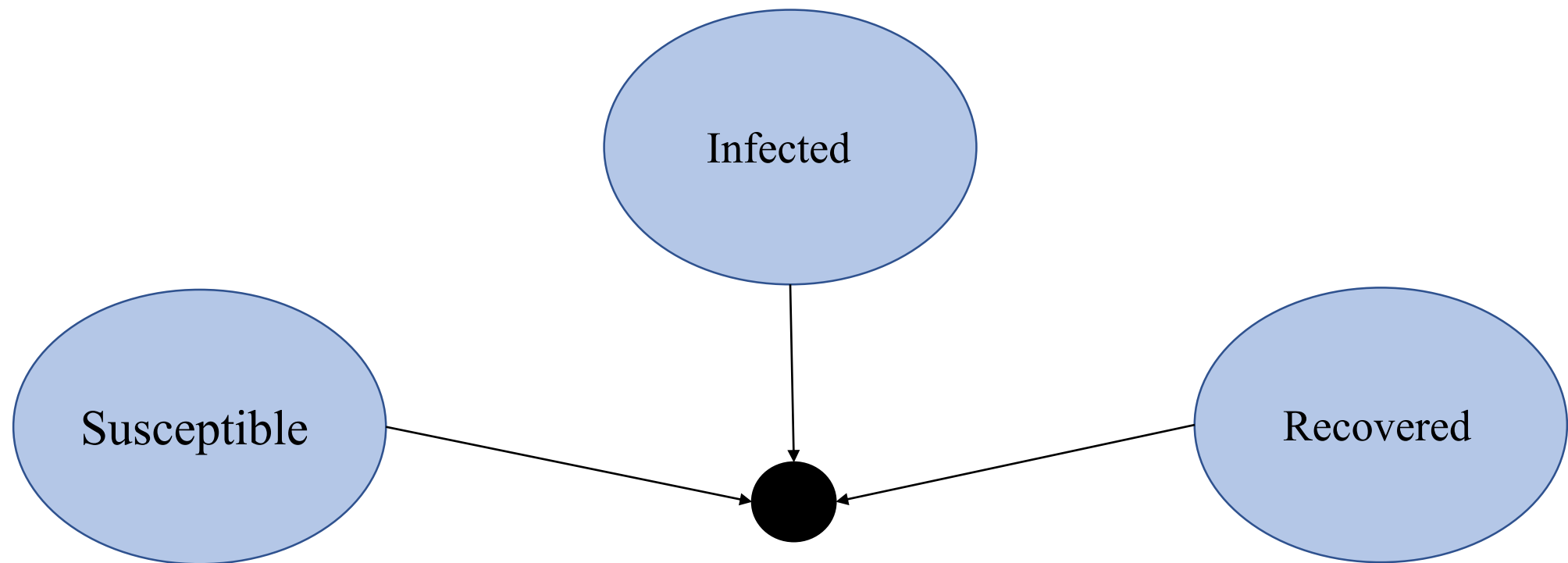
SEIR

SEIRD



แบบจำลอง 3-State (Compartment) Model (SIR)

กลุ่ม Recovered ไม่สามารถแพร่/ติดเชื้อได้อีก



ประชากร (Effective Population) รวมตัวอยู่ที่จุดเดียว แพร่เชื้อถึงกันได้ทุกคน

สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR (Kermack-McKendrick Equations)

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

ชุดสมการเชิงอนุพันธ์ธรรมดา (Ordinary Differential Equations, ODE)

- สมการ (๑) บรรยายถึงการเปลี่ยนแปลงของ $S(t)$ ต่อหน่วยเวลา ในประชากรขนาด N โดย $S(t)$ คือจำนวน Susceptible ณ เวลา t หลังเชื้อเริ่มระบาด และ $I(t)$ คือจำนวนผู้ติดเชื้อ (Infected) ณ เวลา t
- สมการ (๒) บรรยายถึงอัตราการเปลี่ยนแปลงของจำนวน $I(t)$
- สมการ (๓) บรรยายถึงการเปลี่ยนแปลงของจำนวนกลุ่ม Recovered, $R(t)$
- และดังนั้น $N = S(t) + I(t) + R(t) =$ ค่าคงที่

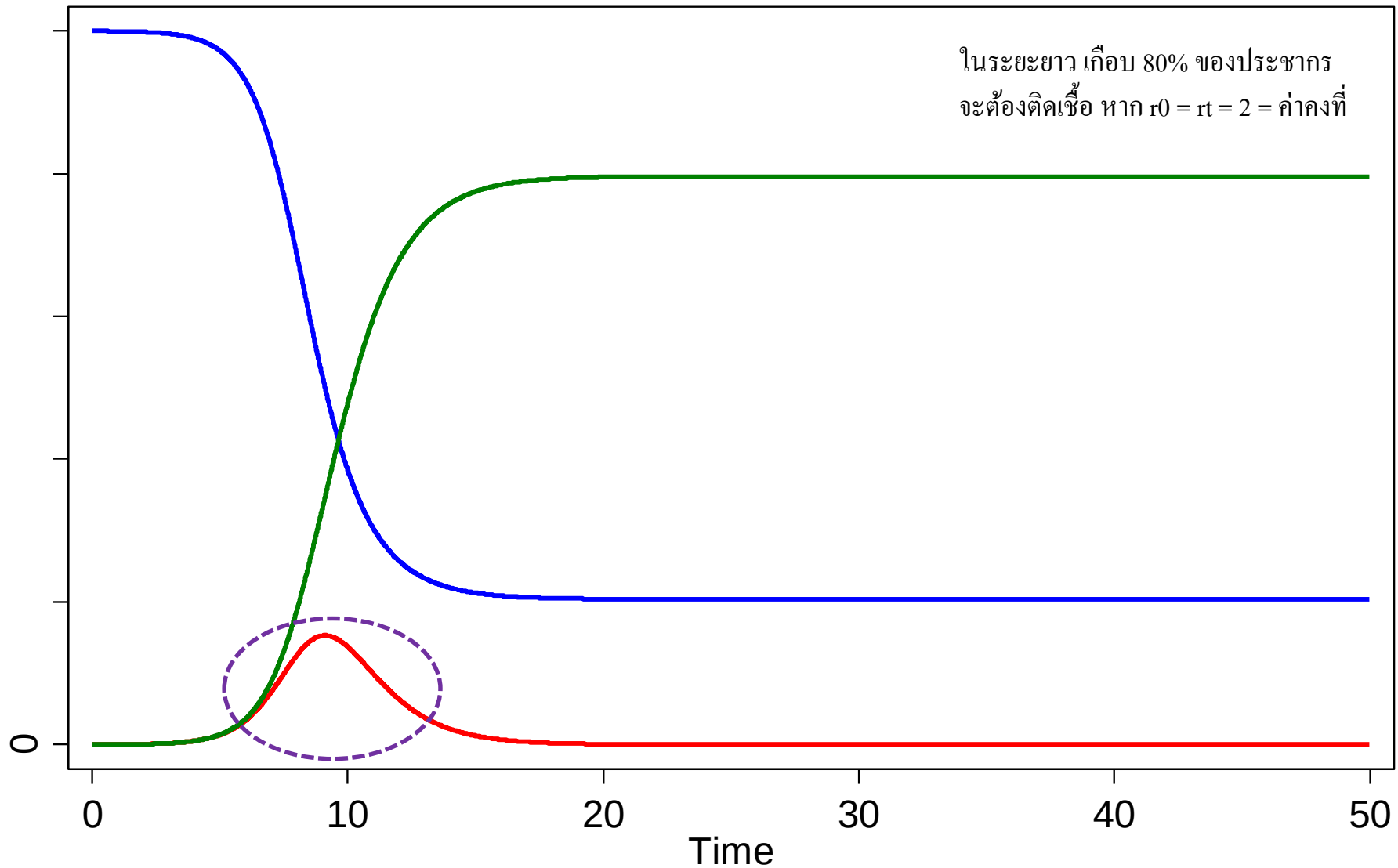
สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR

แบบจำลองมีค่าสัมประสิทธิ์ ที่สำคัญเพียง ๒ ค่า

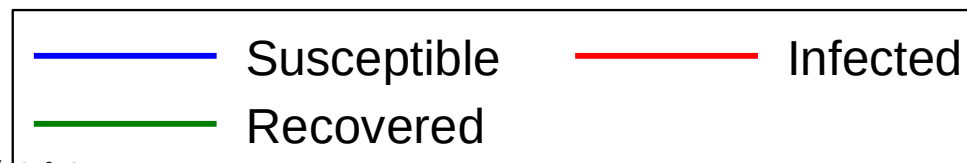
- ค่า β คืออัตราการแพร่เชื้อต่อผู้ติดเชื้อ ๑ คน ต่อหน่วยเวลา อันจะเป็นค่าคงที่หรือไม่ก็ได้
- ค่า γ คืออัตราการหาย (Recovery) จากการติดเชื้อต่อหน่วยเวลา อันจะเป็นค่าคงที่หรือไม่ก็ได้
- และค่า $\frac{\beta}{\gamma} \equiv r$ เรียกว่า ค่า Reproductive Ratio คือ อัตราการติดเชื้อต่ออัตราการหายจากการติดเชื้อ อันจะเป็นค่าคงที่หรือไม่ก็ได้

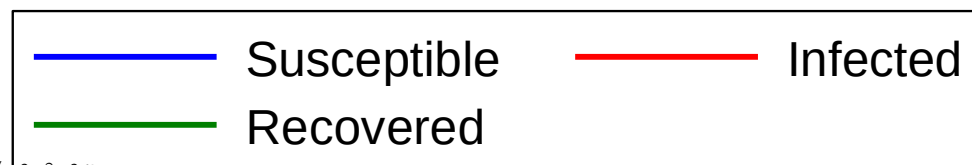
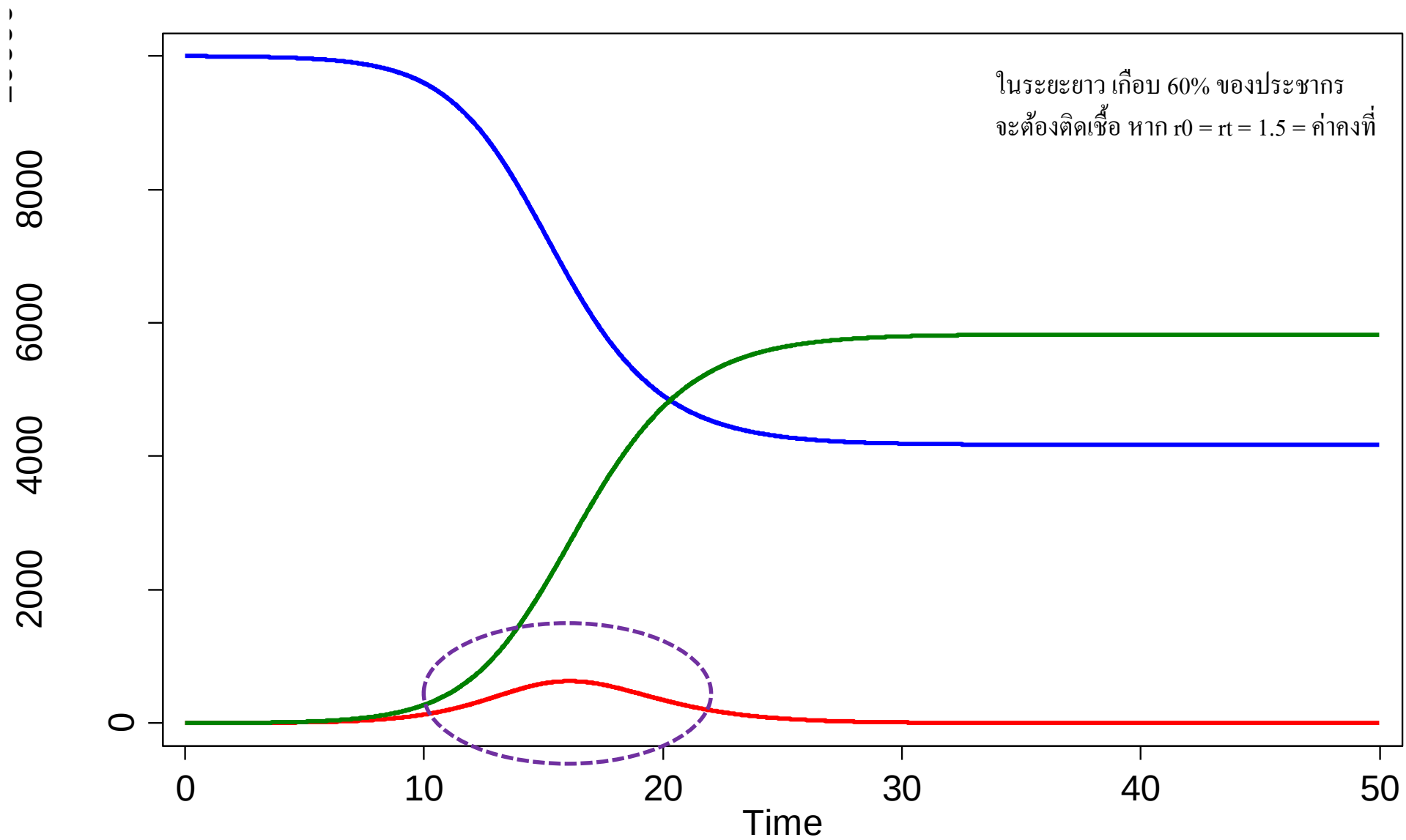
An Effective
Population of
10,000

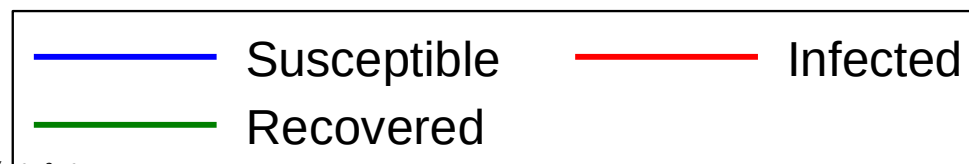
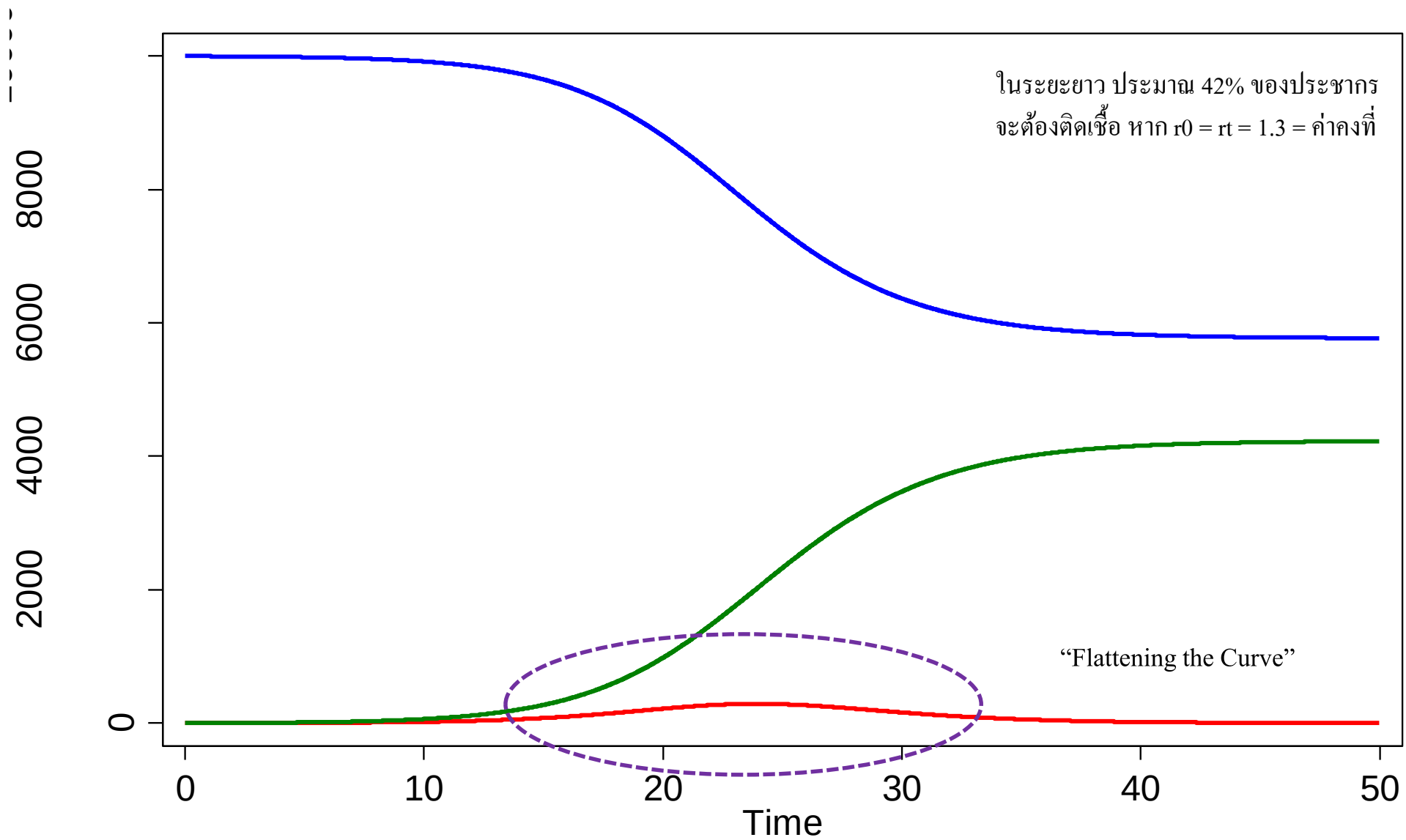
8000
6000
4000
2000
0

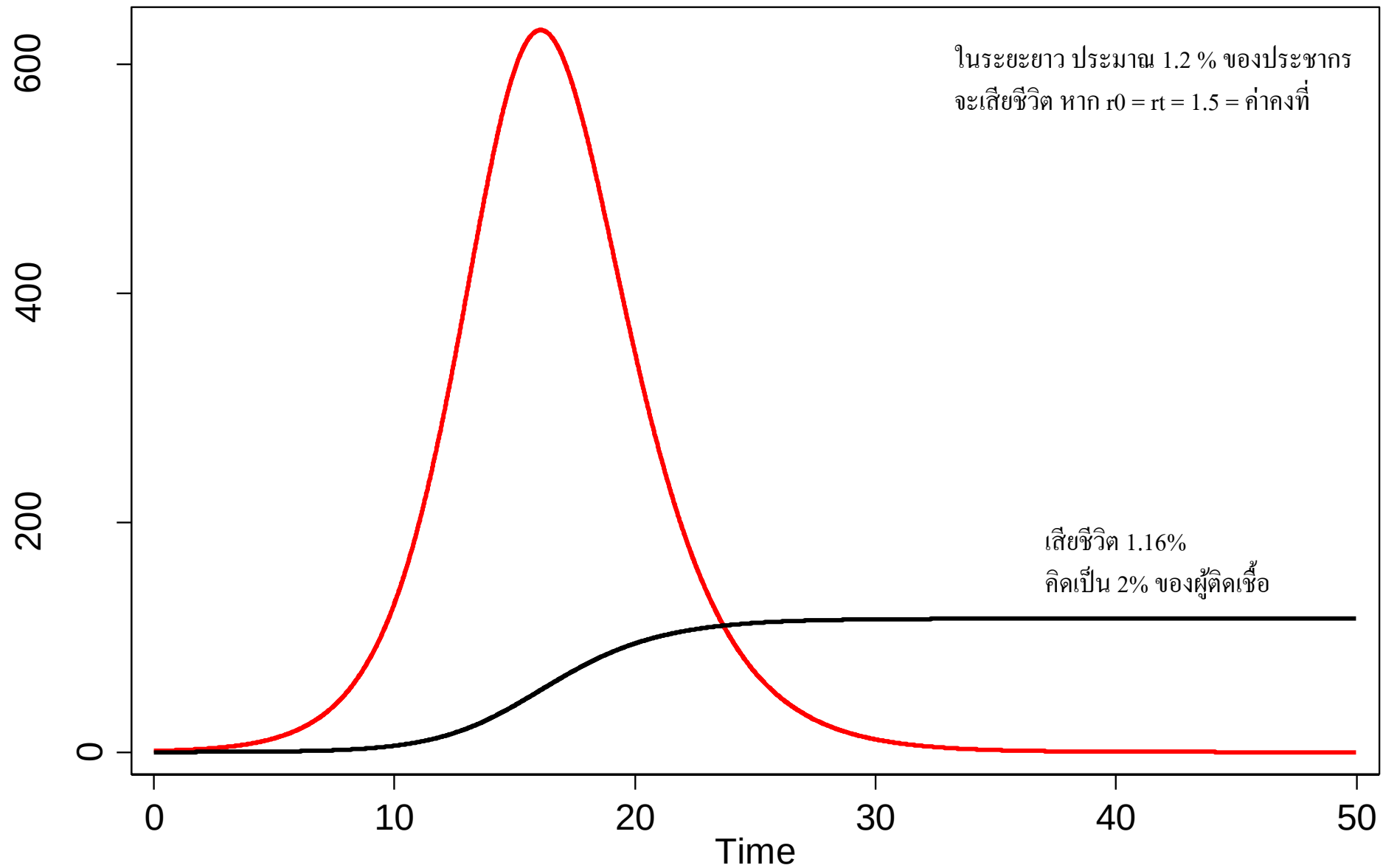


กราฟที่ได้จากการแก้สมการ ๑ - ๓ ในกรณีที่ $r = 2$
เริ่มต้นที่ค่า N (ประชากร) = $S(0) = 10,000$; $R(0) = 0$



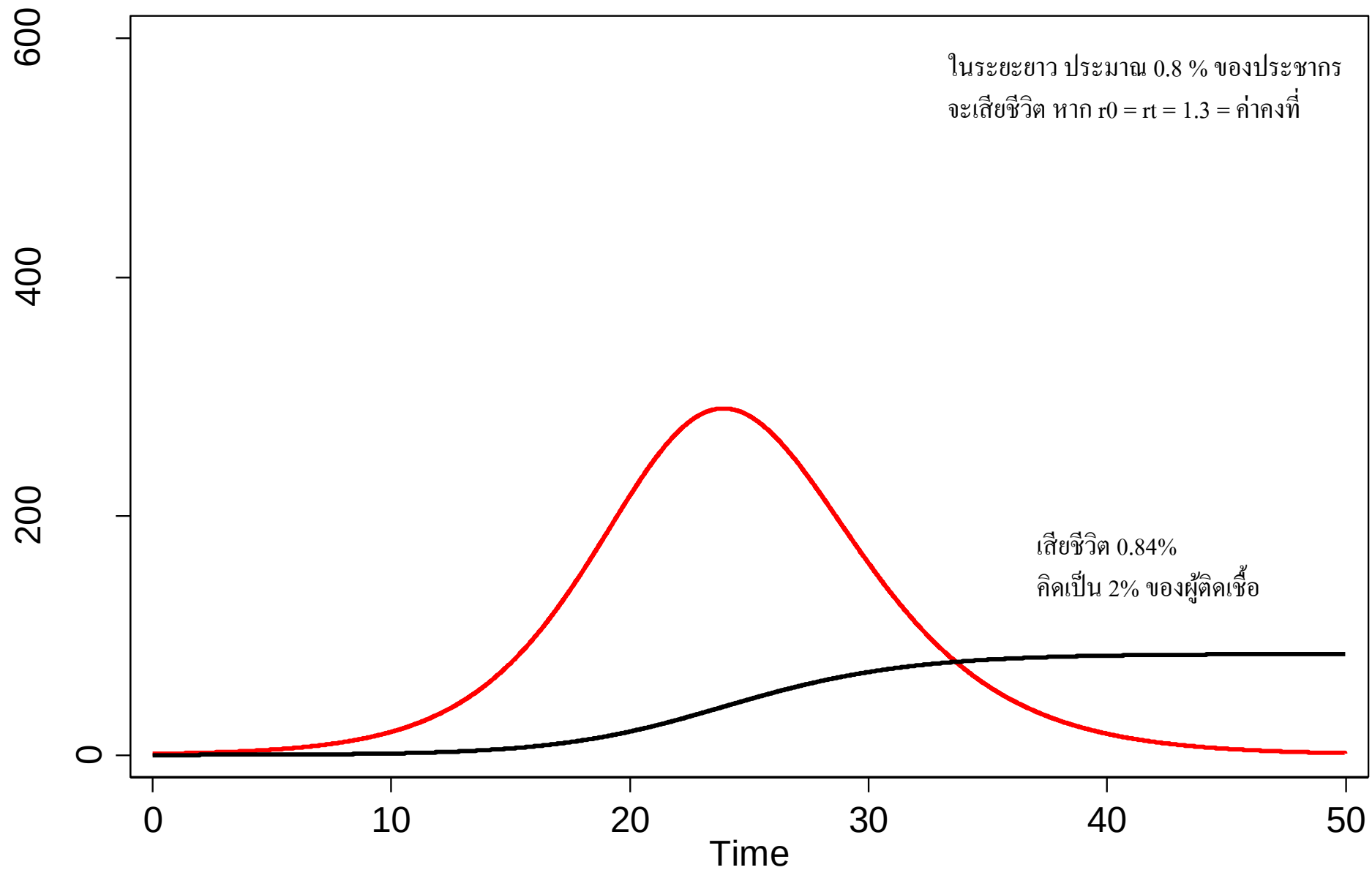






Infection Prevalence
Cumulative Deaths





— Infected — Dead

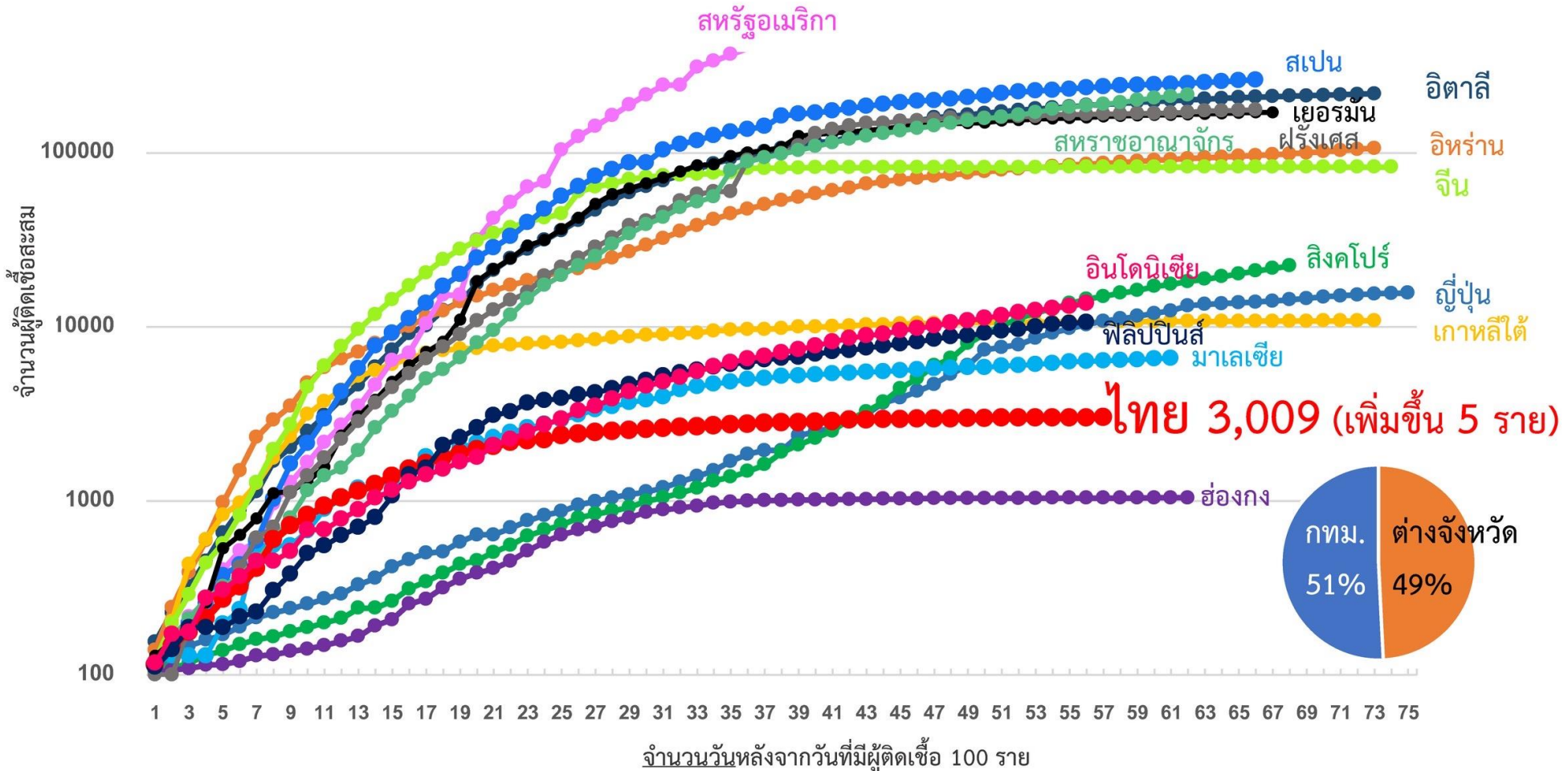
ตัวชี้วัดโรคระบาด สำหรับ SIR Models และการระบาดในไทย

สมมติว่า ไม่มี Under-reporting

- ตัวชี้วัดที่ได้จากสื่อฯ ได้แก่ จำนวนอุบัติการณ์รายวัน (**Daily Incidence**) จำนวนการติดเชื้อสะสม (**Cumulative Incidence**) จำนวนเสียชีวิตสะสม (**Cumulative Deaths**) และ จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคสะสม (**Recovered**)
- ตัวชี้วัดจาก SIR models ได้แก่ จำนวน **Susceptible**, **Infected**, และ **Recovered**
- SIR models จะนิยาม Recovered ต่างจากสื่อฯ เล็กน้อย กล่าวคือ จะรวมผู้เสียชีวิตด้วย
- สำหรับ SIR models ค่า Infected คือ ความชุกของการติดเชื้อ (**Infection Prevalence**)
- สำหรับค่า Susceptible ใน SIR models แปลงเป็นตัวเลขจริงในทางปฏิบัติค่อนข้างยาก จึงจะยังไม่กล่าวถึง

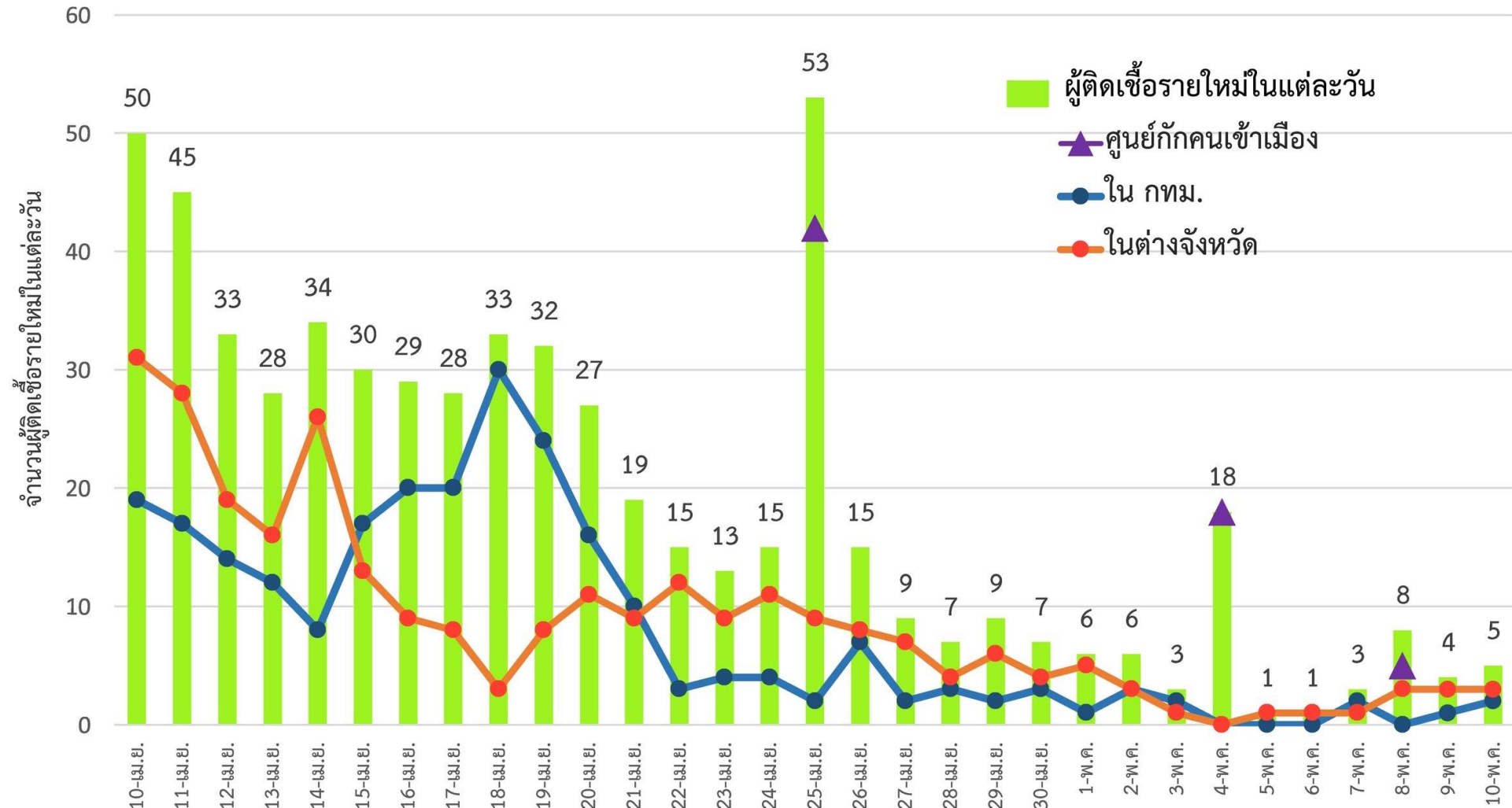
จำนวนผู้ติดเชื้อนับจากวันที่มีผู้ติดเชื้อถึง 100 ราย (ของไทยเริ่มจากวันที่ 15 มี.ค. 63)

สถานการณ์วันที่ **10 พฤษภาคม 2563**



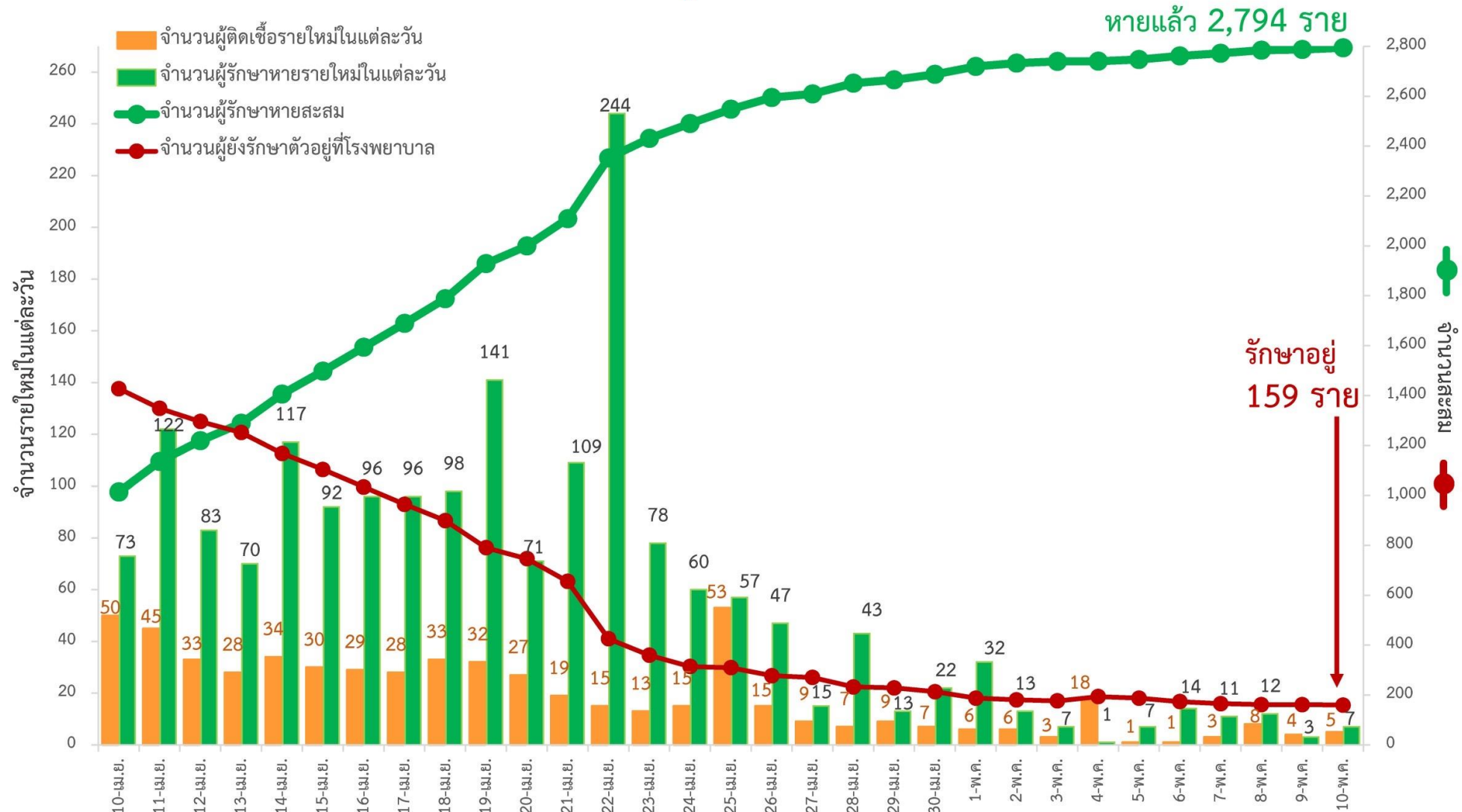
จำนวนผู้ติดเชื้อรายใหม่ในแต่ละวัน

(ตั้งแต่วันที่ 10 เมษายน 2563 ถึง วันที่ 10 พฤษภาคม 2563)



จำนวนผู้รักษาหายต่อวันและผู้รักษาหายสะสม

(ตั้งแต่วันที่ 10 เมษายน 2563 ถึงวันที่ 10 พฤษภาคม 2563)



ตัวชี้วัดโรคระบาด สำหรับ SIR Models และการระบาดในไทย (ต่อ)

- ค่า Daily incidence ที่ได้จากสื่อฯ ไม่ใช่ค่า Infected ใน SIR models แต่สัมพันธ์กันดังนี้

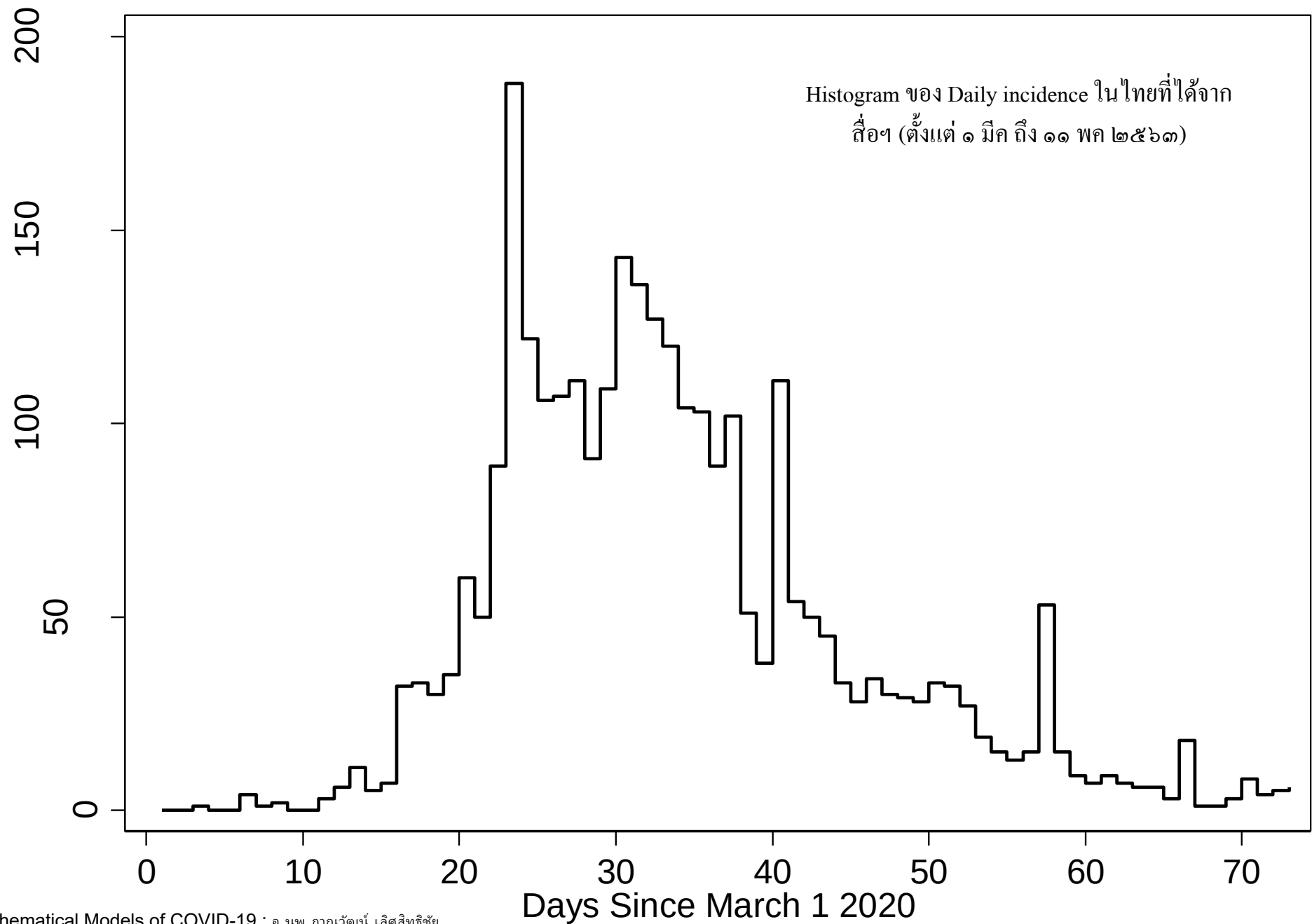
$$\text{Daily Incidence} \approx \sum_t^{t+\Delta t} \frac{\beta}{N} S(u)I(u)\delta u \approx \frac{\beta}{N} S(t)I(t)\Delta t$$

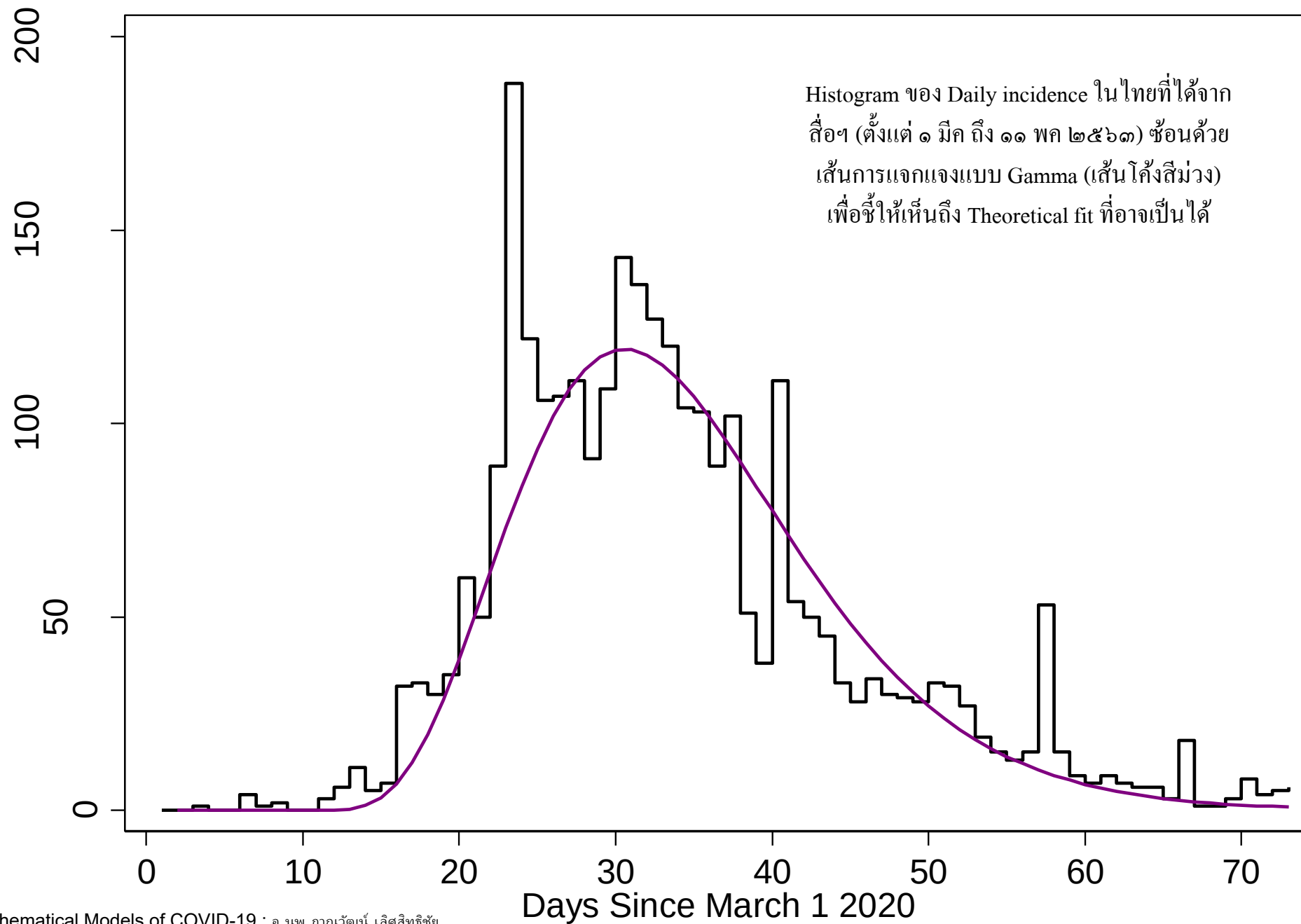
โดยที่ δu คือ time increment สำหรับการประมาณการแก้สมการ ODE; Δt คือ time interval เทียบเท่ากับ ๑ วัน ณ วันที่ t

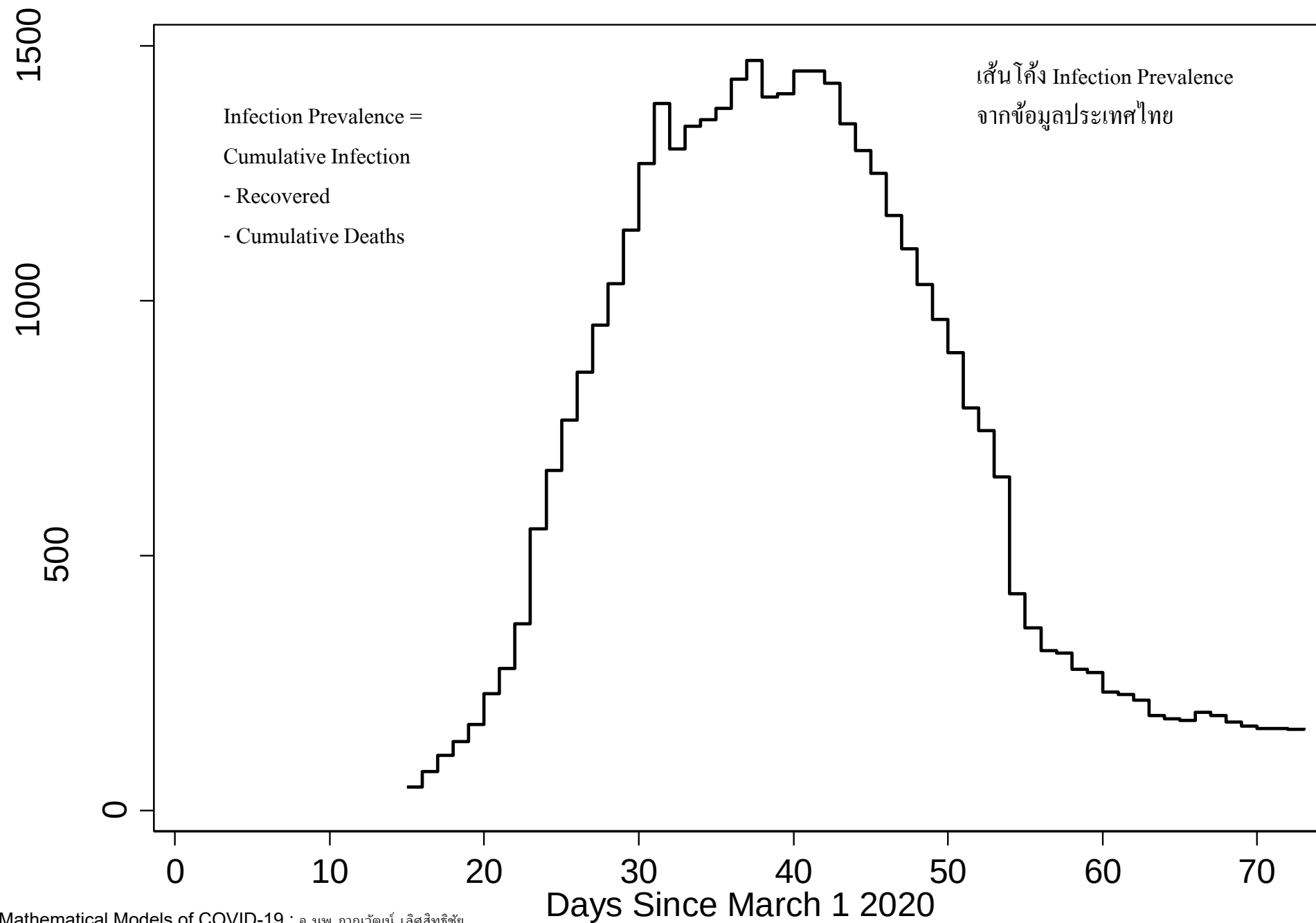
- ค่า Infected จาก SIR models ซึ่งเป็นค่าความชุก จะสัมพันธ์กับตัวชี้วัดจากสื่อฯ ดังนี้

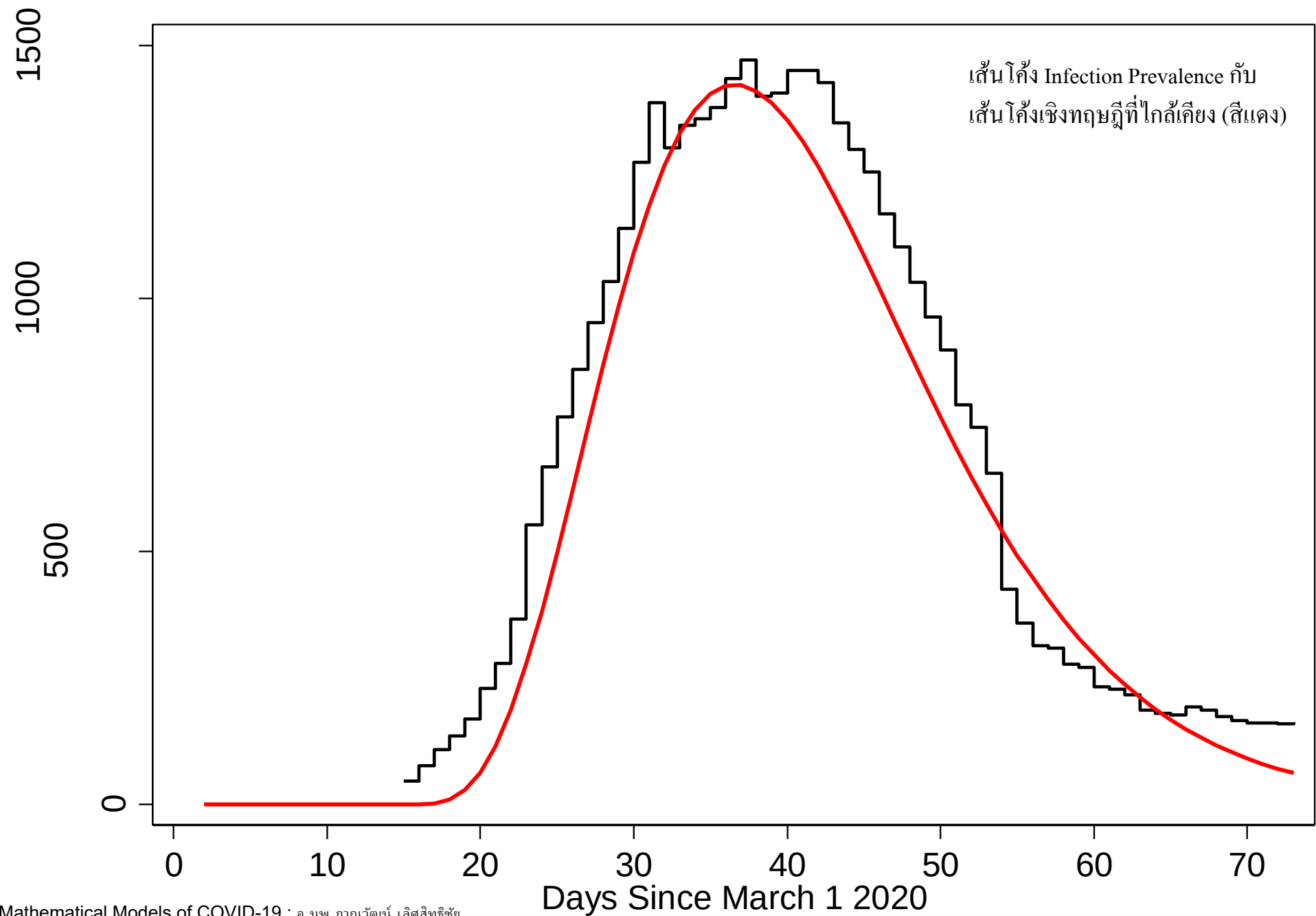
$$I(t) = \text{cum. incidence}(t) - \text{recovered}(t) - \text{cum. deaths}(t)$$

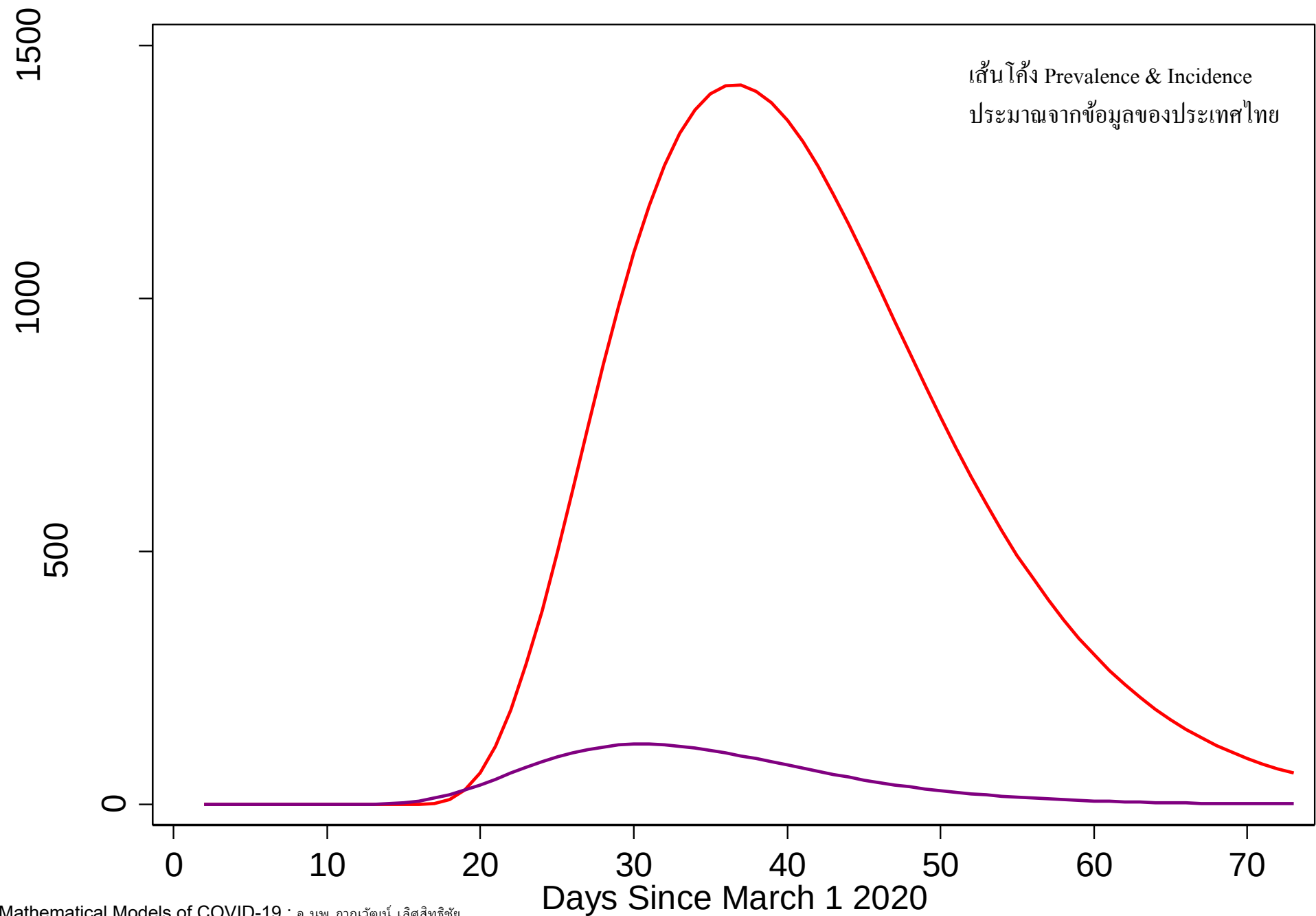
- จากความสัมพันธ์ข้างบน เราสามารถเปรียบเทียบได้ว่า SIR models จะมีประโยชน์สำหรับใช้ทำนายการระบาดของโรค COVID-19 ในประเทศไทย ได้หรือไม่
- การตรวจวัด มีความคลาดเคลื่อน (Measurement Error) เกิดขึ้นเสมอ

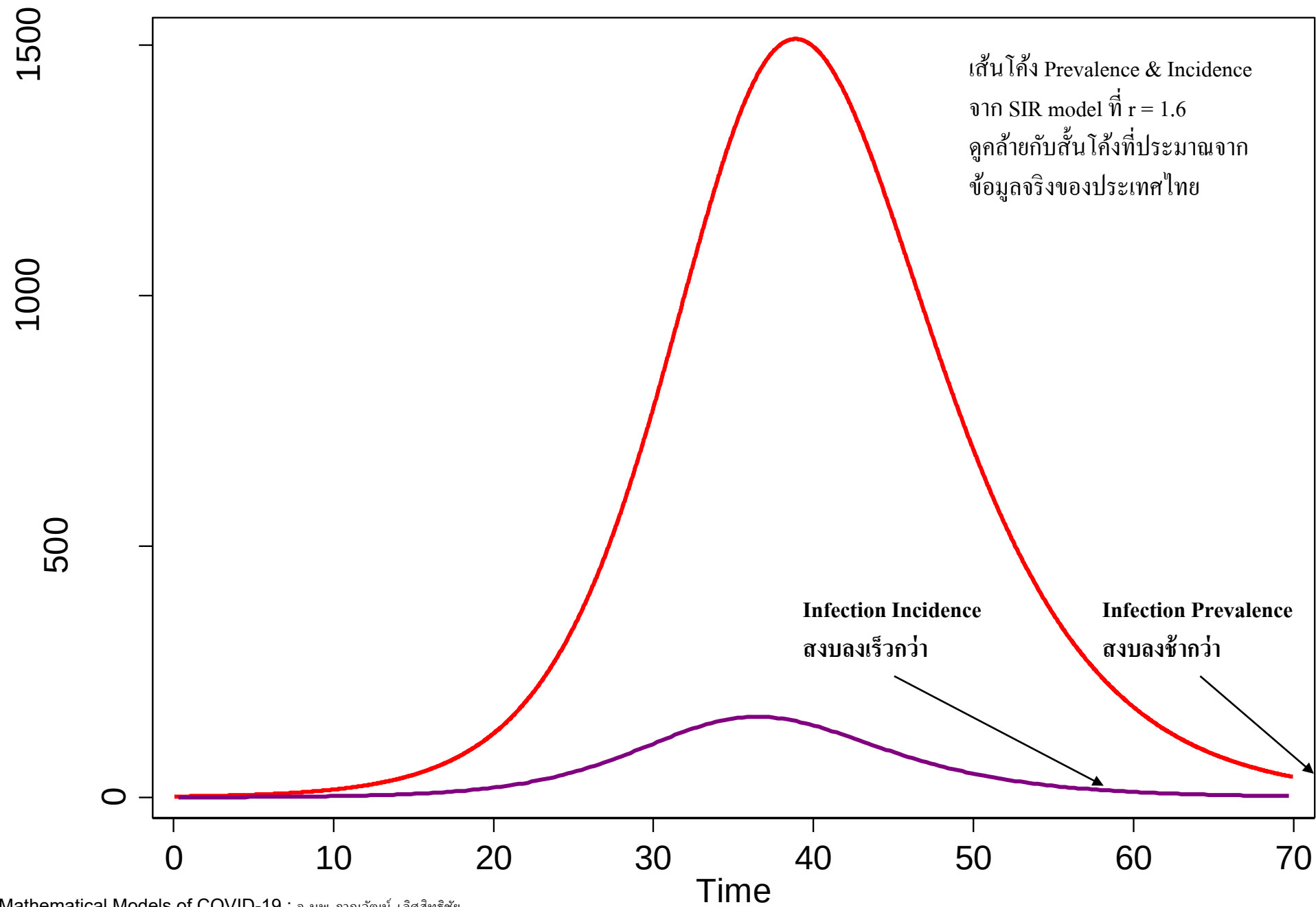




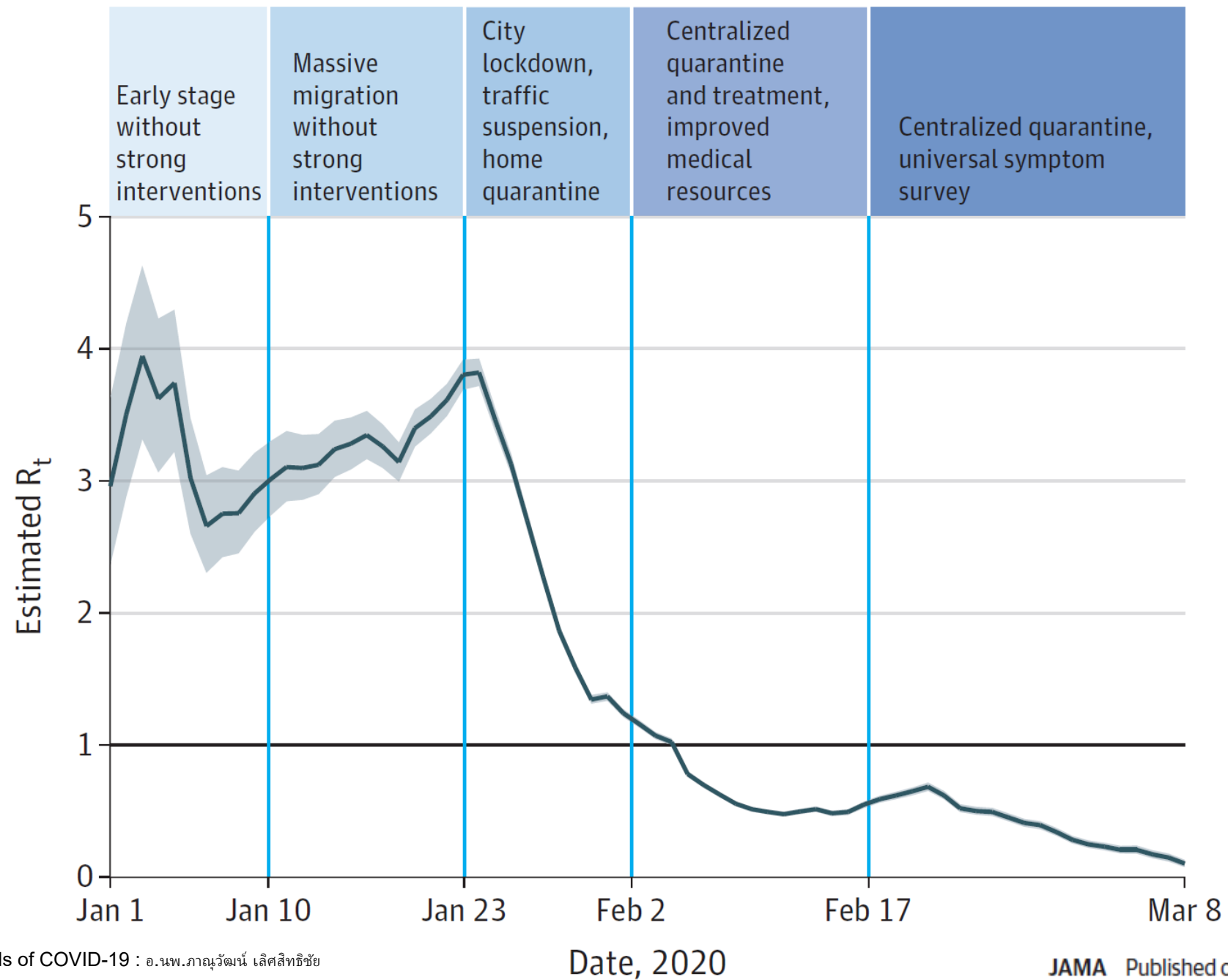




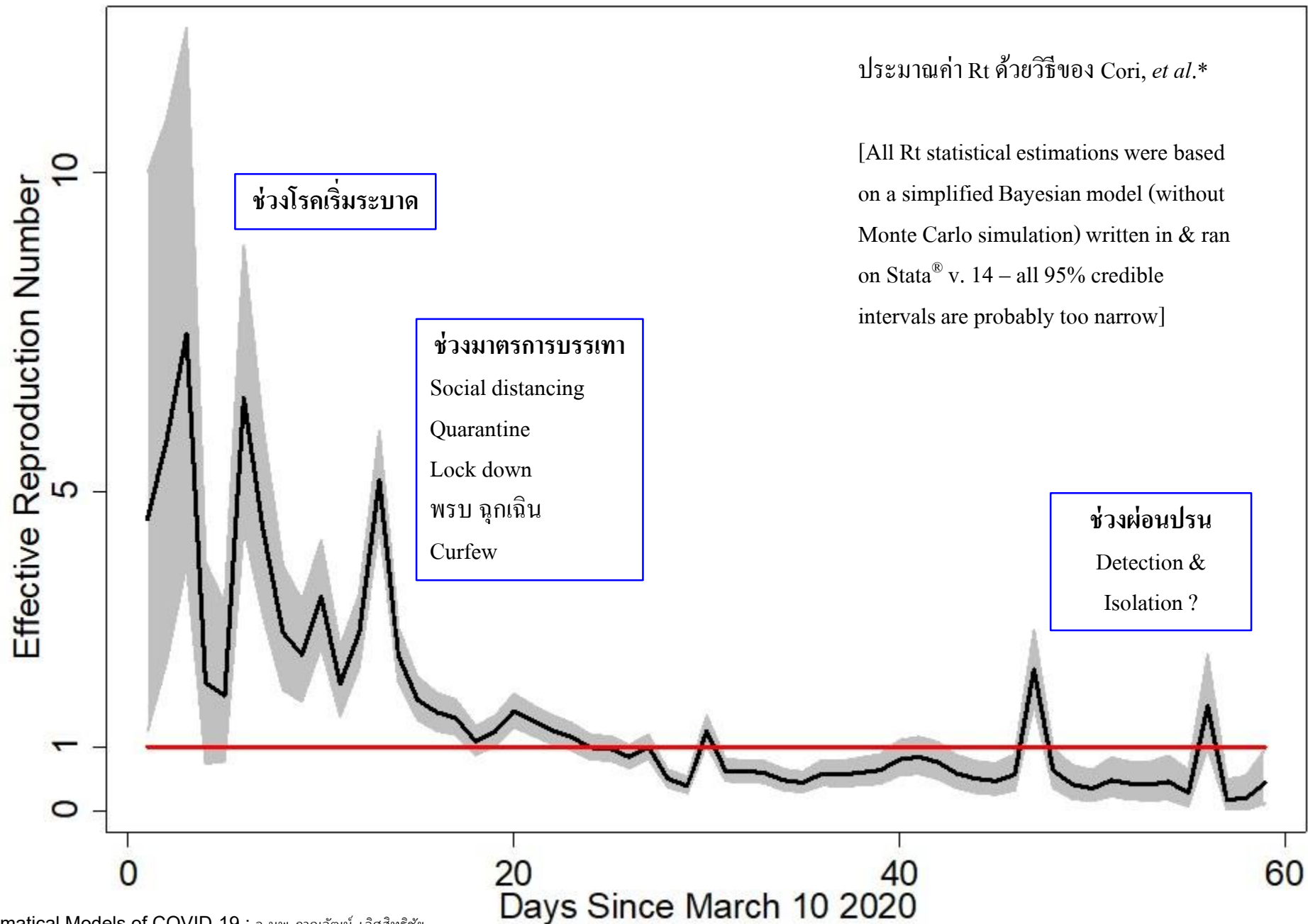


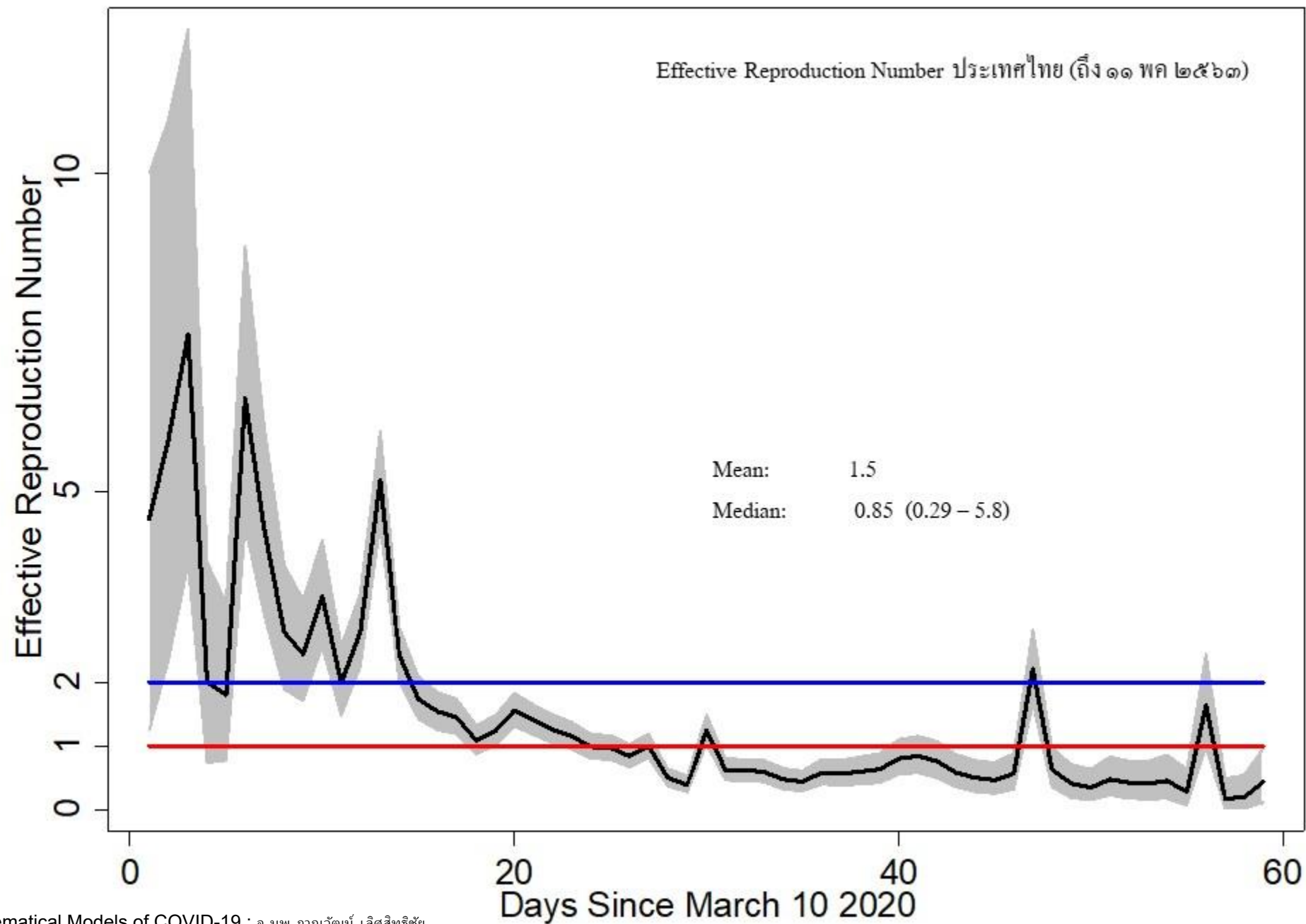


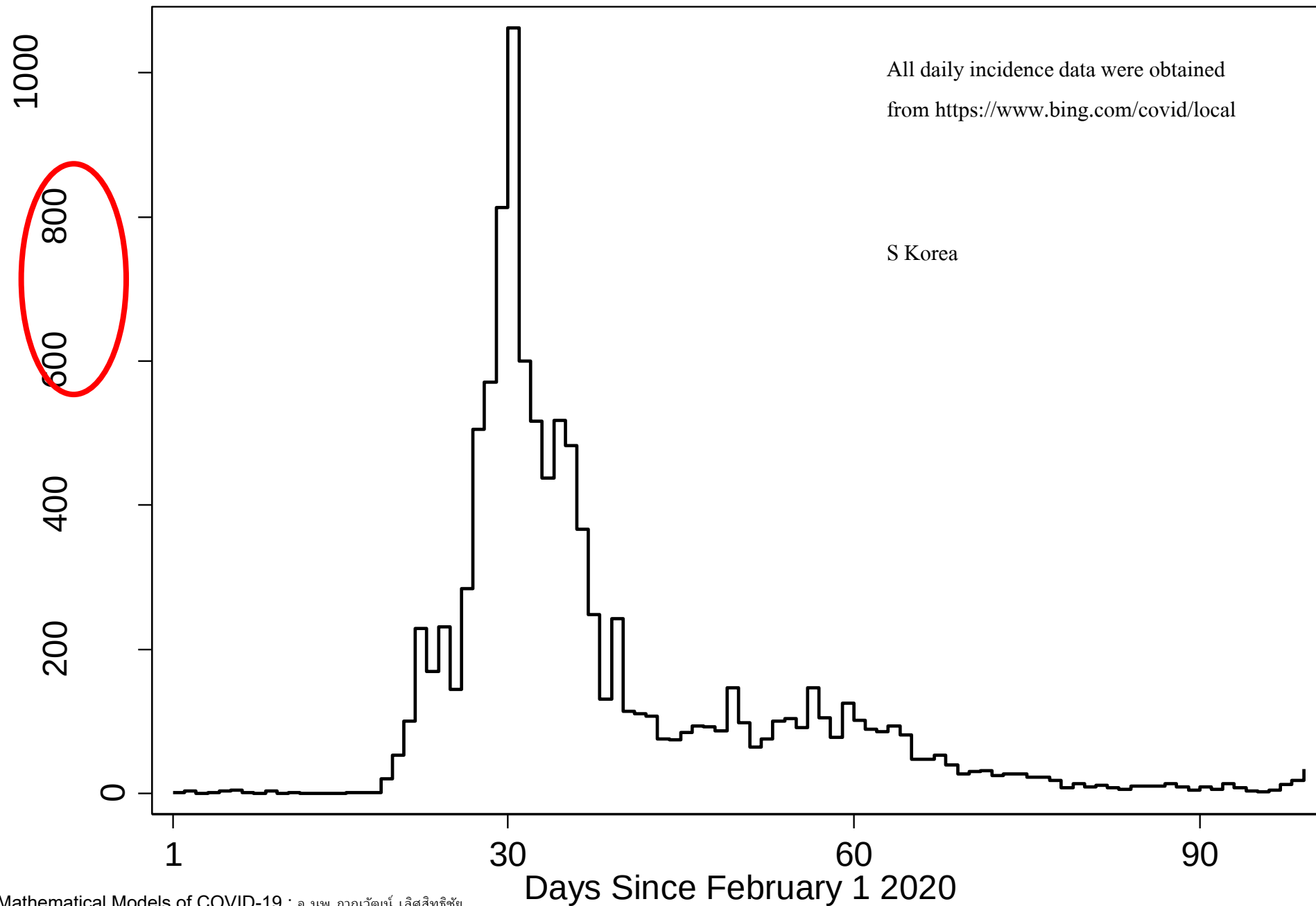
Wuhan

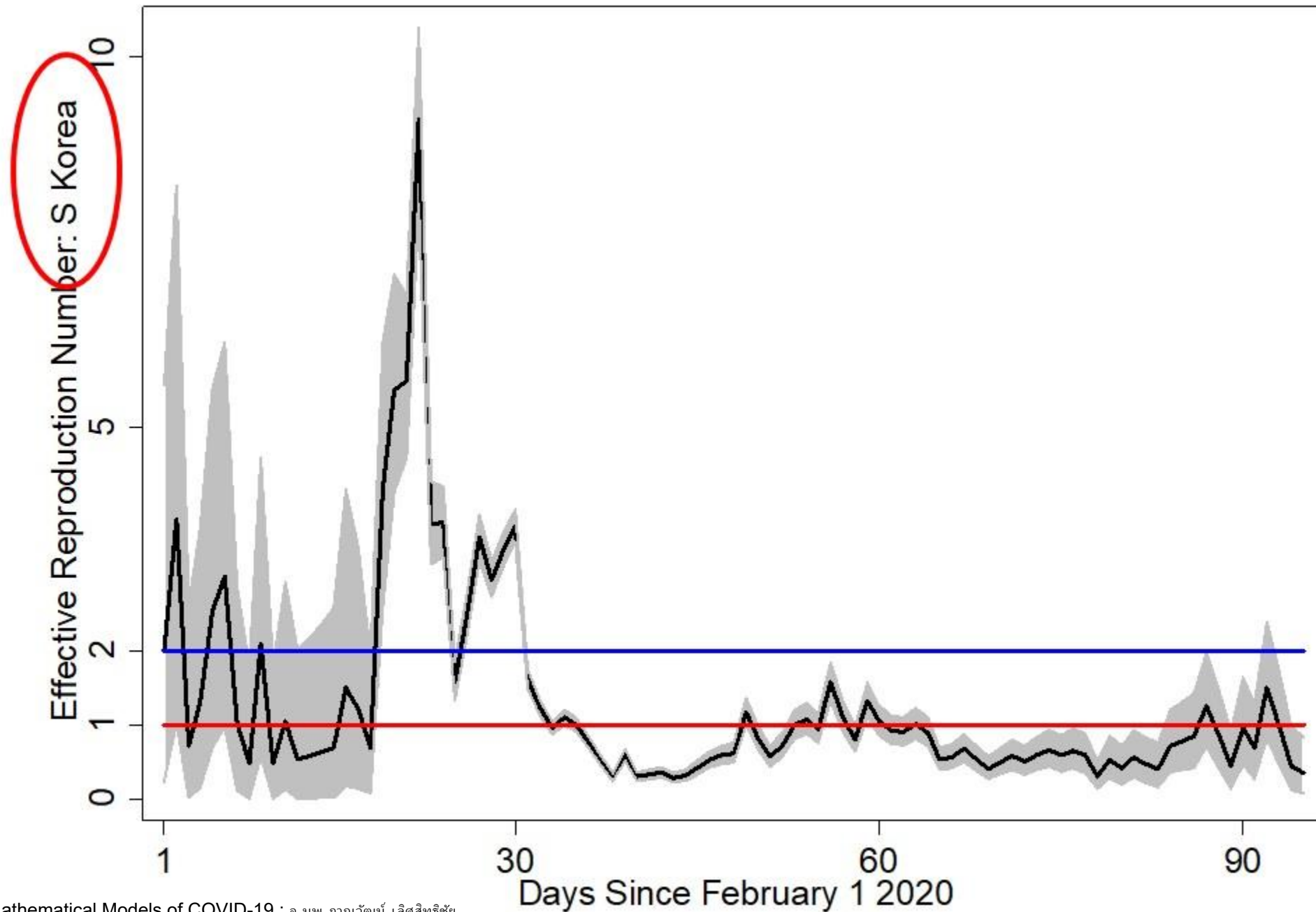


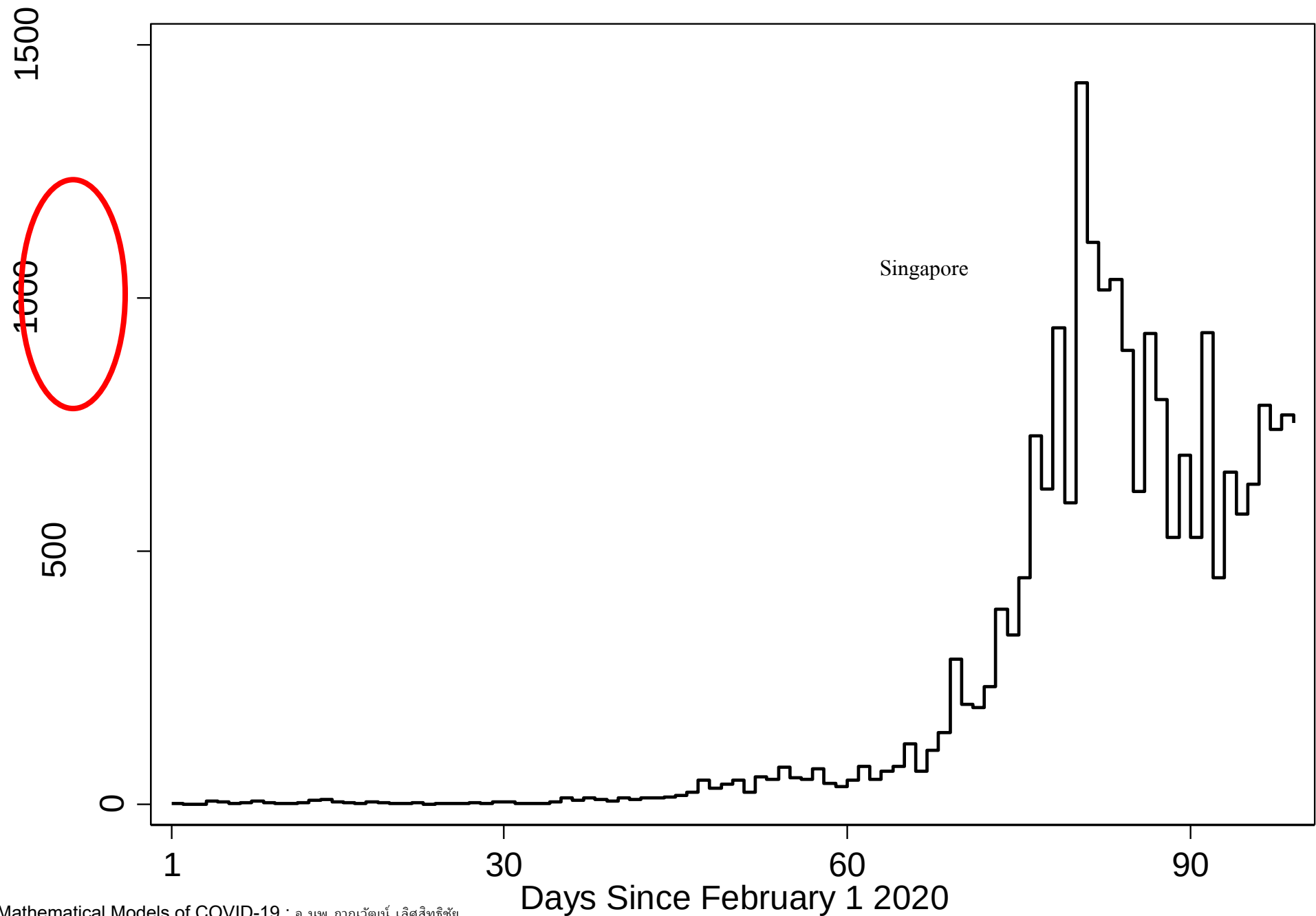
ประเทศไทย

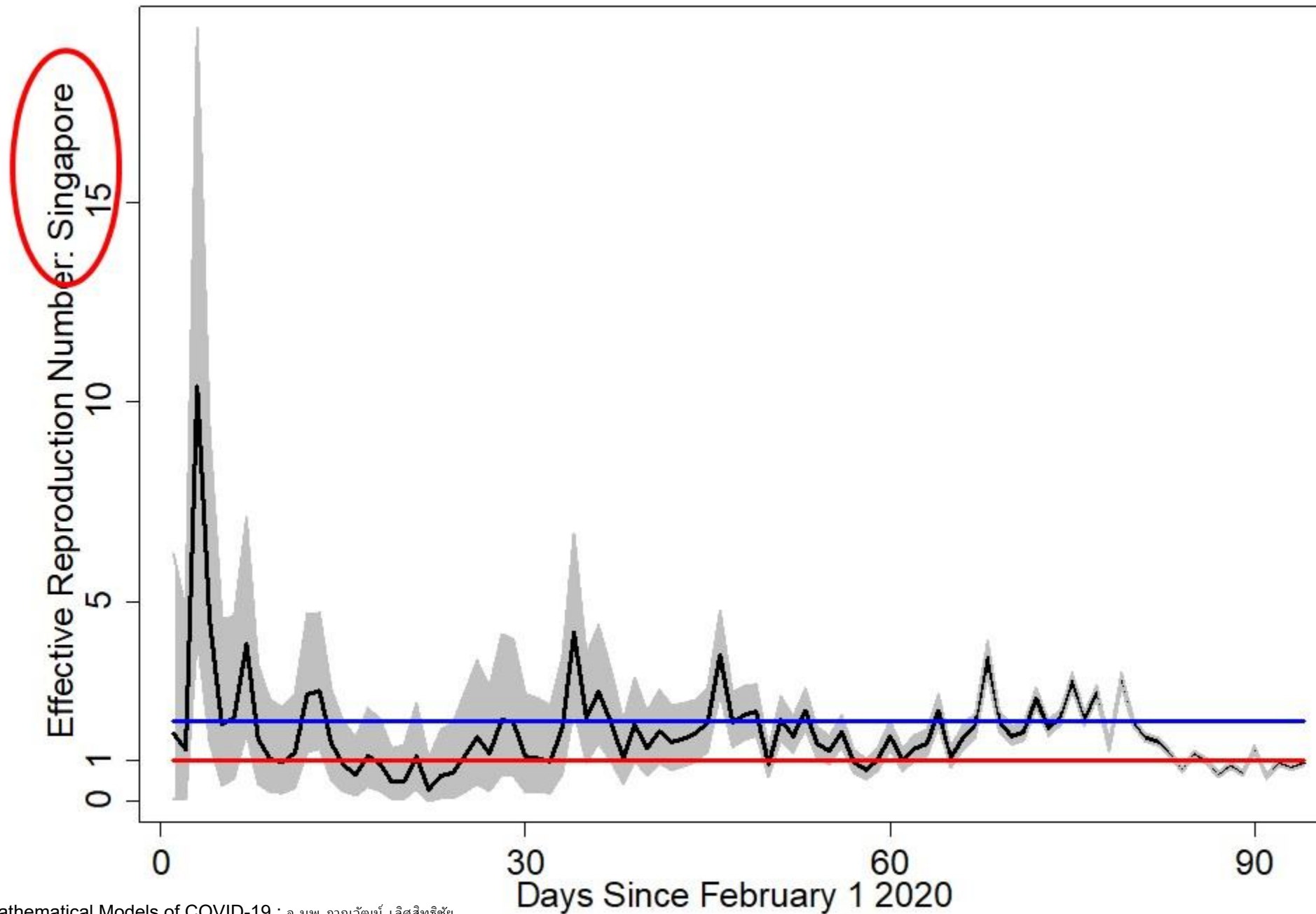


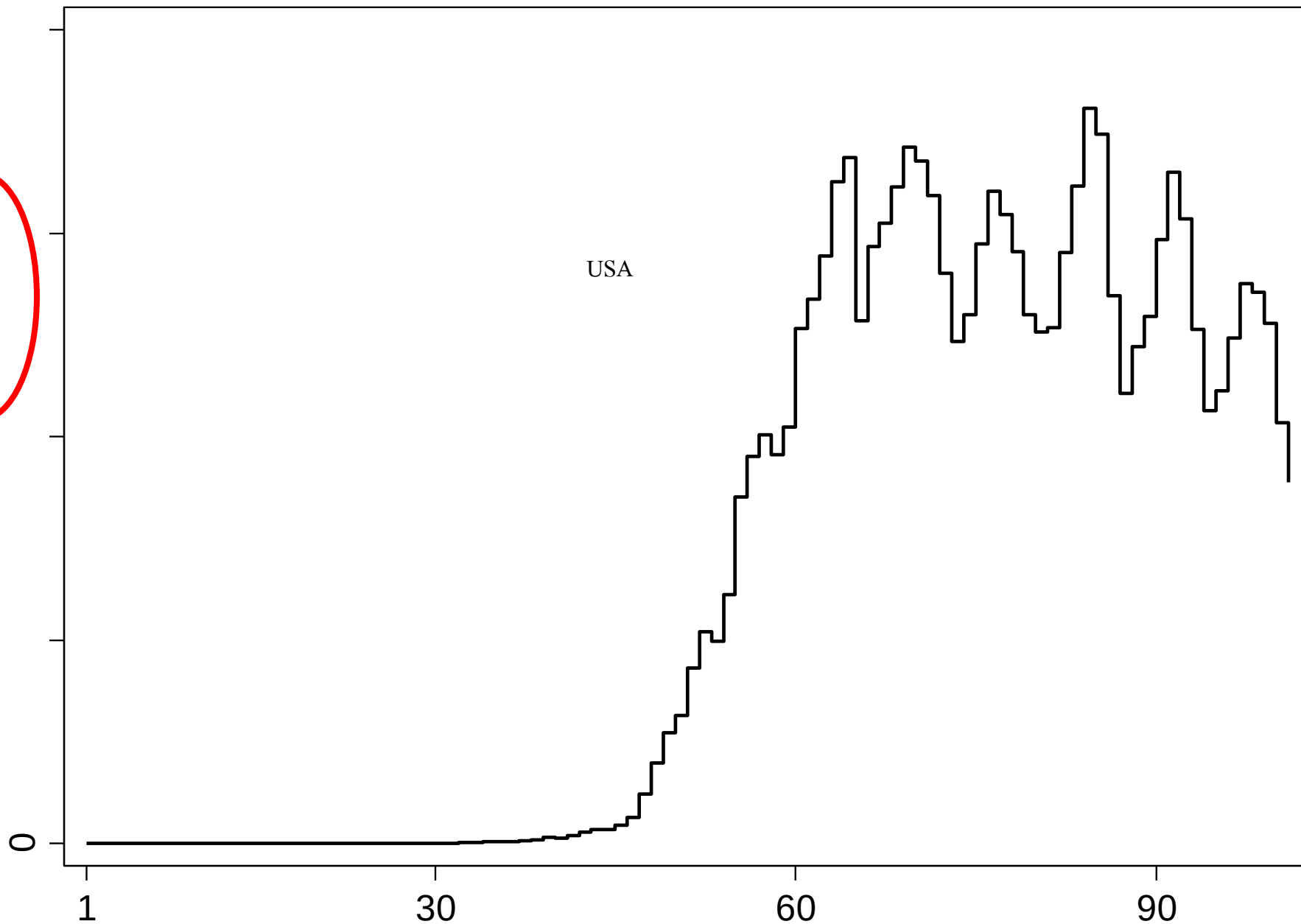
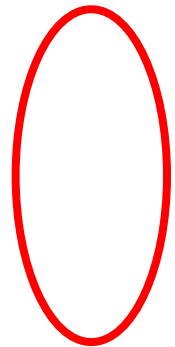


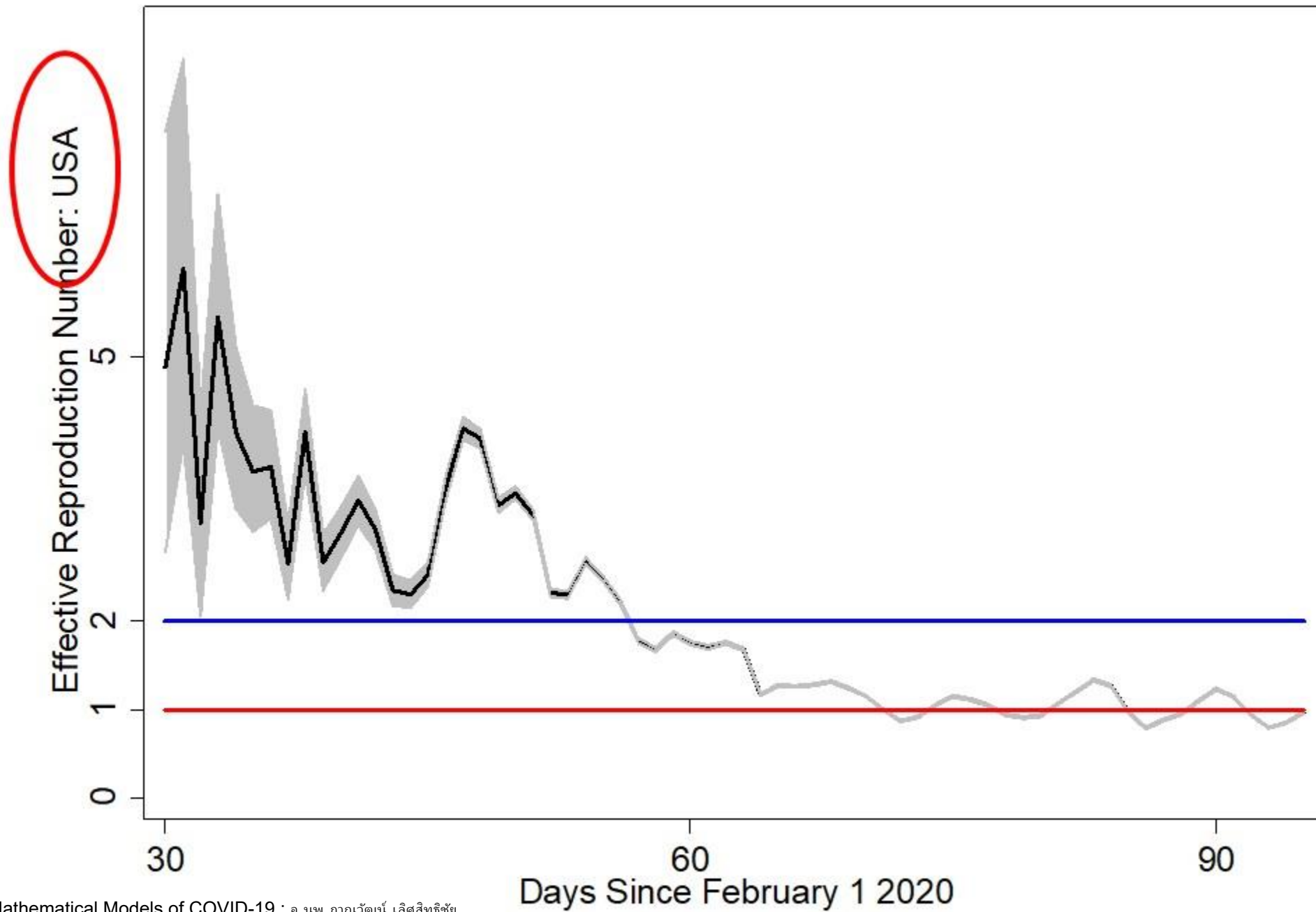


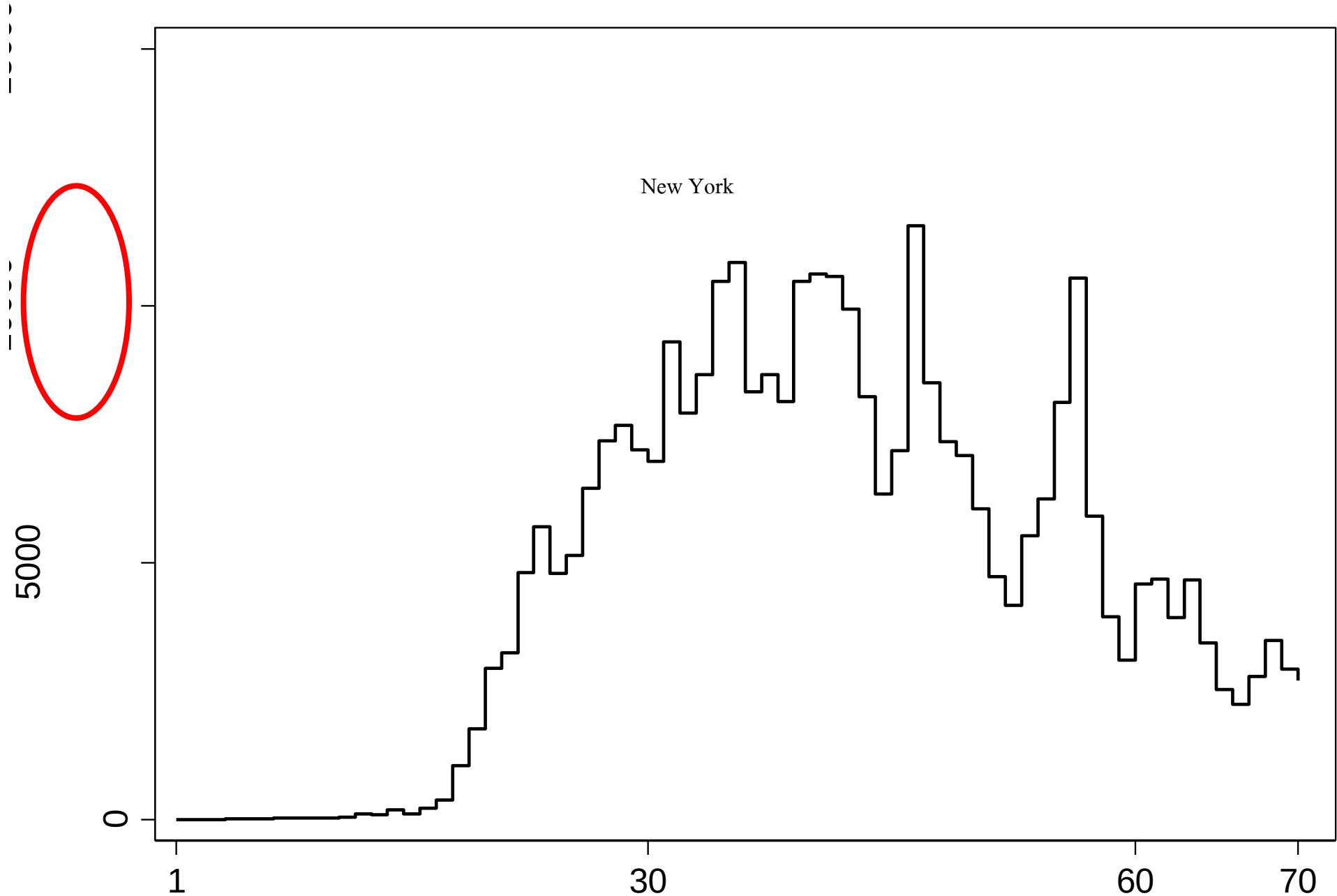


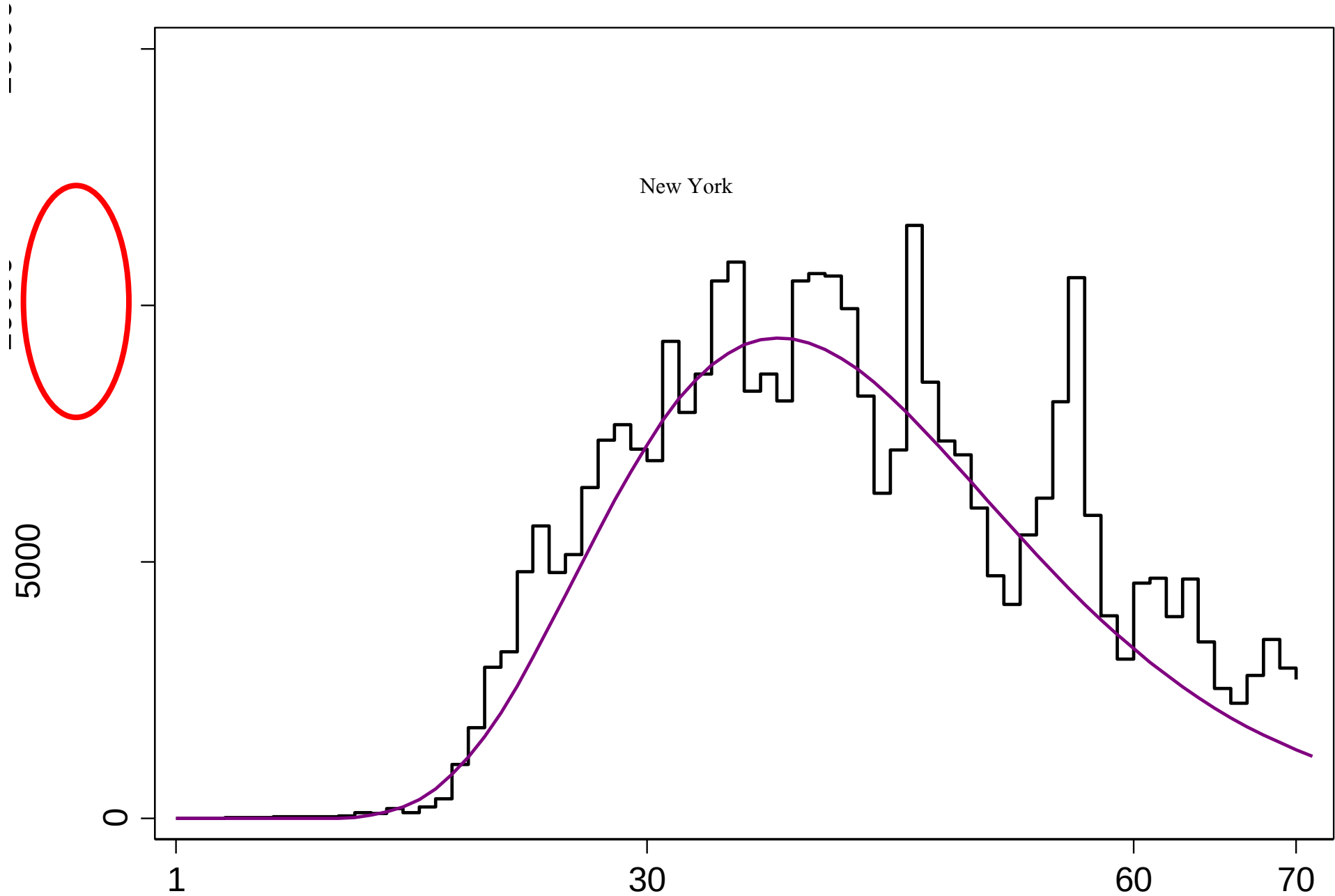


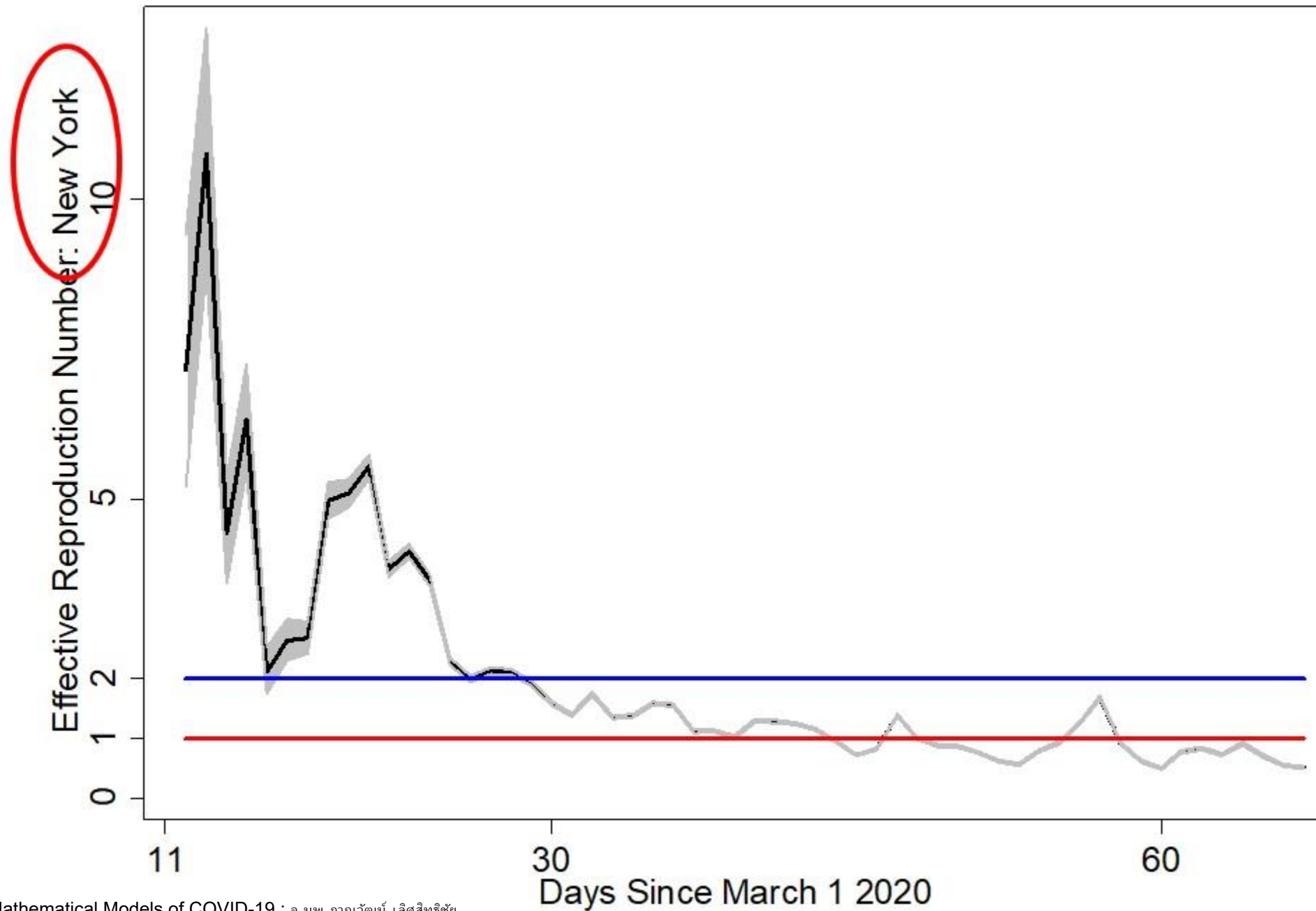












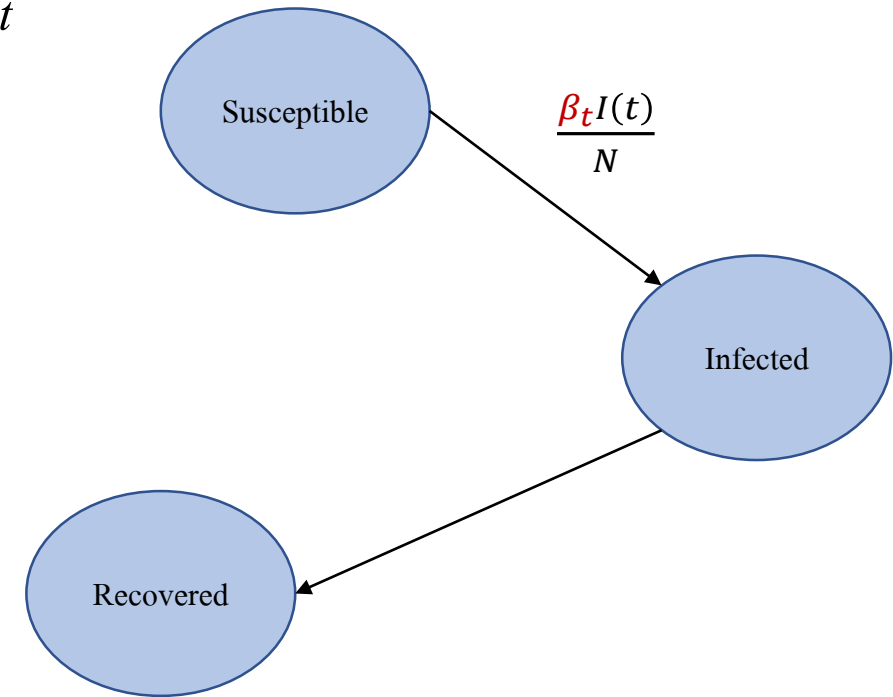
มาตรการบรรเทา และผ่อนปรนต่างๆ ในแง่ Deterministic SIR

มาตรการบรรเทา & ผ่อนปรนต่างๆ (ติดเชื้อมาก/ง่ายขึ้น) ณ เวลา t

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

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

และ การลดค่า r_t คือบรรเทา เพิ่มค่า r_t คือผ่อนปรน



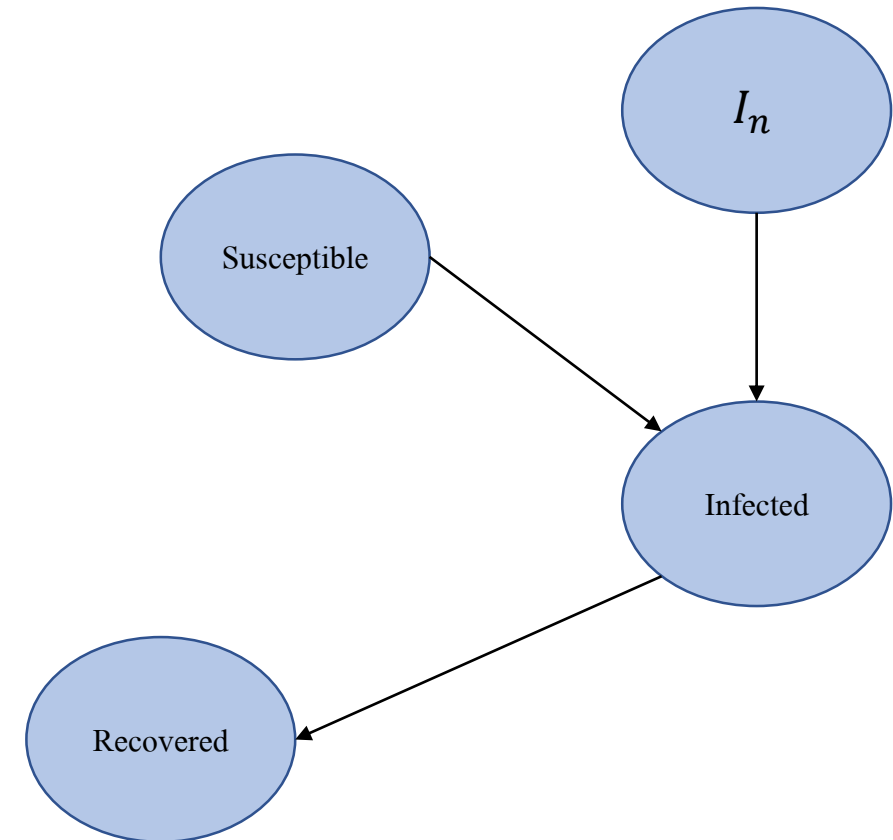
รับผู้ติดเชื้อใหม่ ณ เวลา t

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

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

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

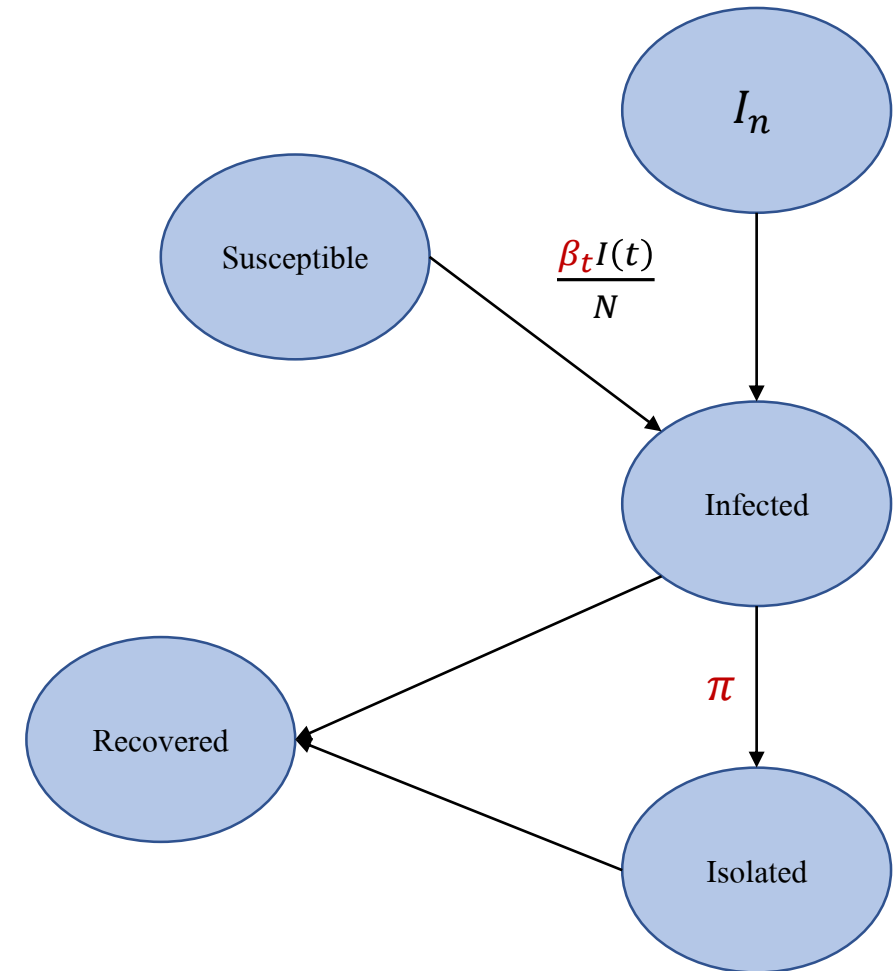
รับผู้ติดเชื้อจำนวน I_n ณ เวลา t



สืบค้นและกักกัน (Detection & Isolation) ณ เวลา t

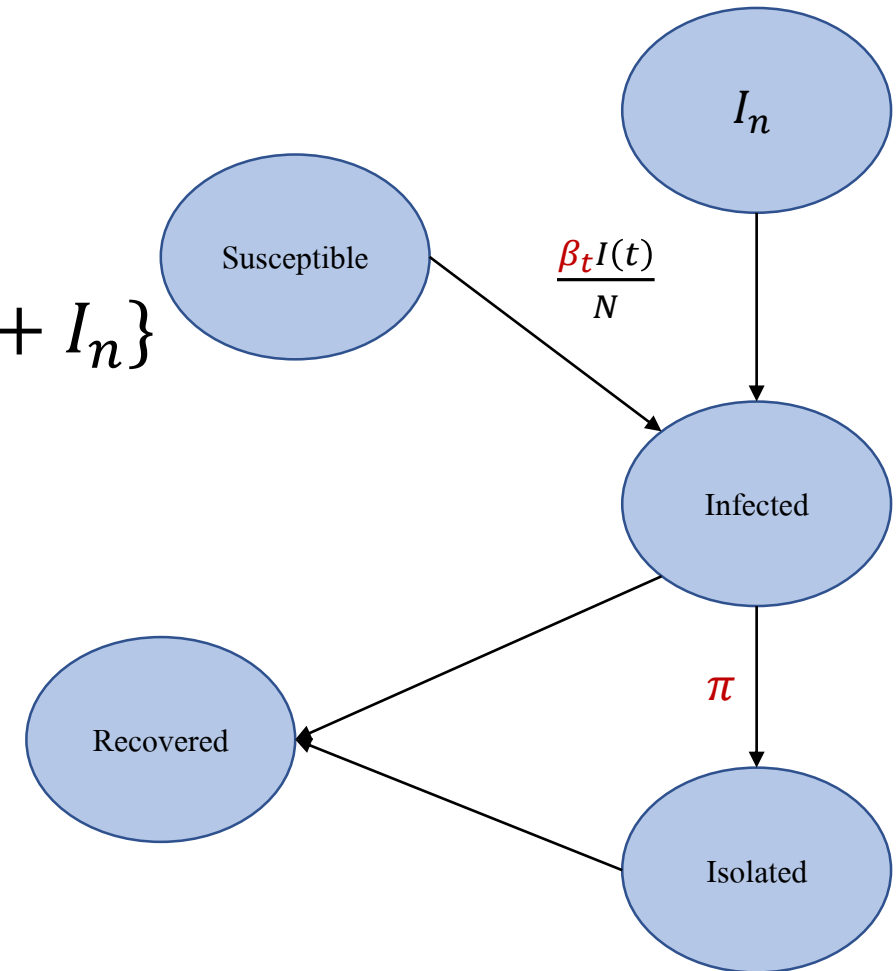
$$\begin{aligned}
 (1) \quad & \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} \\
 (2) \quad & \frac{dI(t)}{dt} = \frac{(1-\pi)\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) \\
 (3) \quad & \frac{dI_{is}(t)}{dt} = \frac{\pi\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I_{is}(t) \\
 (4) \quad & \frac{dR(t)}{dt} = \gamma(I(t) + I_{is}(t))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

สร้างสถานะ (หรือ Compartment) “Isolated” ขึ้นใหม่: I_{is}



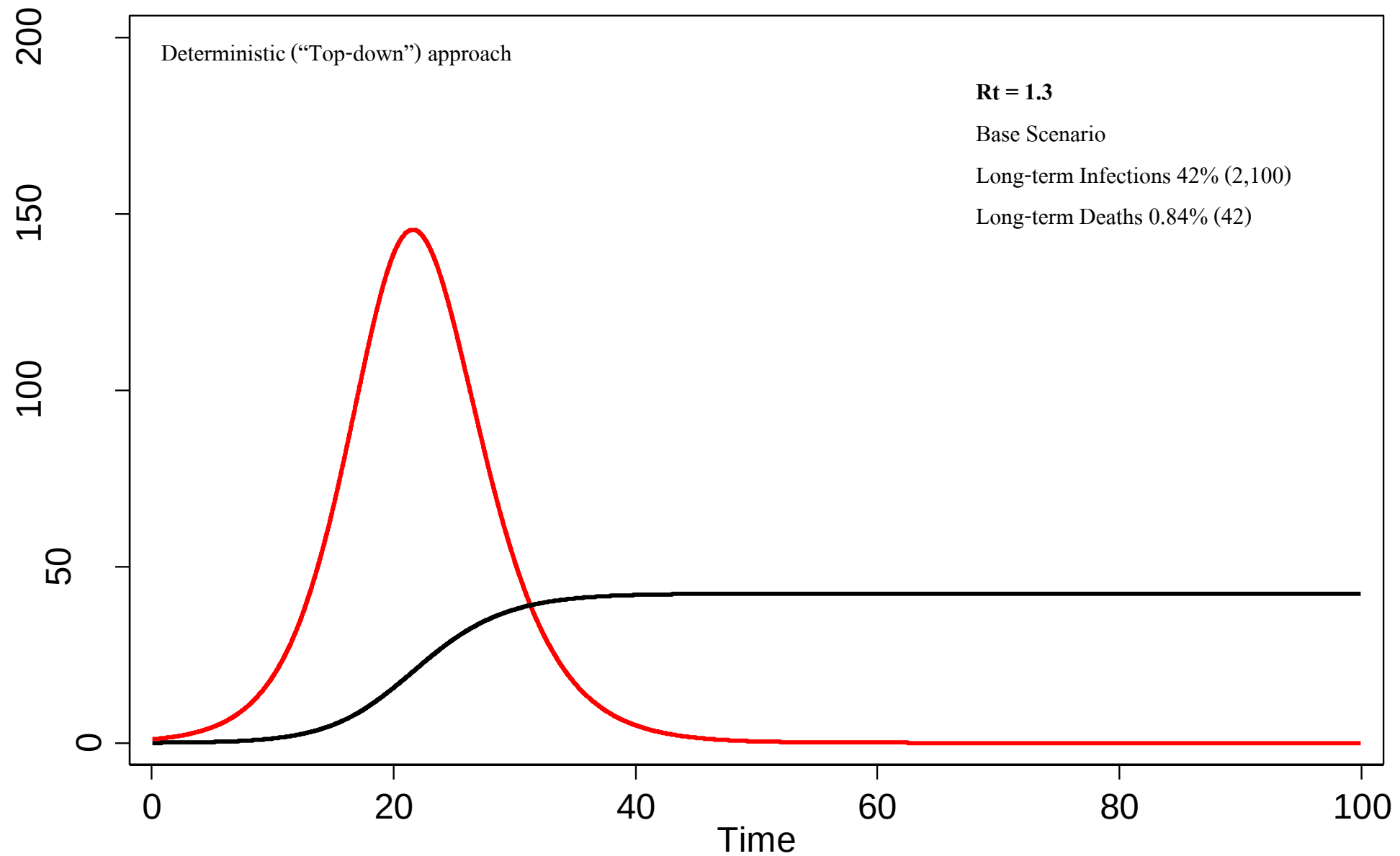
ทำทุกอย่าง ณ เวลา t

$$\begin{aligned}
 (1) \quad \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} \\
 (2) \quad \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{(1-\pi) \beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} - \gamma \{I(t) + I_n\} \\
 (3) \quad \frac{dI_{is}(t)}{dt} &= \frac{\pi \beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} - \gamma I_{is}(t) \\
 (4) \quad \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma (I(t) + I_n + I_{is}(t))
 \end{aligned}$$

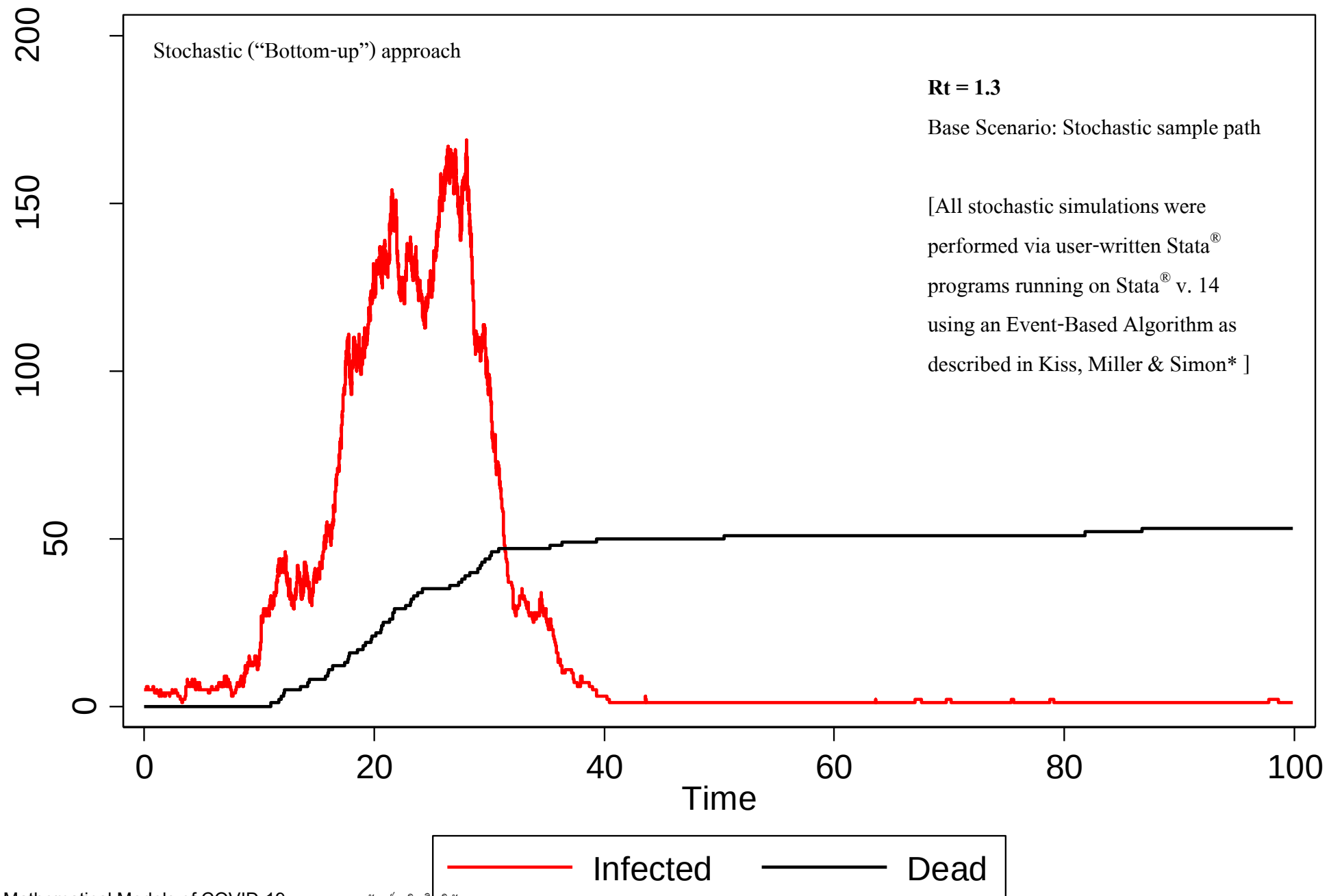


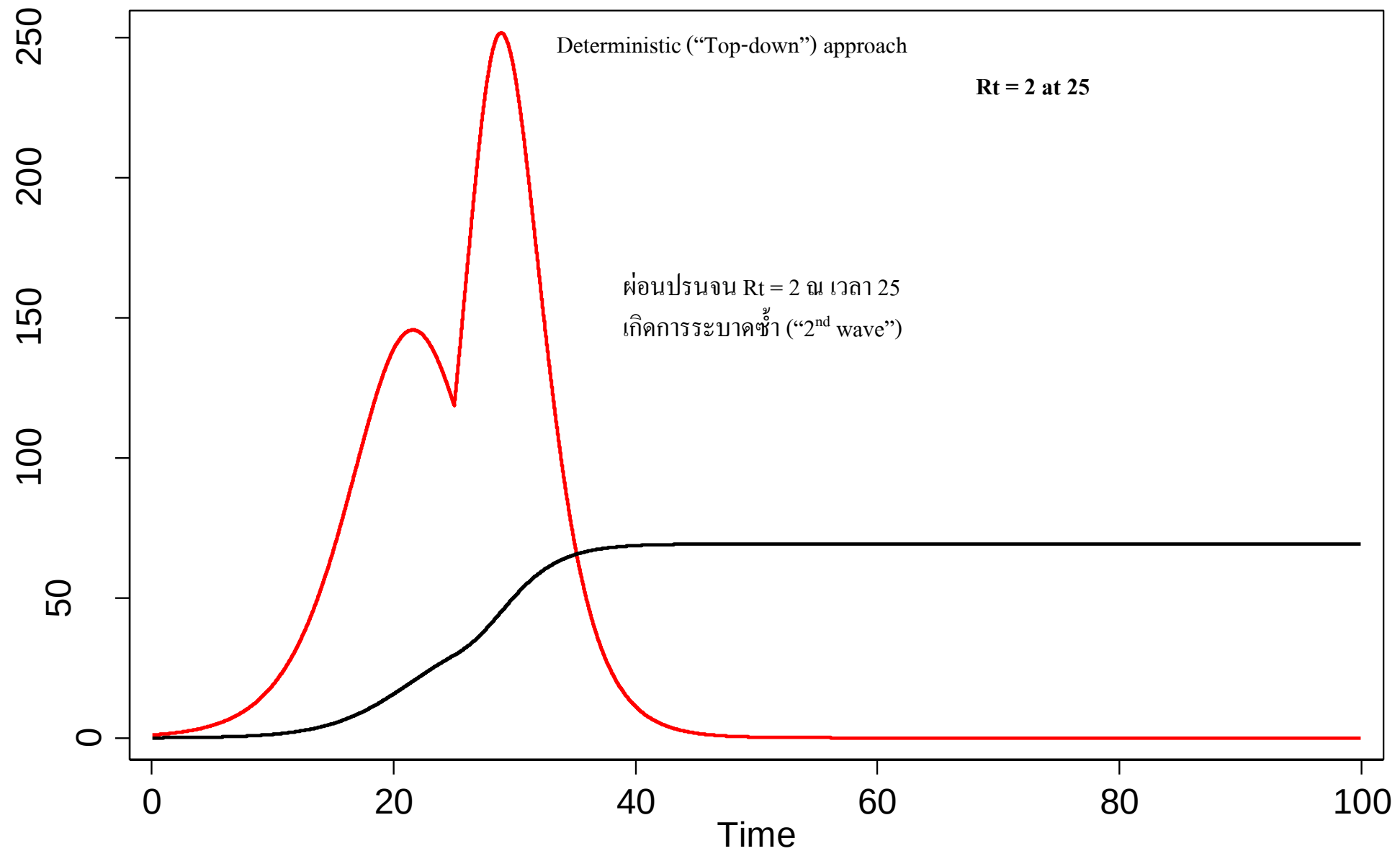
Base Scenario & Modeling Assumptions

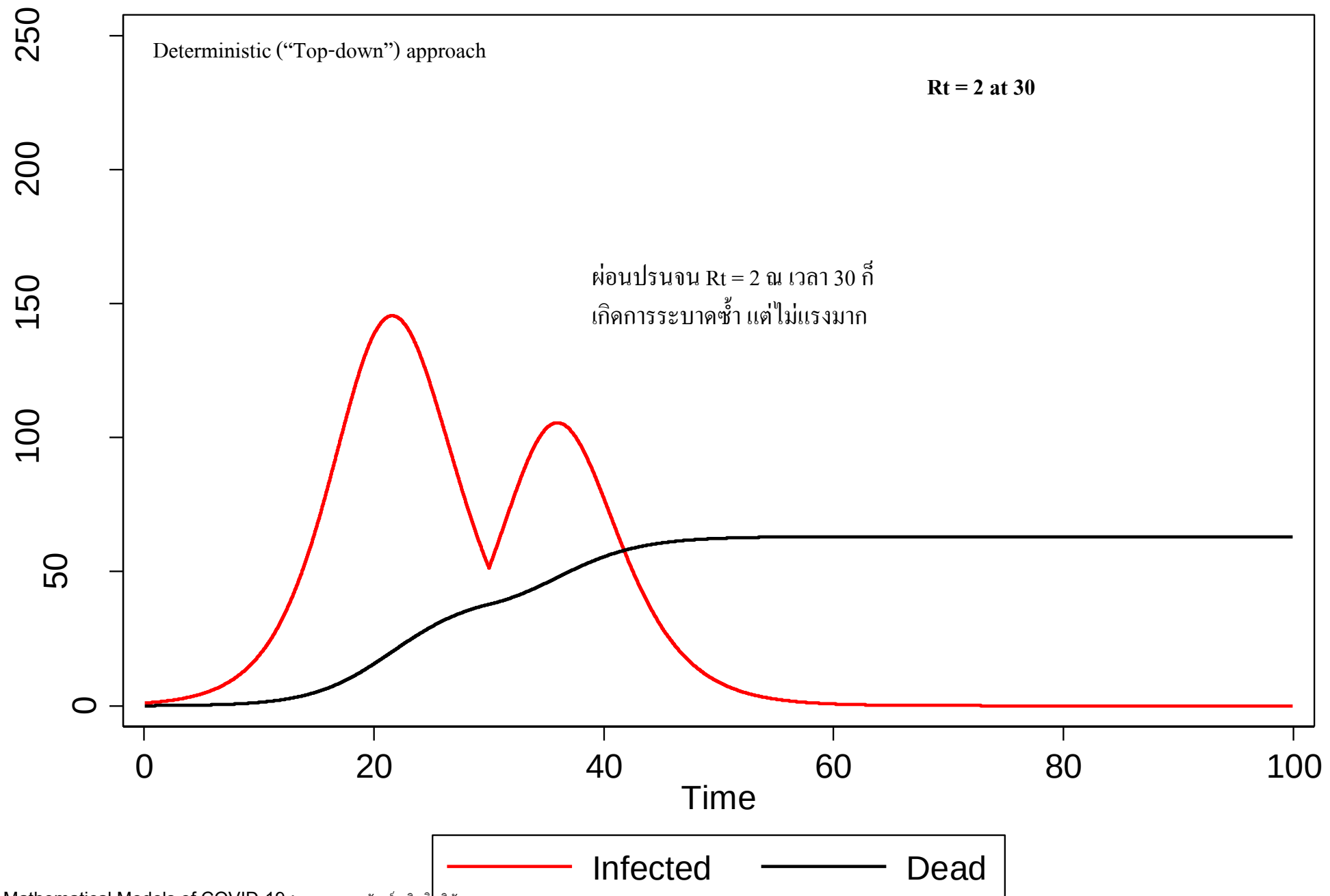
- **Base Scenario has a constant $R_t = 1.3$ with long-term 42% infections & 0.84% deaths (2% of Infected Pts) with an Effective Population Number of 5,000**
- *We vary: R_t values, **importing** new Infections I_n , **percentage** of Detection & Isolation, and **timing** of Interventions*
- We show both Deterministic & Stochastic versions of SIR
- All value of R_t is changed instantaneously; all new Infections are introduced all at once and instantaneously; all Detection & Isolation (D&I) are done at once (at a specified percentage) and isolation is complete

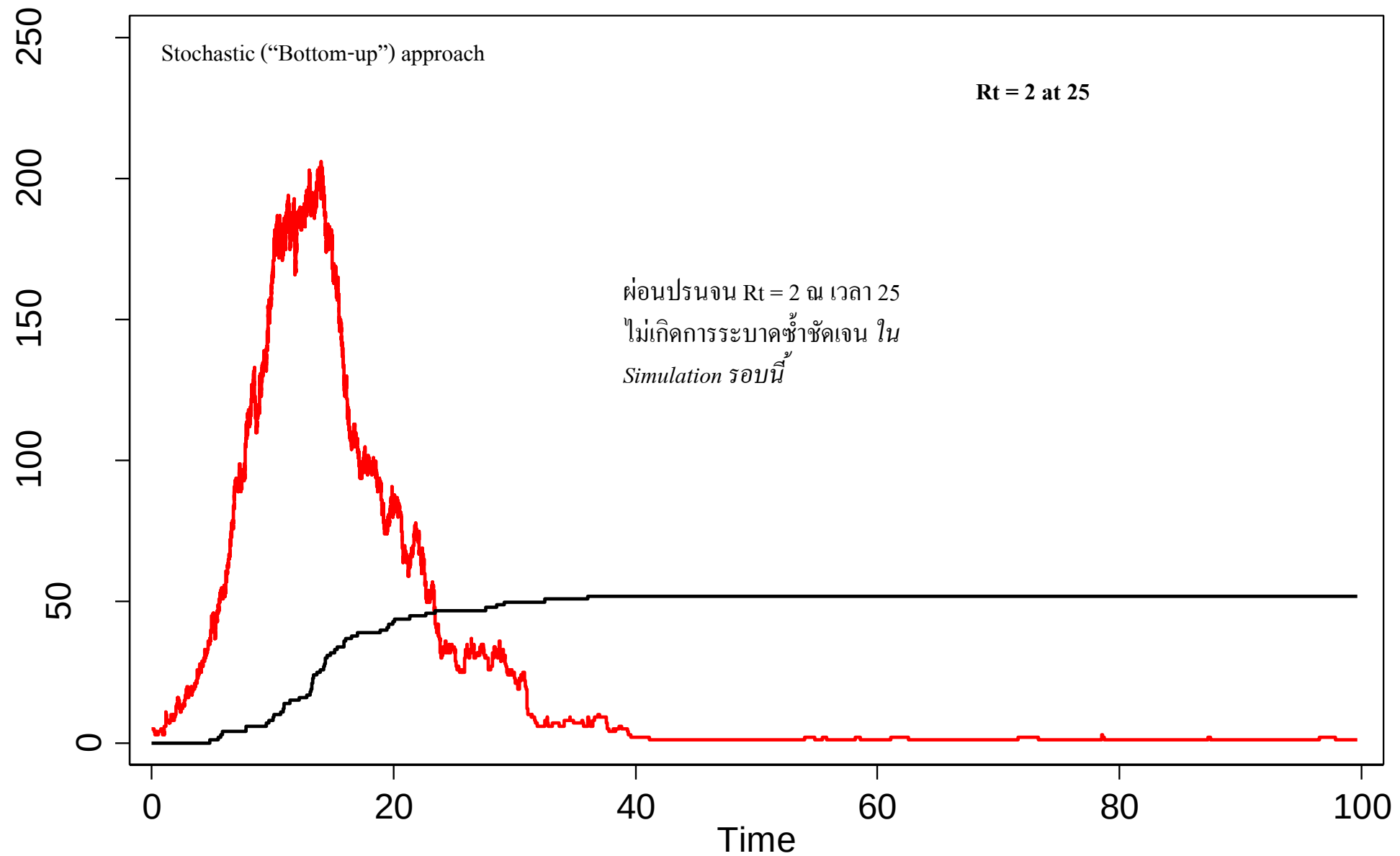


— Infected — Dead

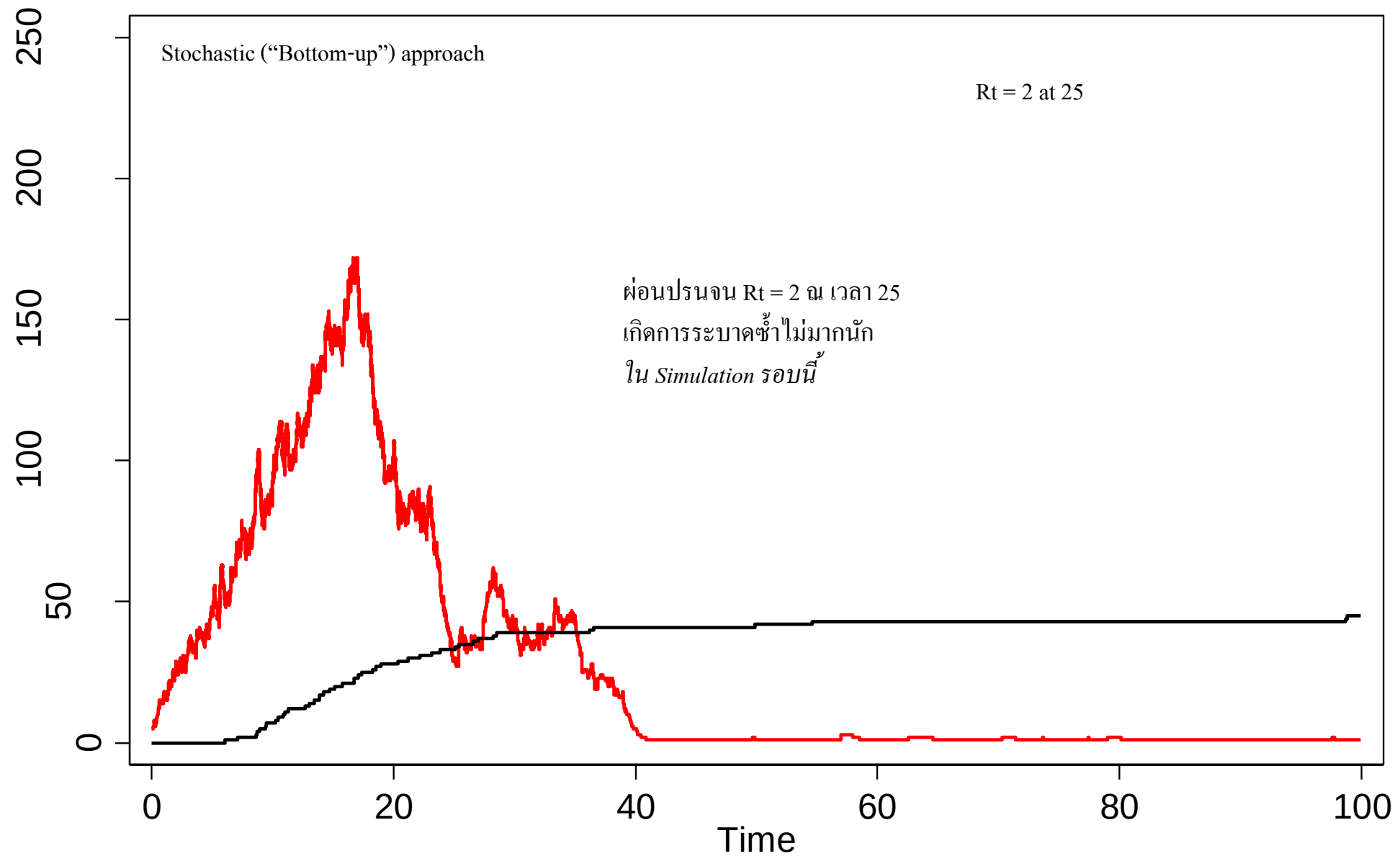




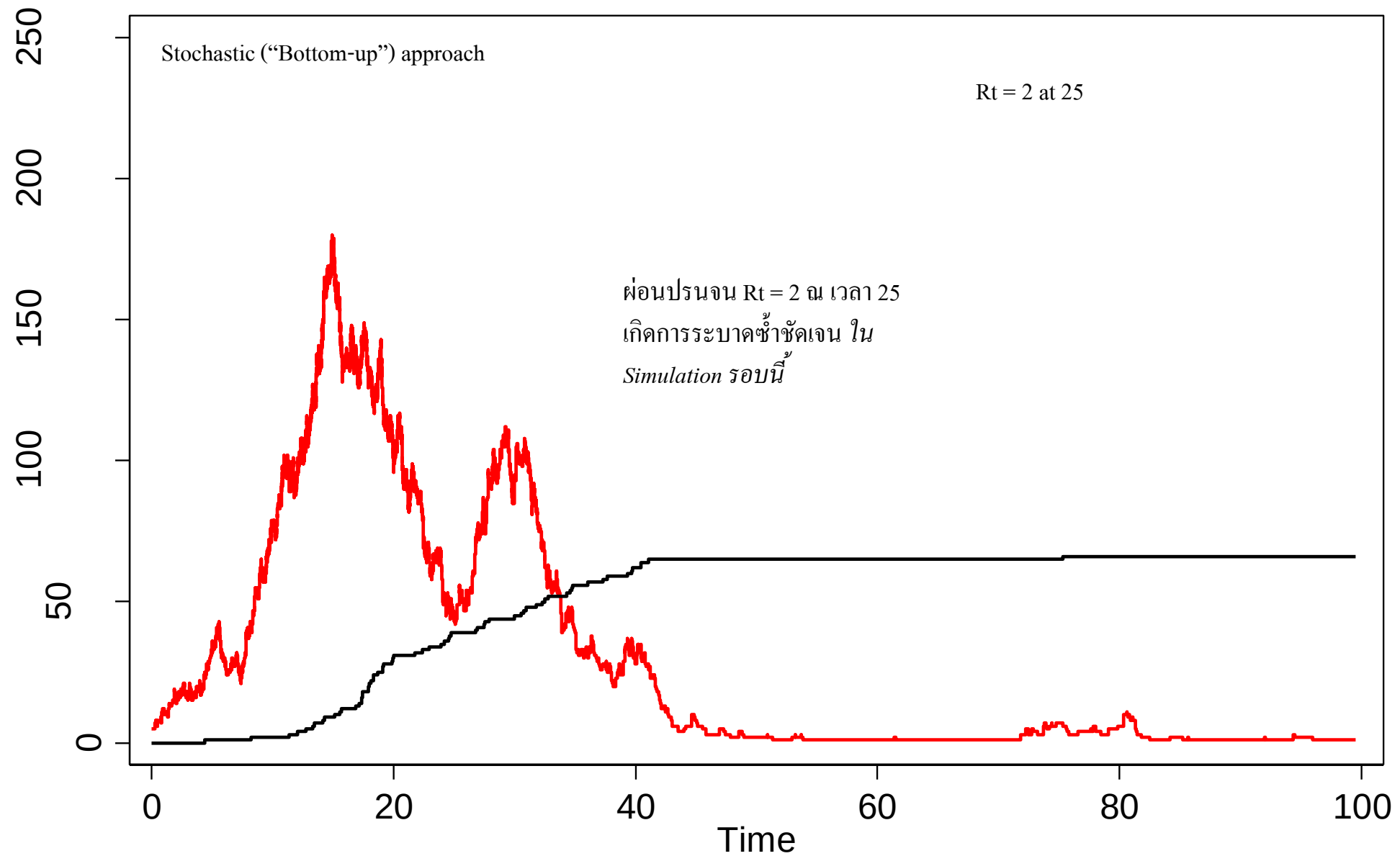




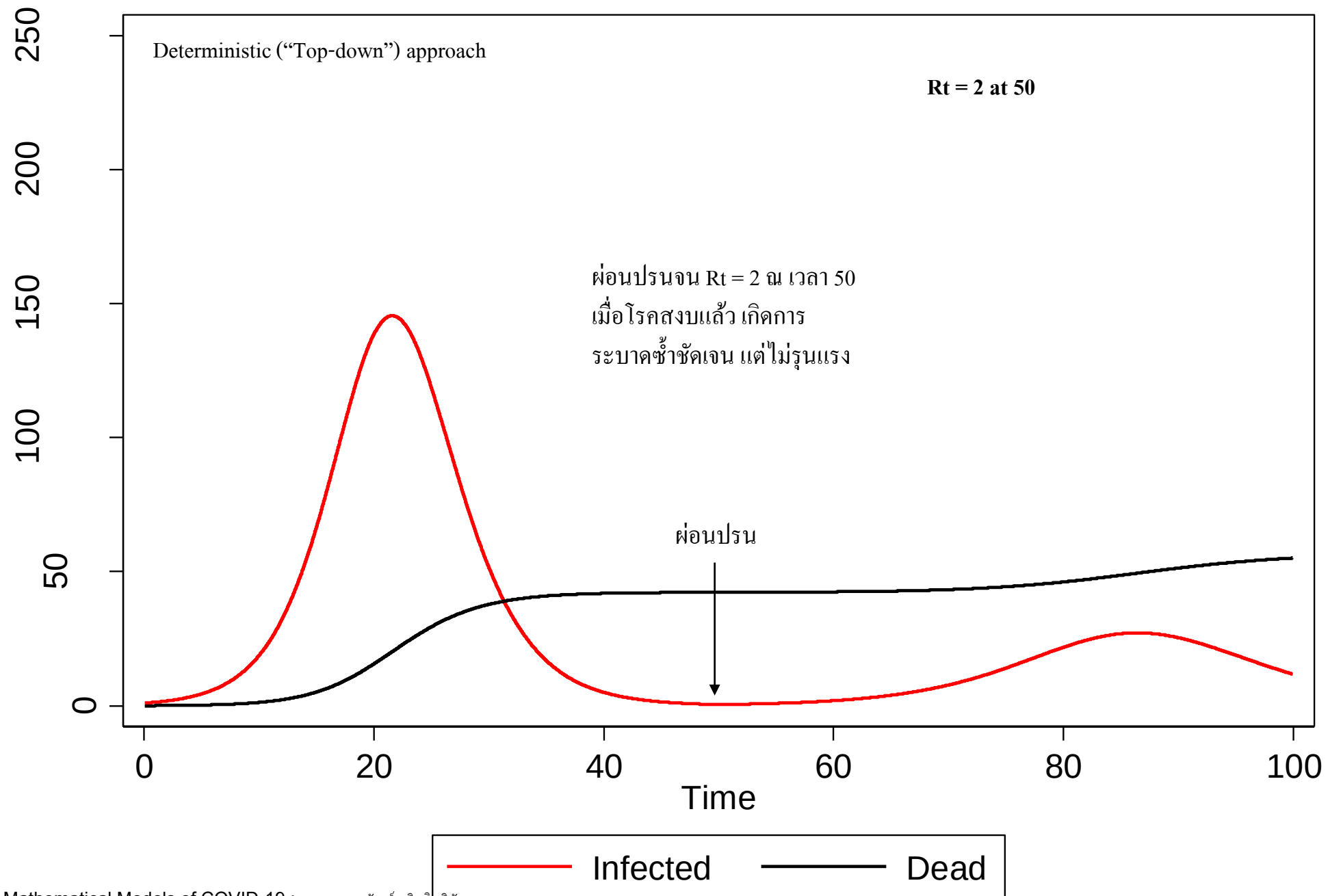
— Infected — Dead

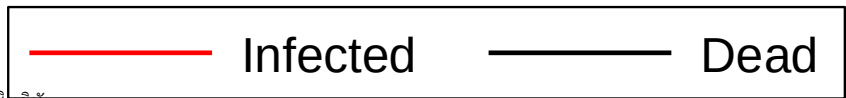
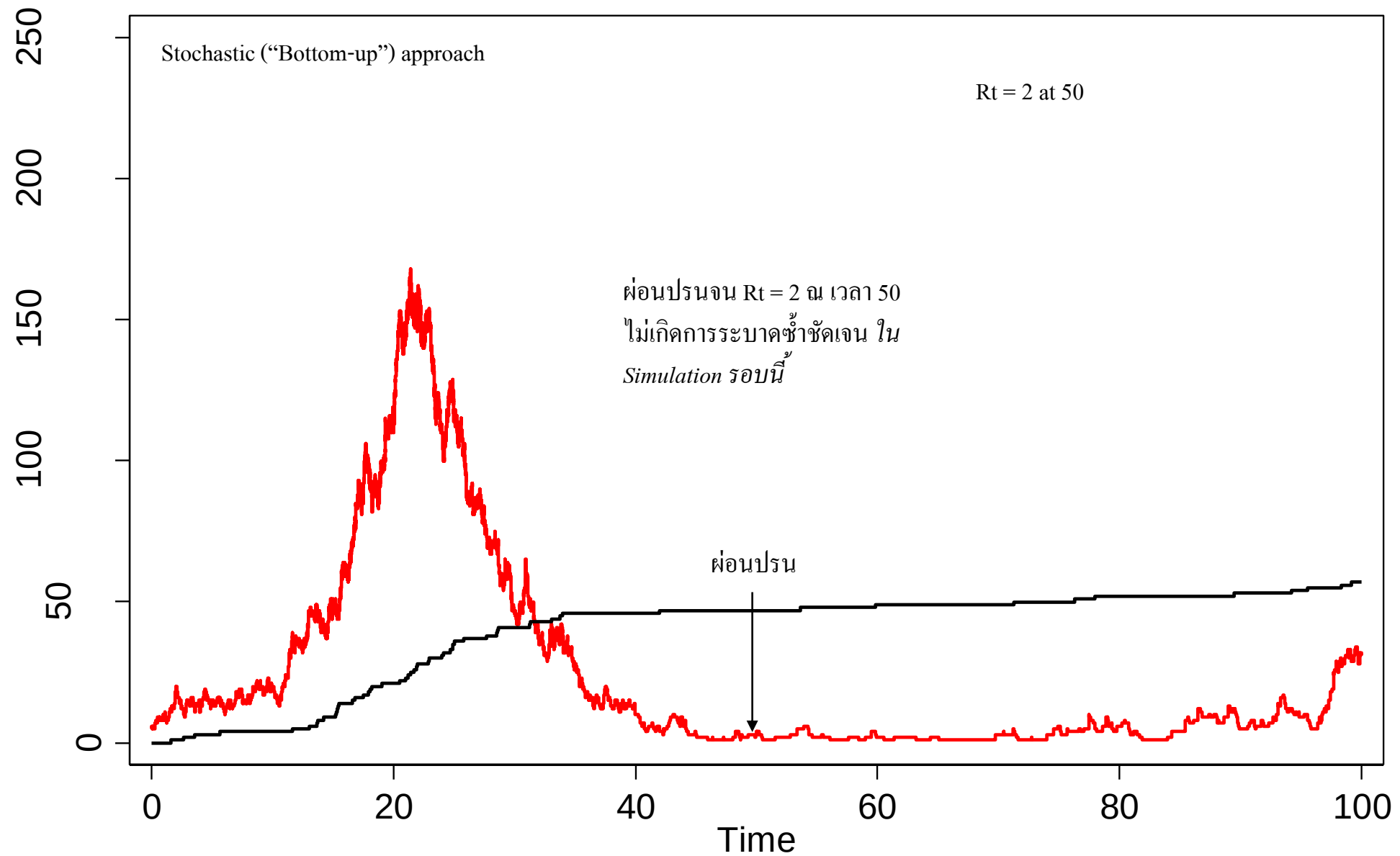


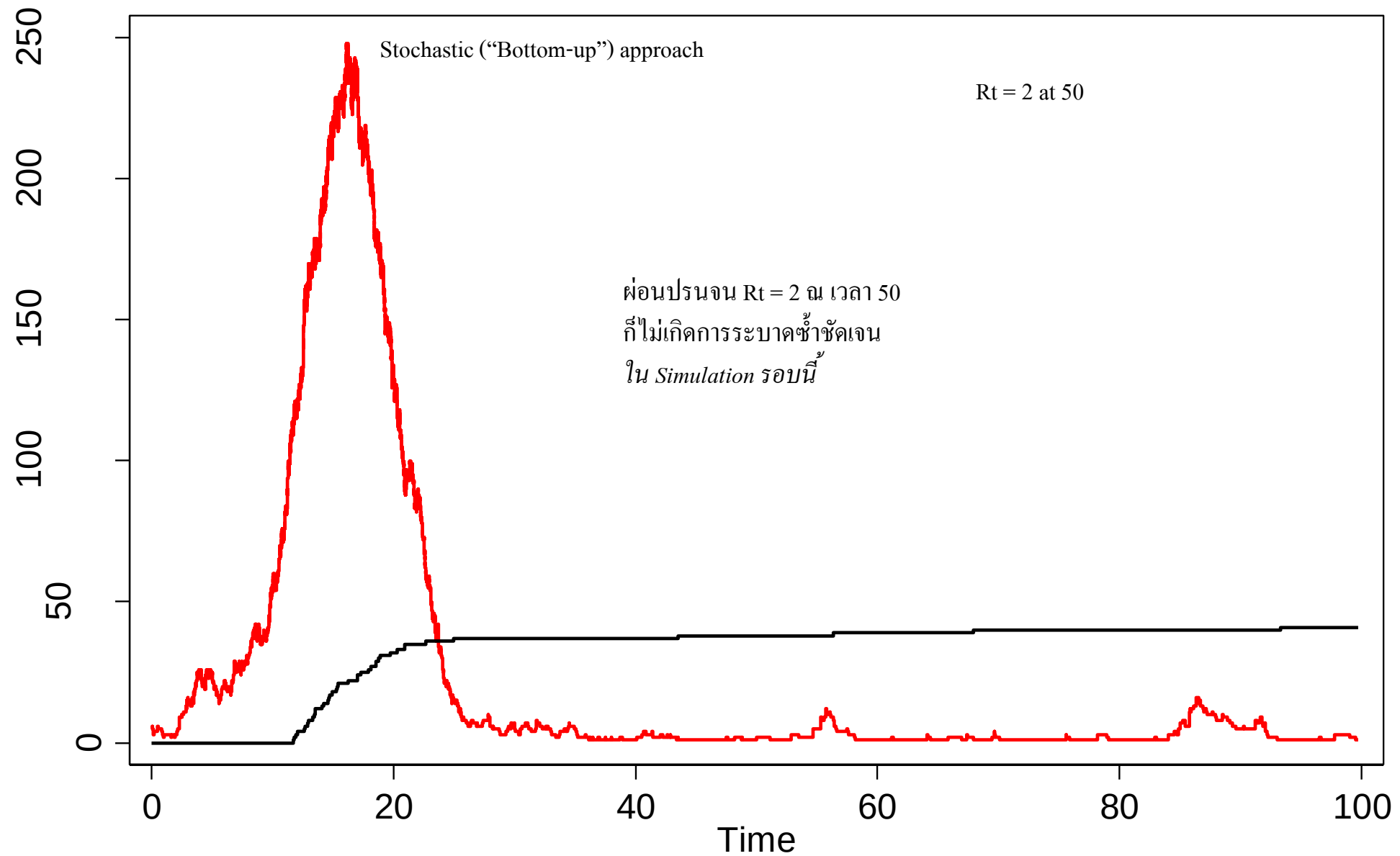
— Infected — Dead

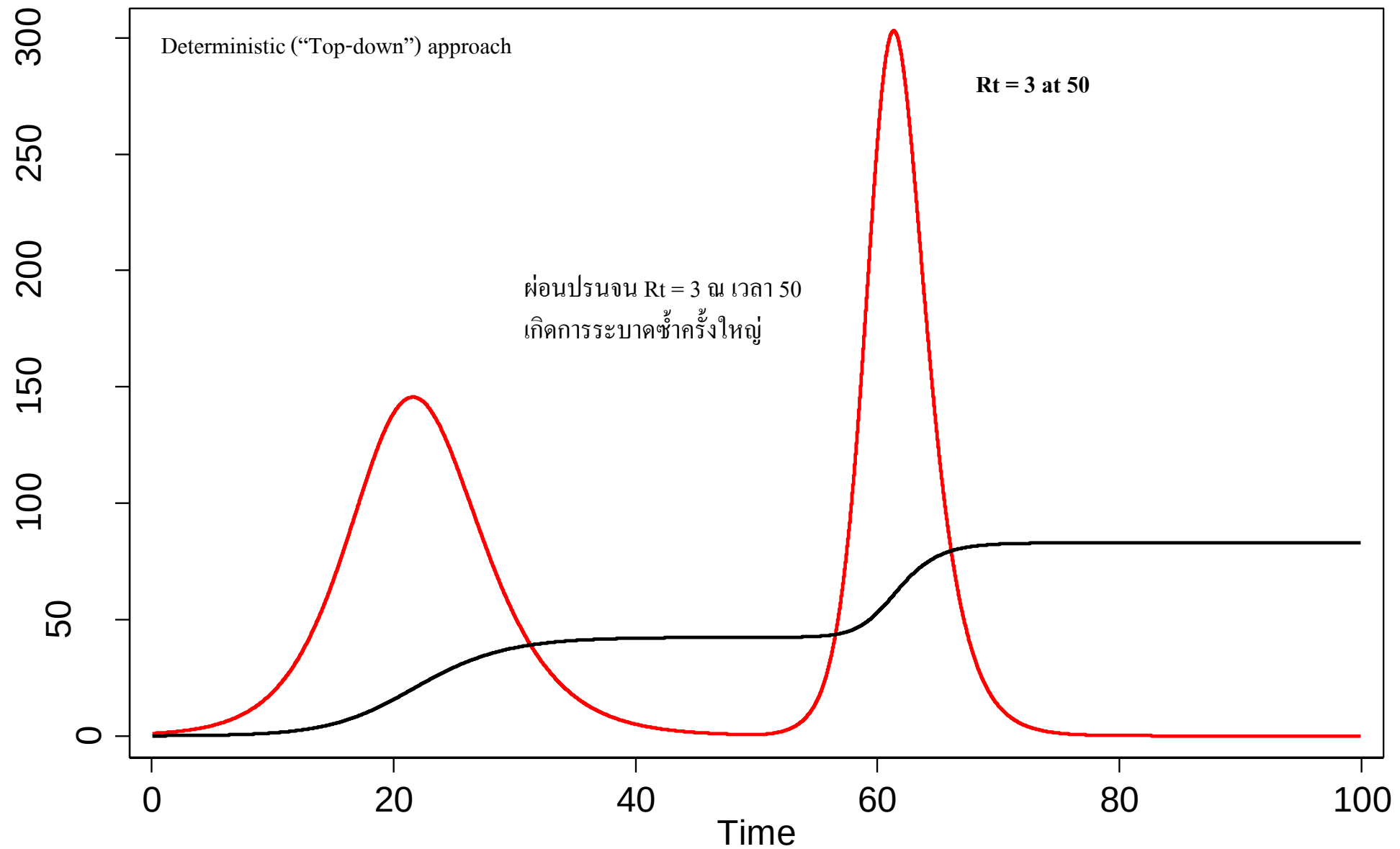


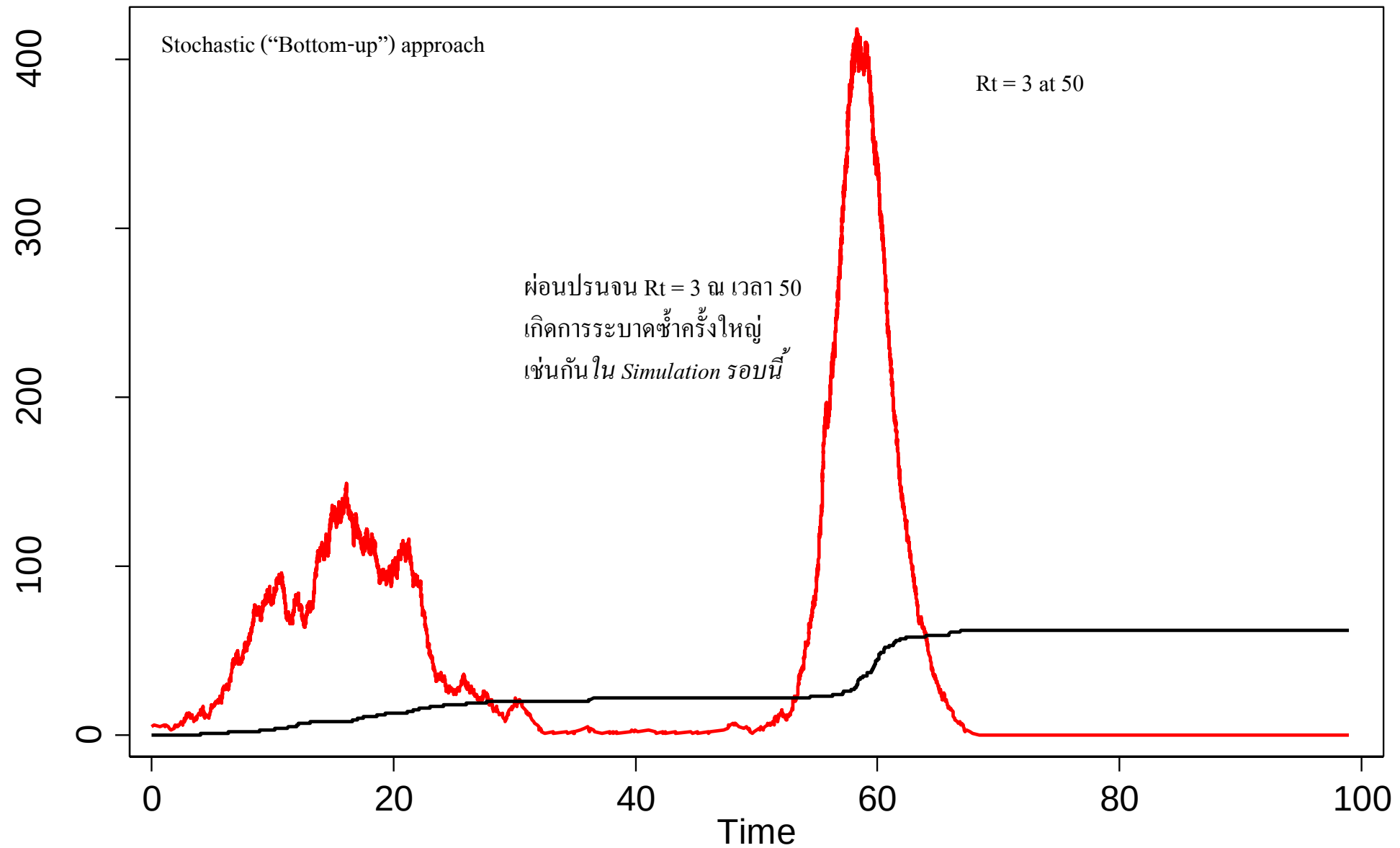
— Infected — Dead



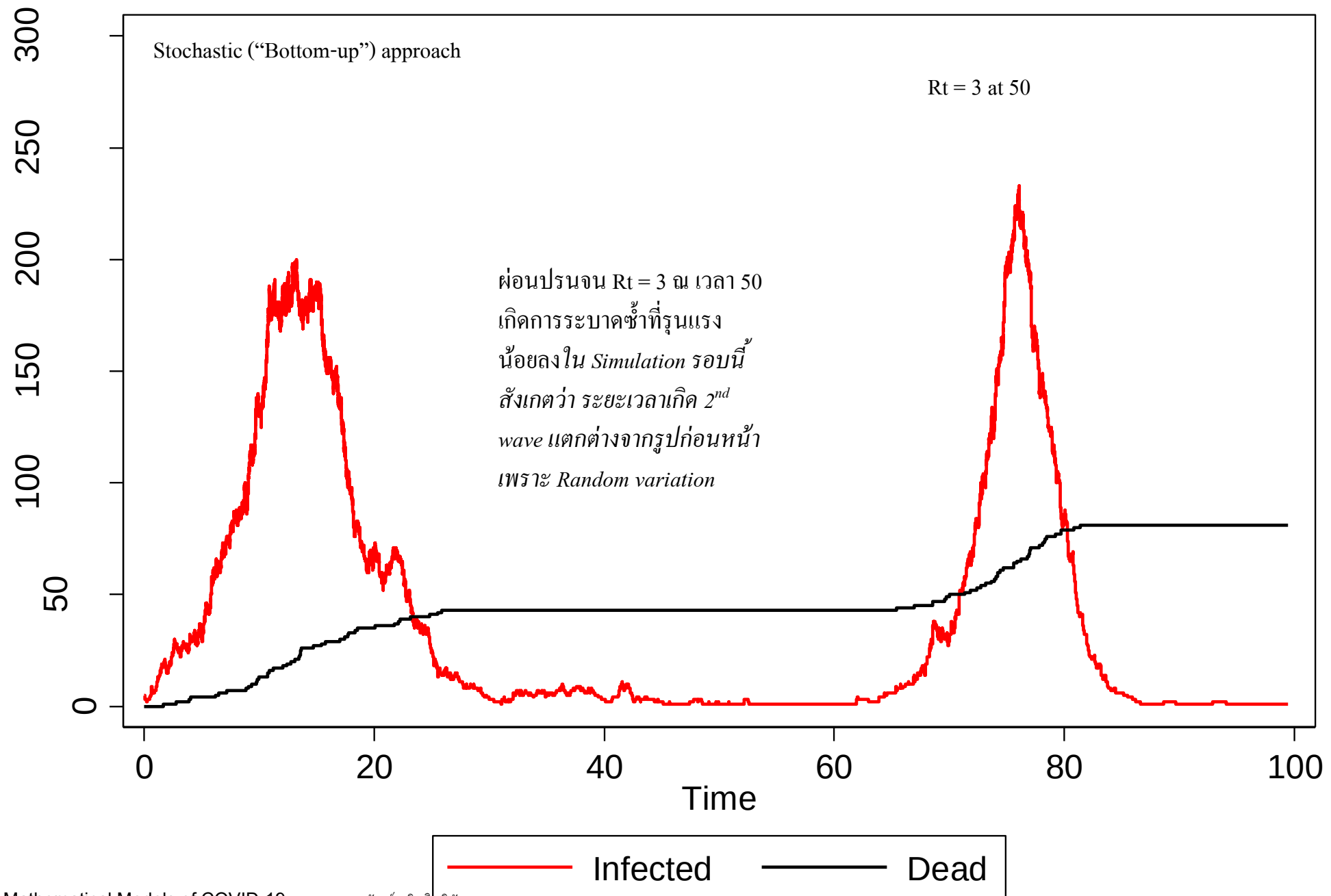


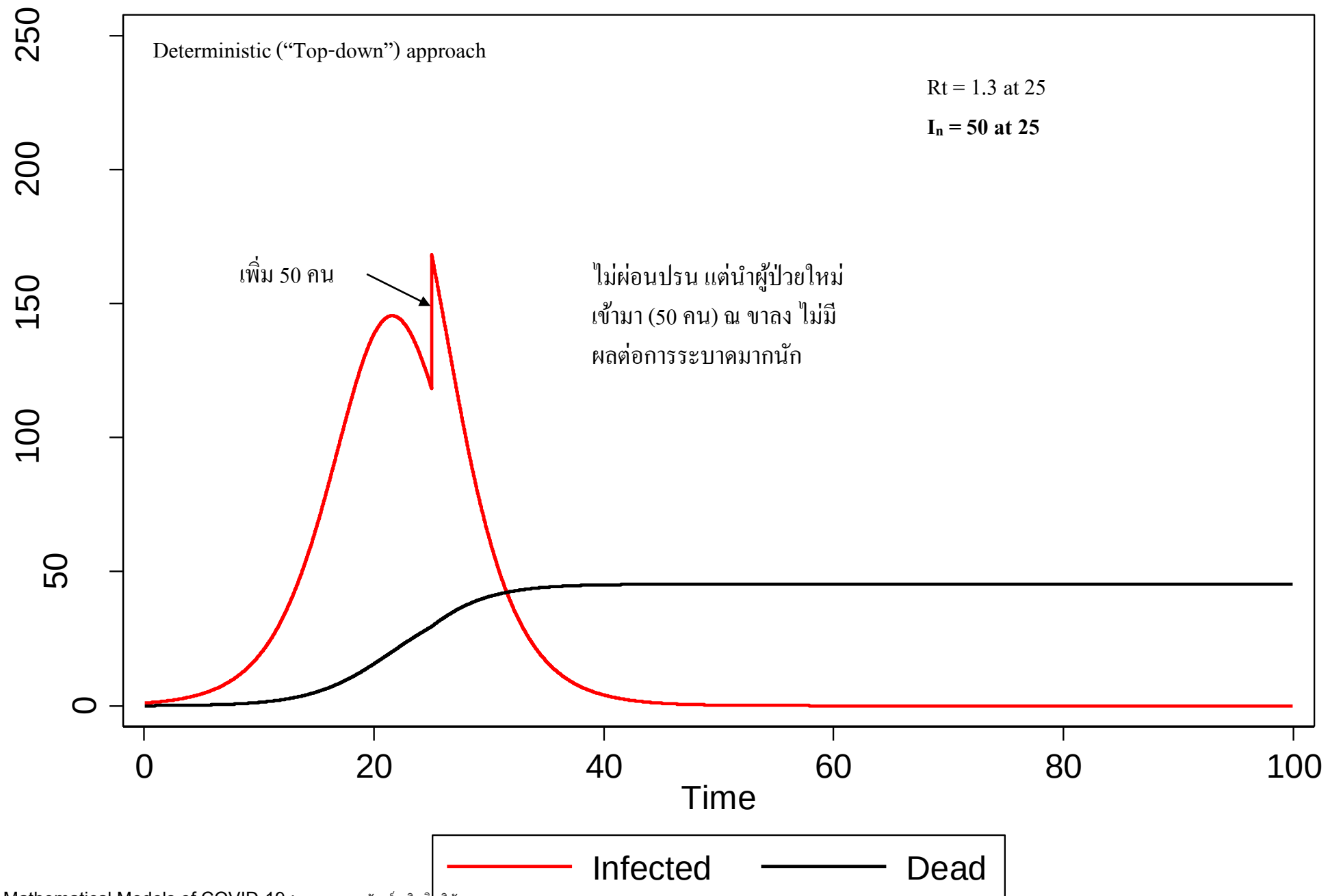


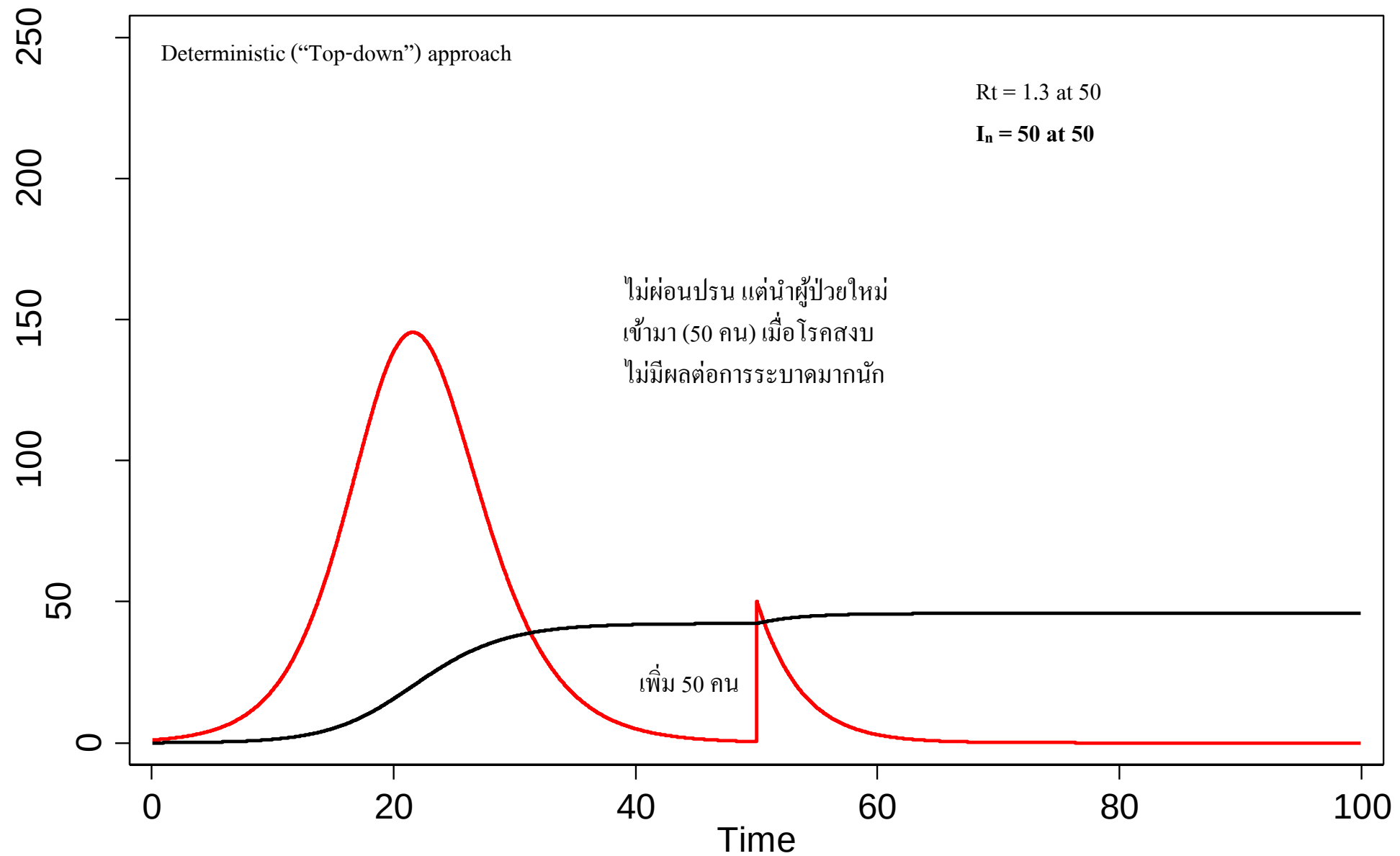




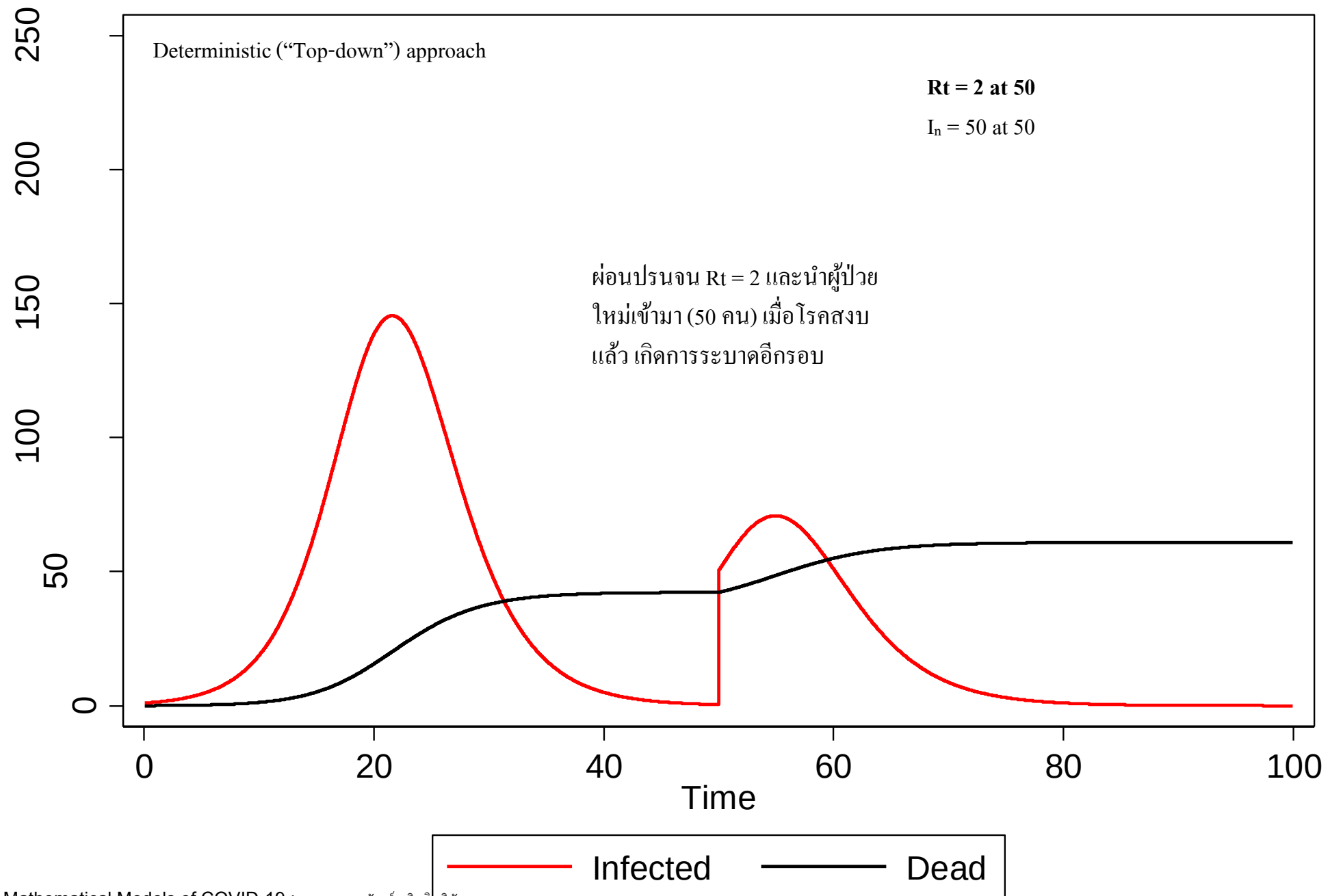
— Infected — Dead

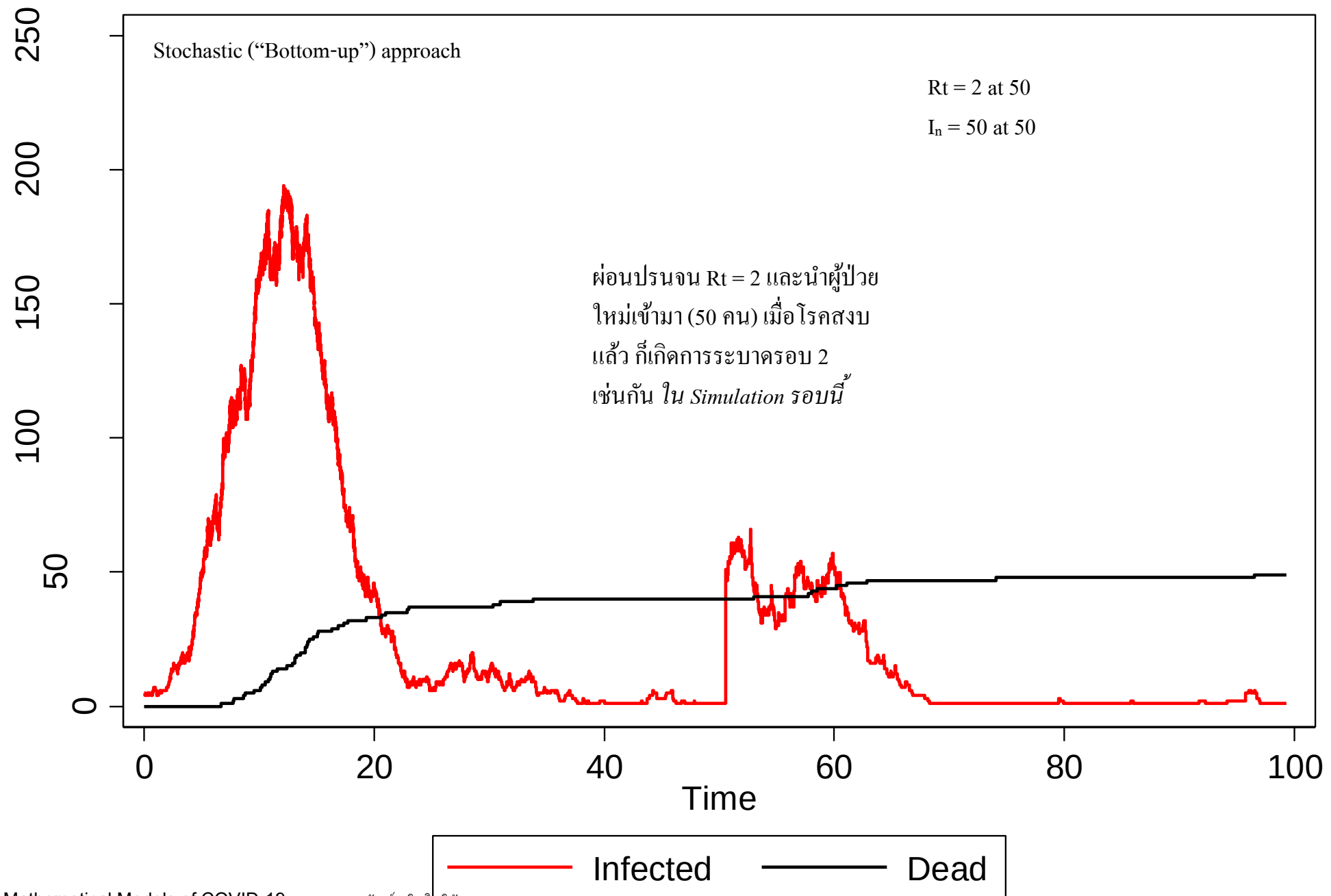


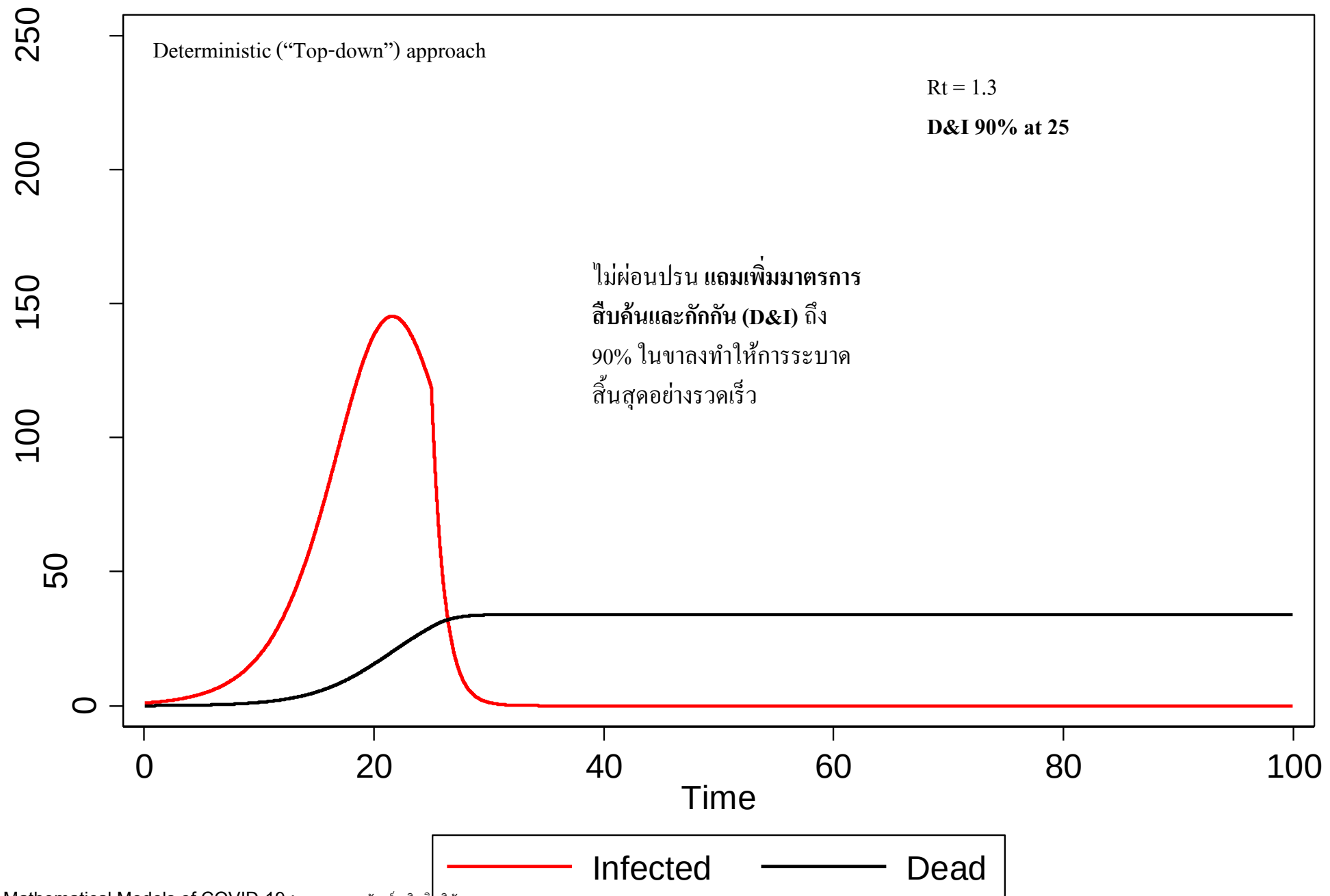


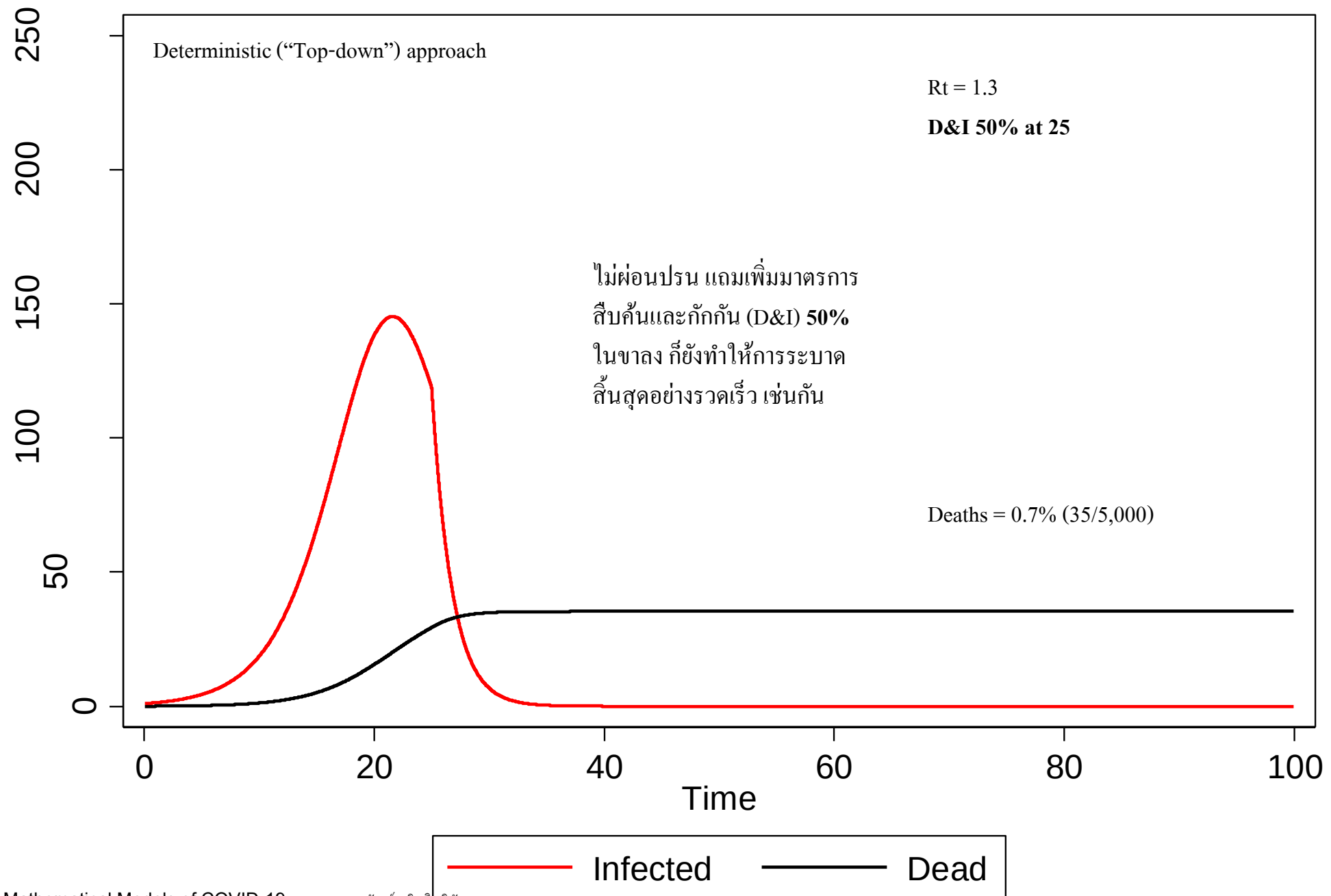


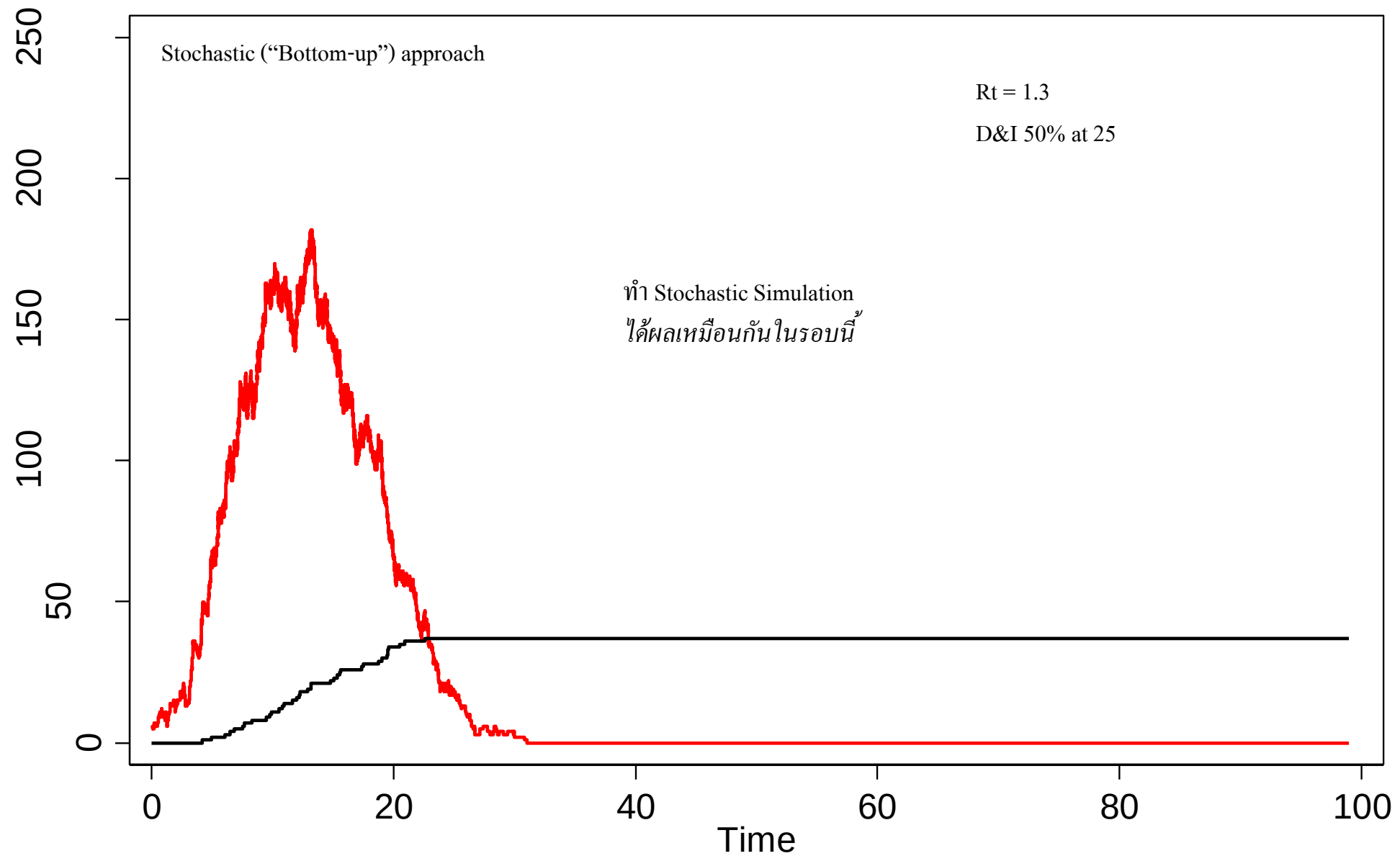
— Infected — Dead

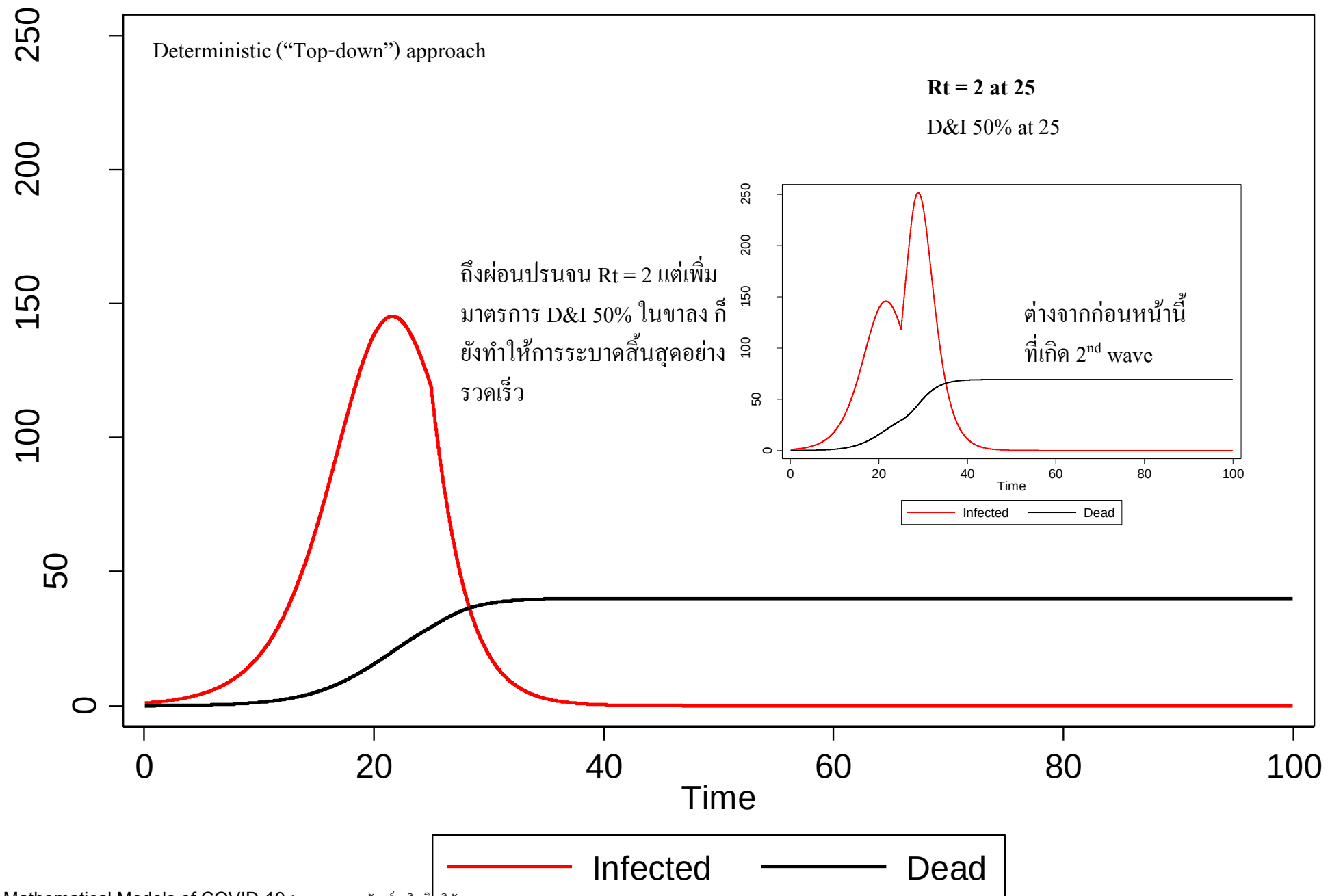


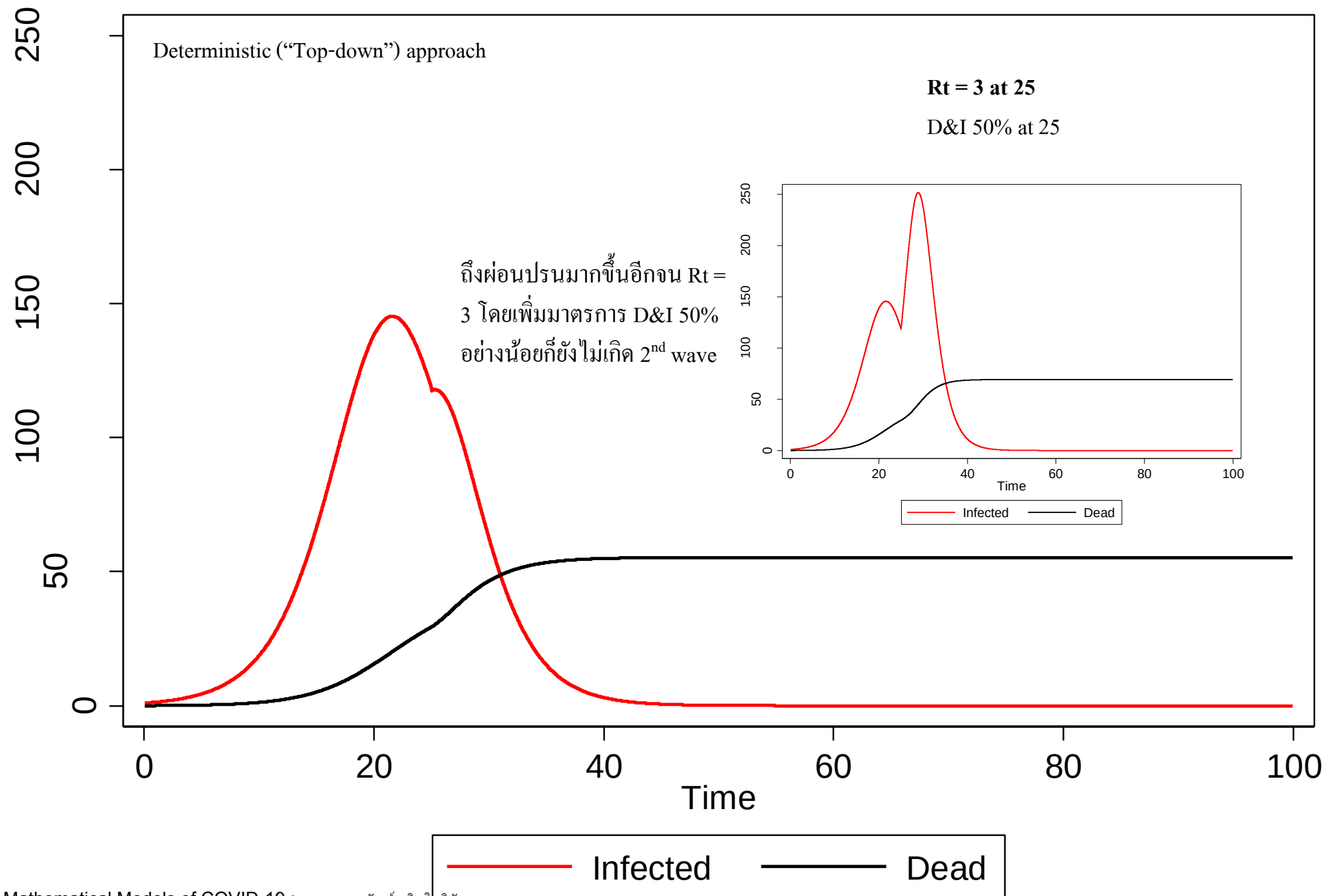


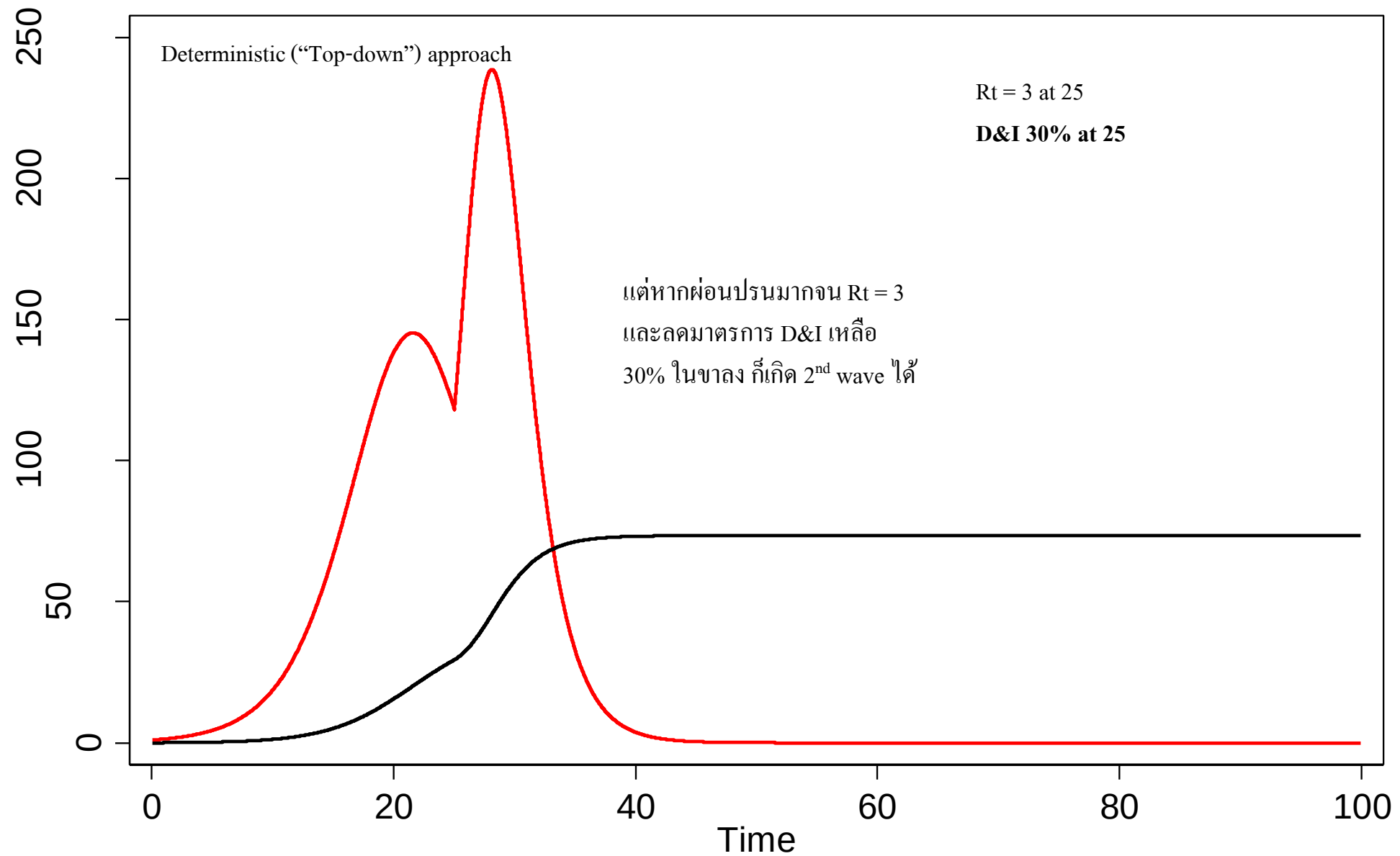


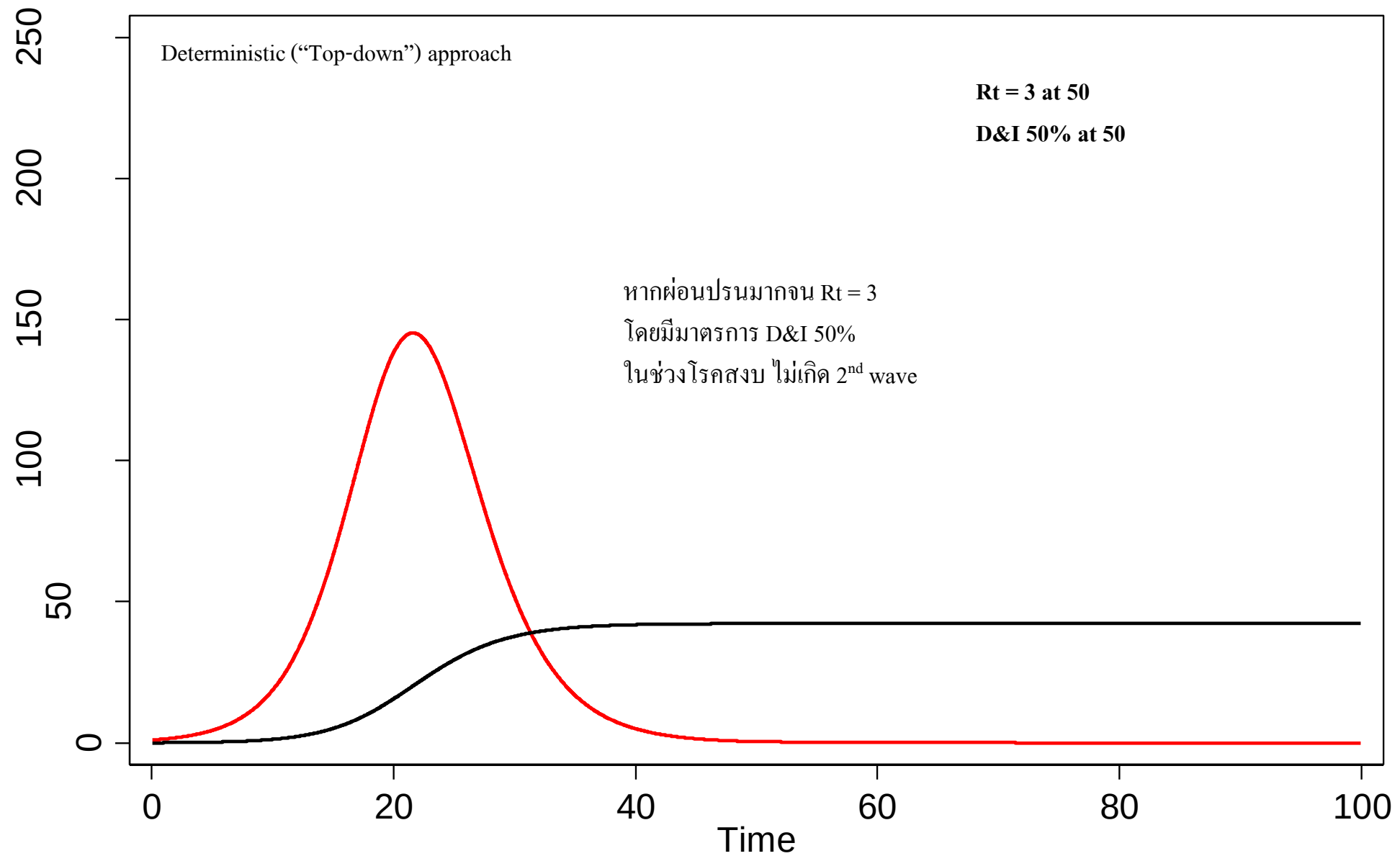




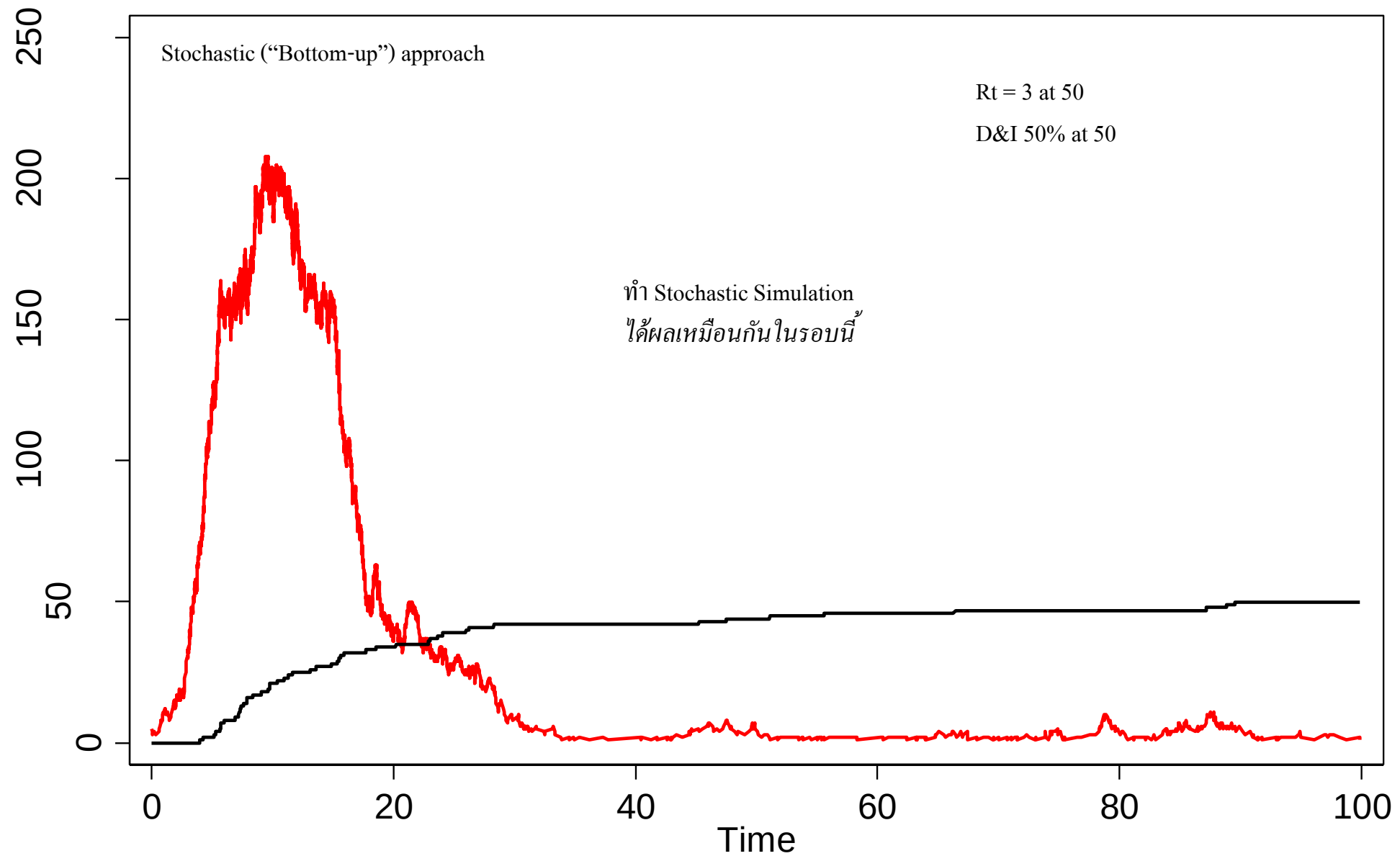




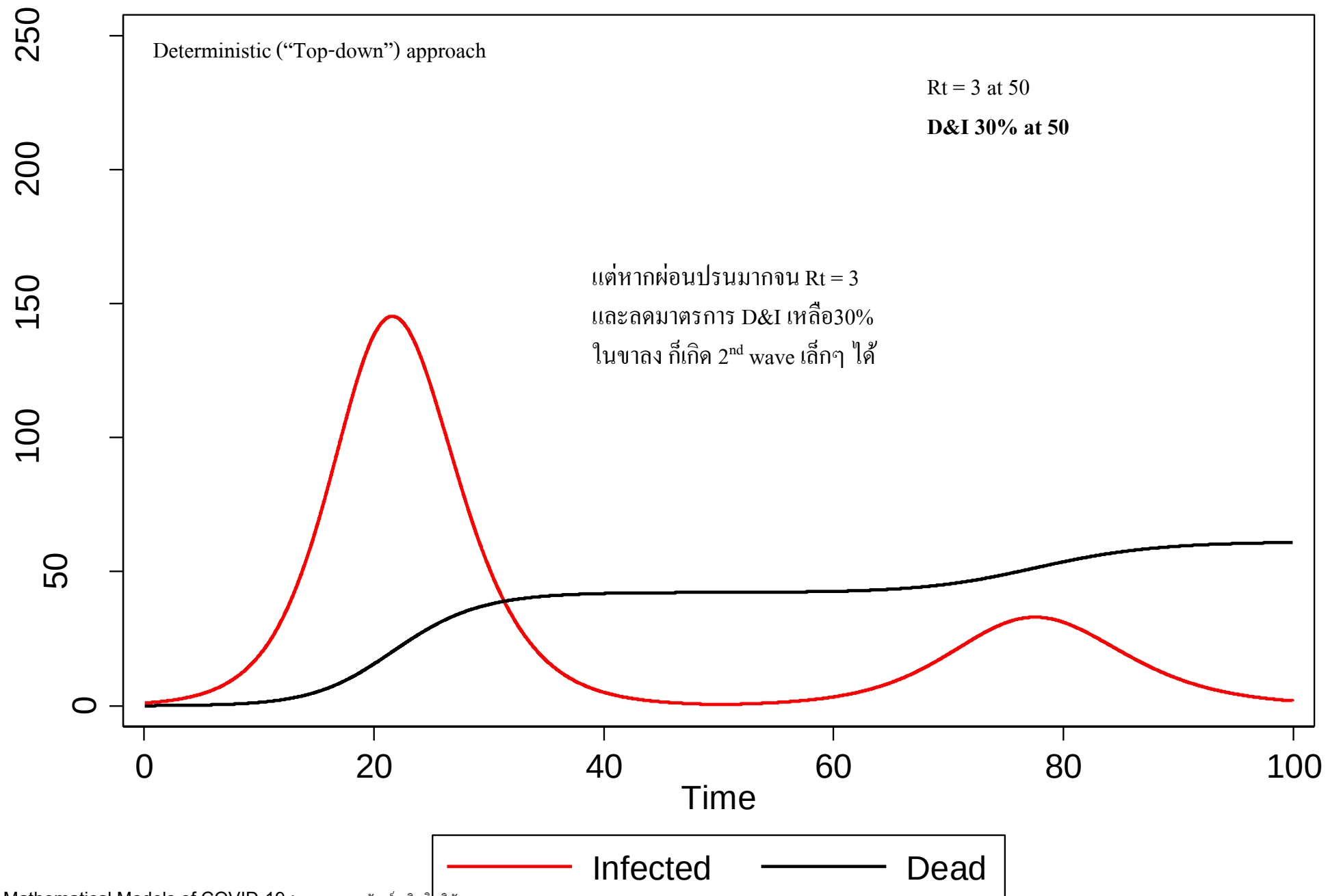


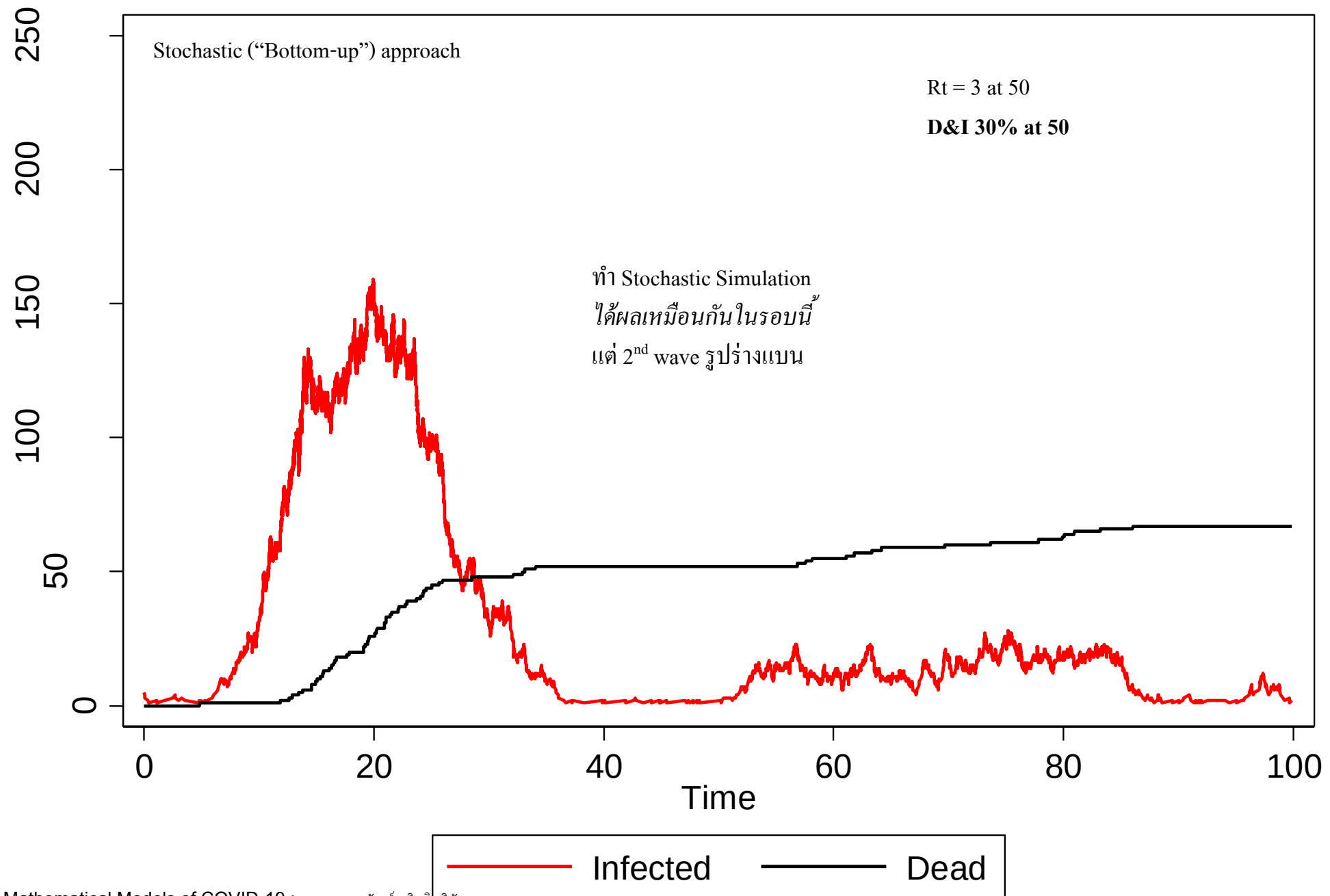


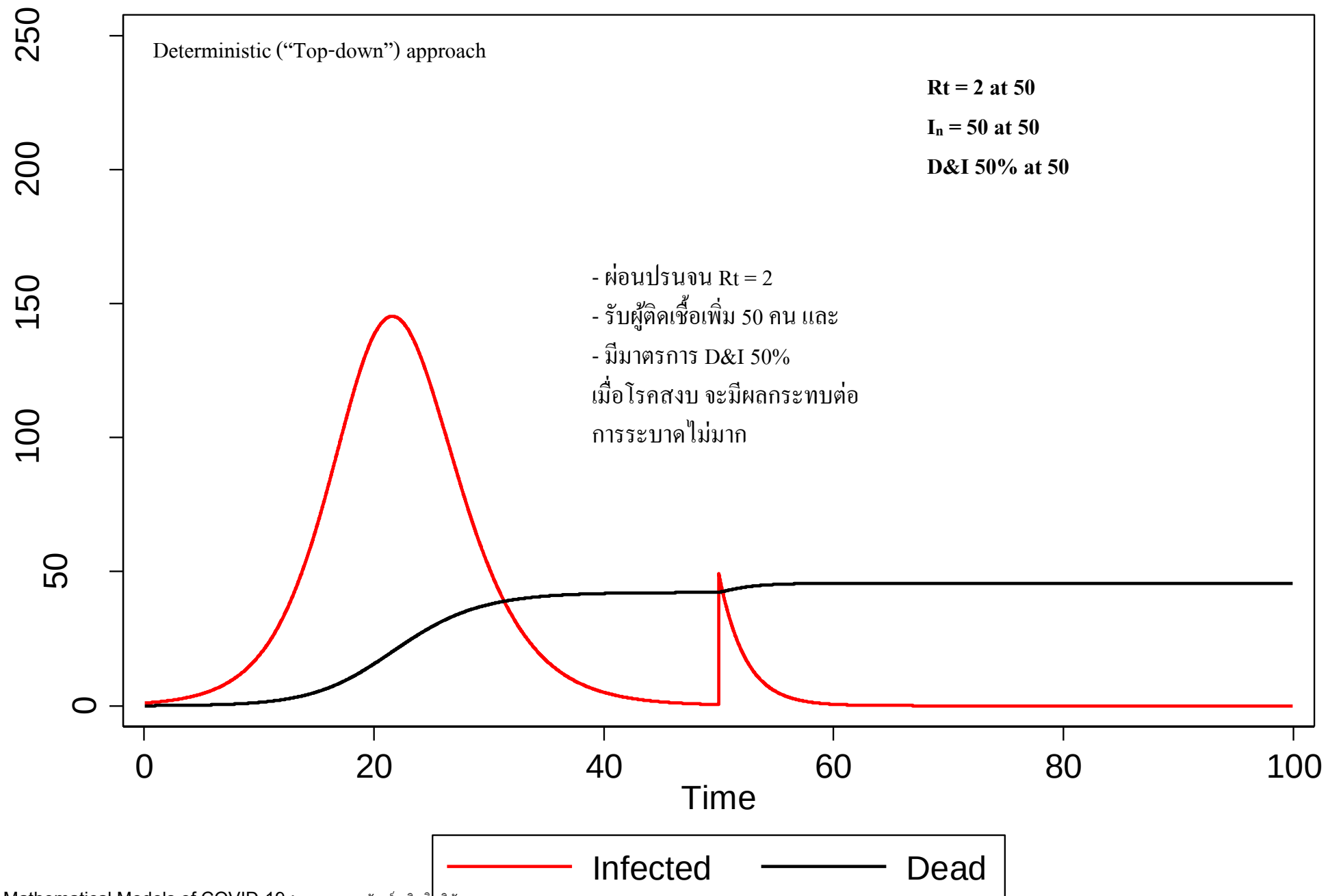
— Infected — Dead

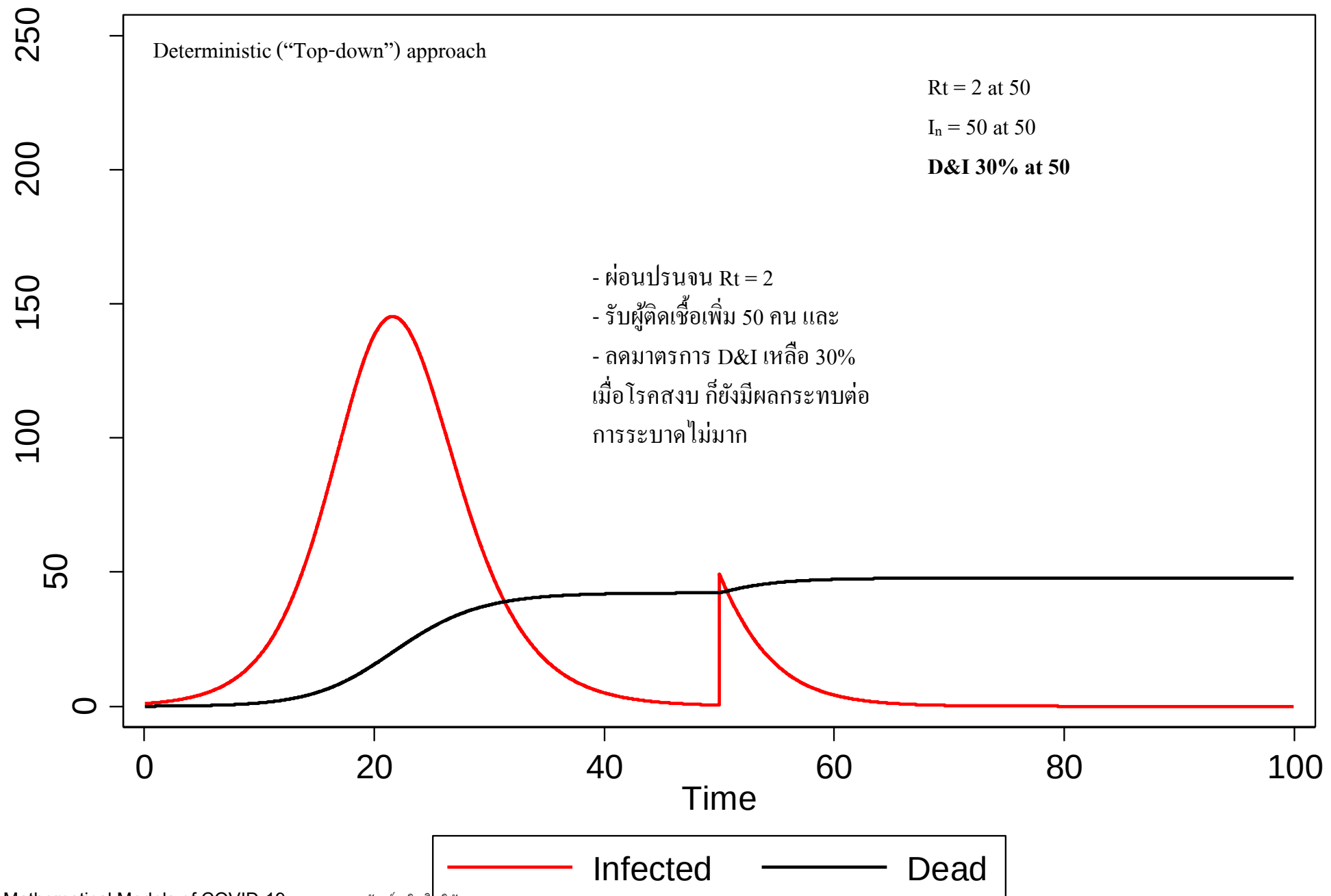


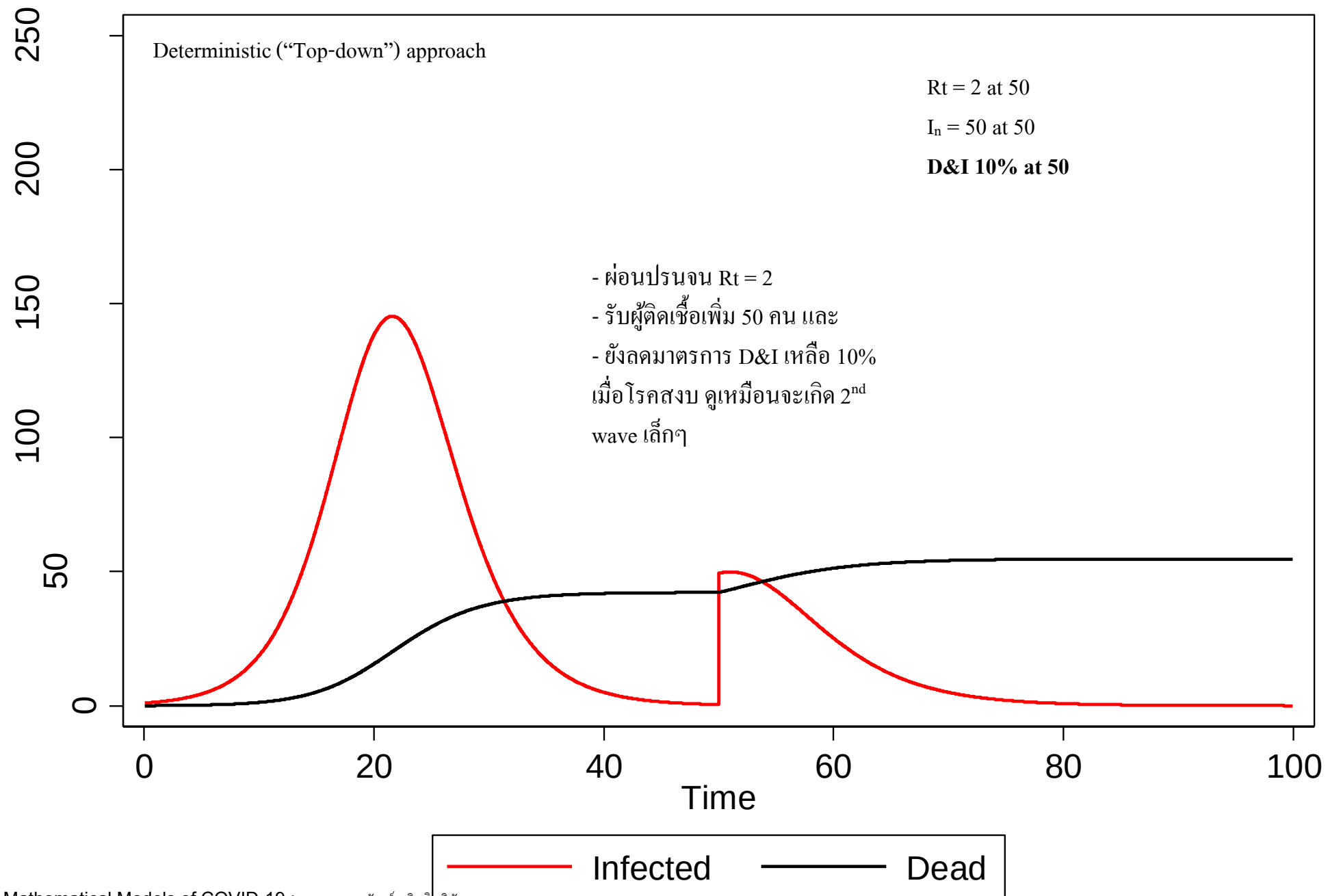
— Infected — Dead

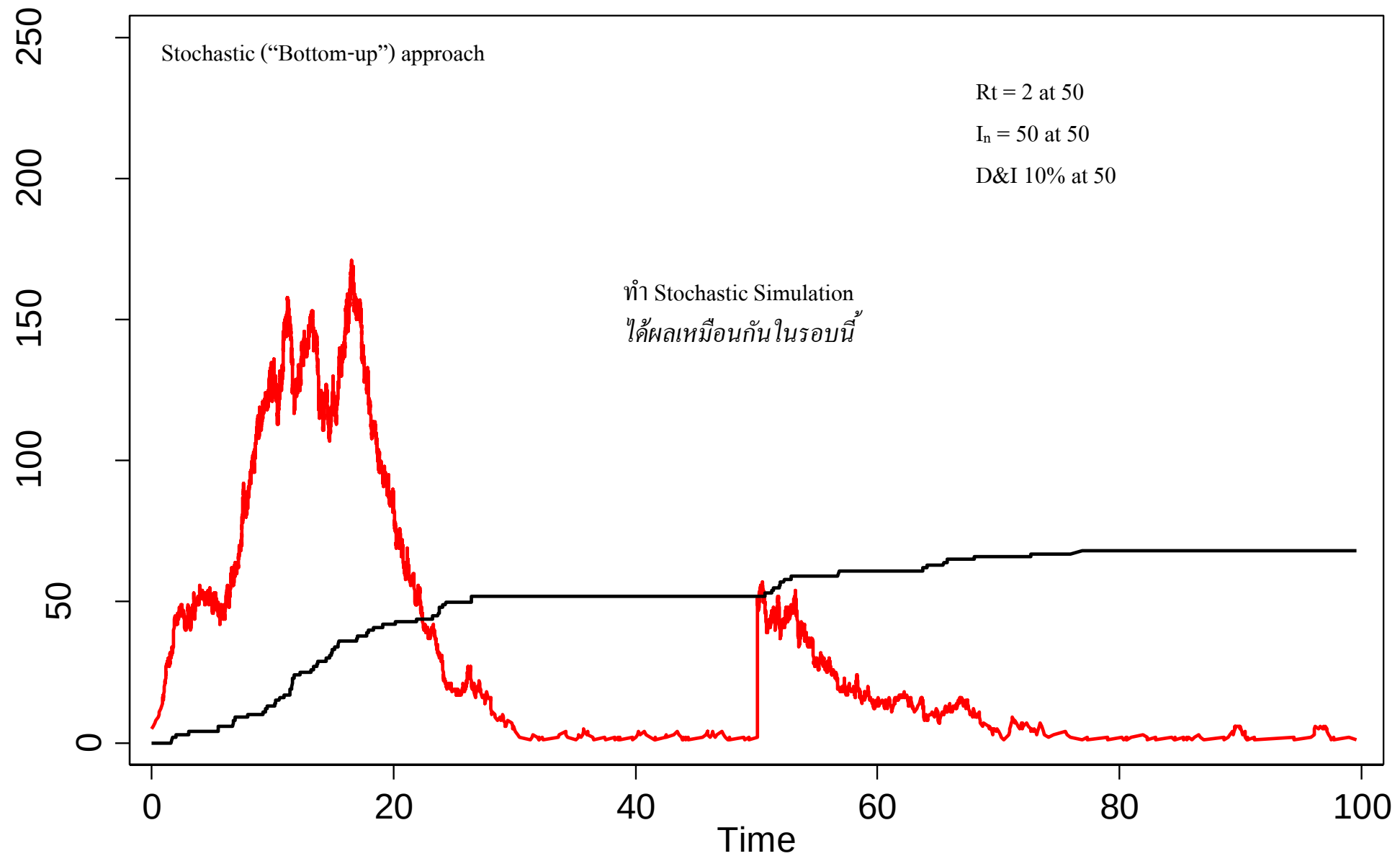


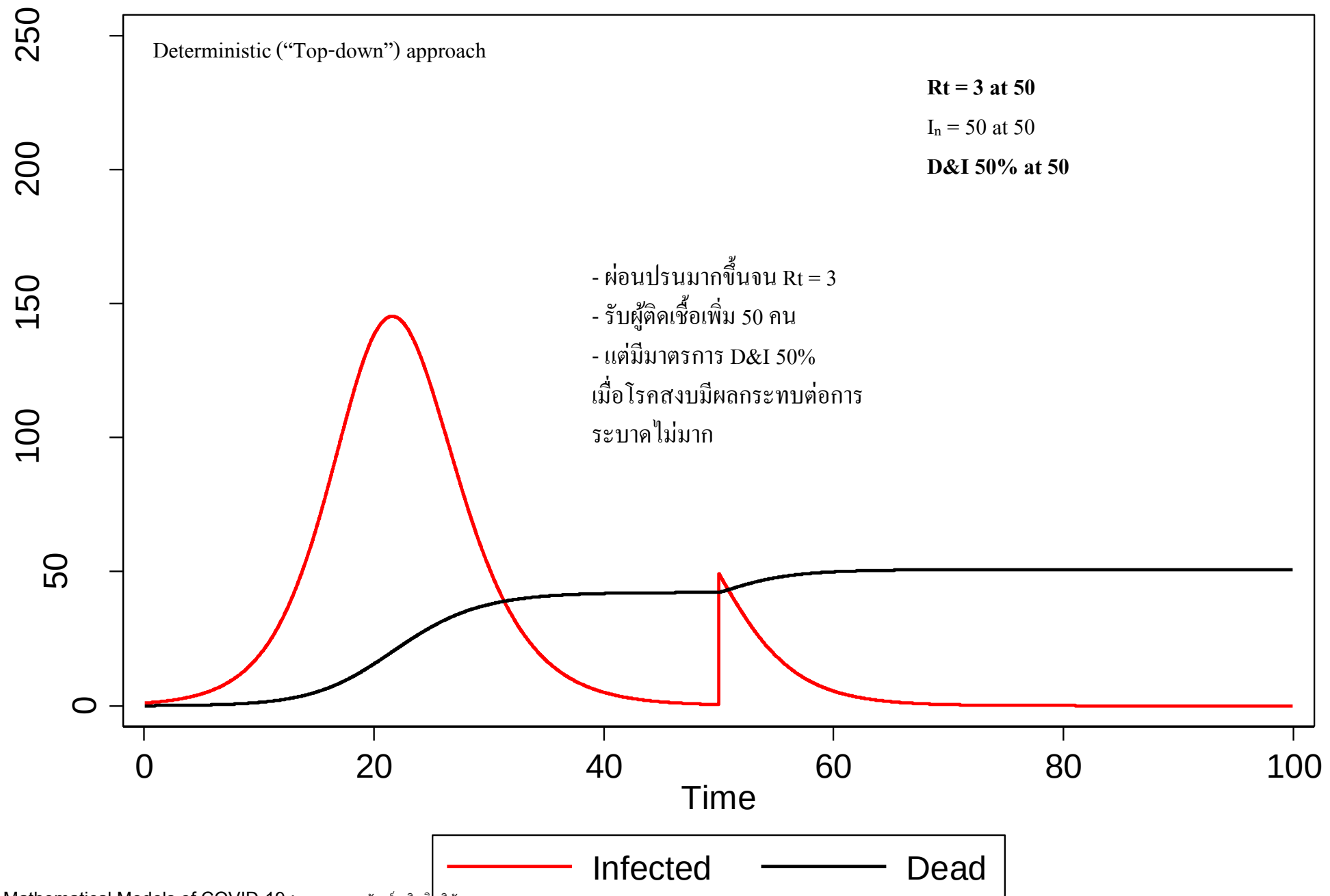


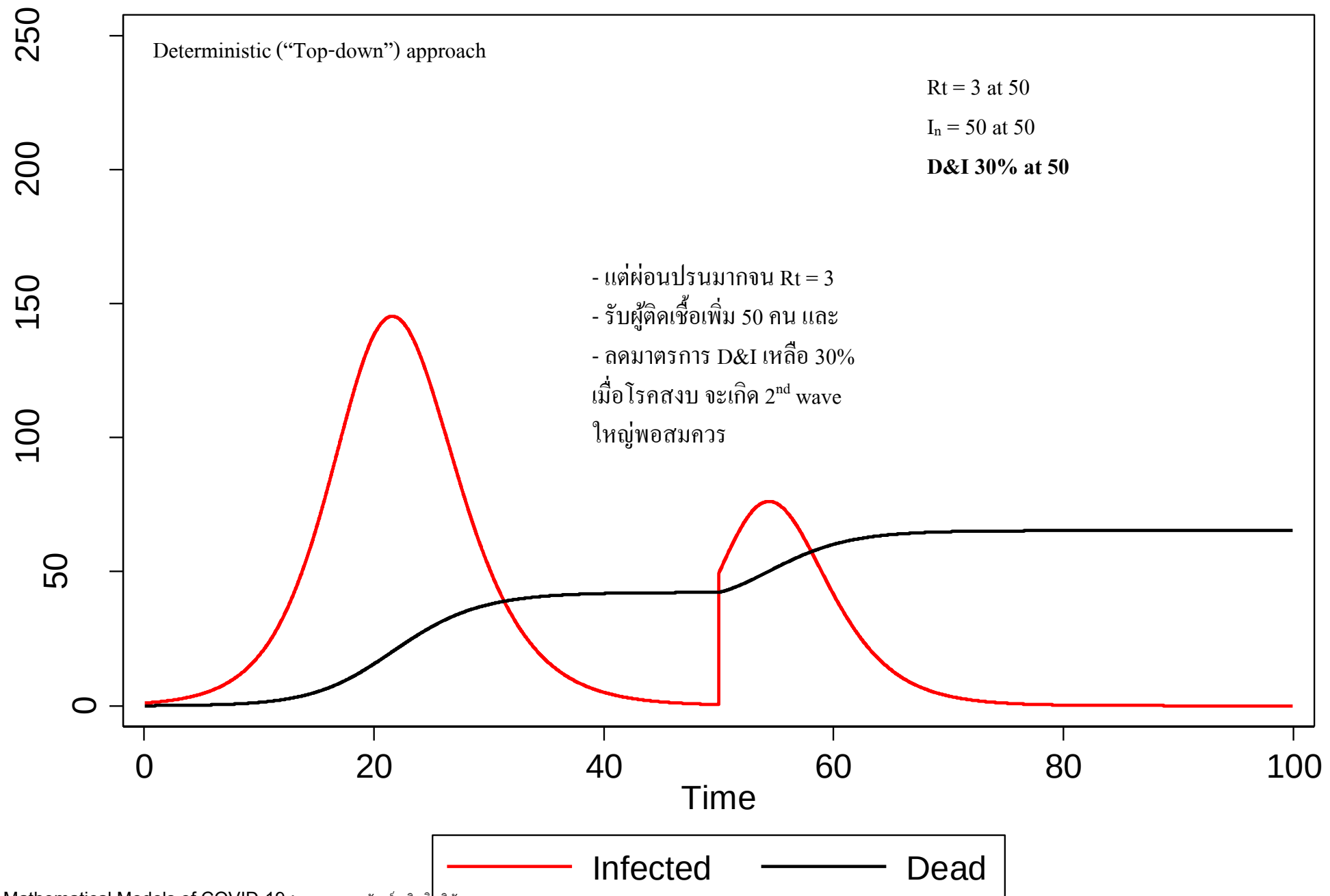


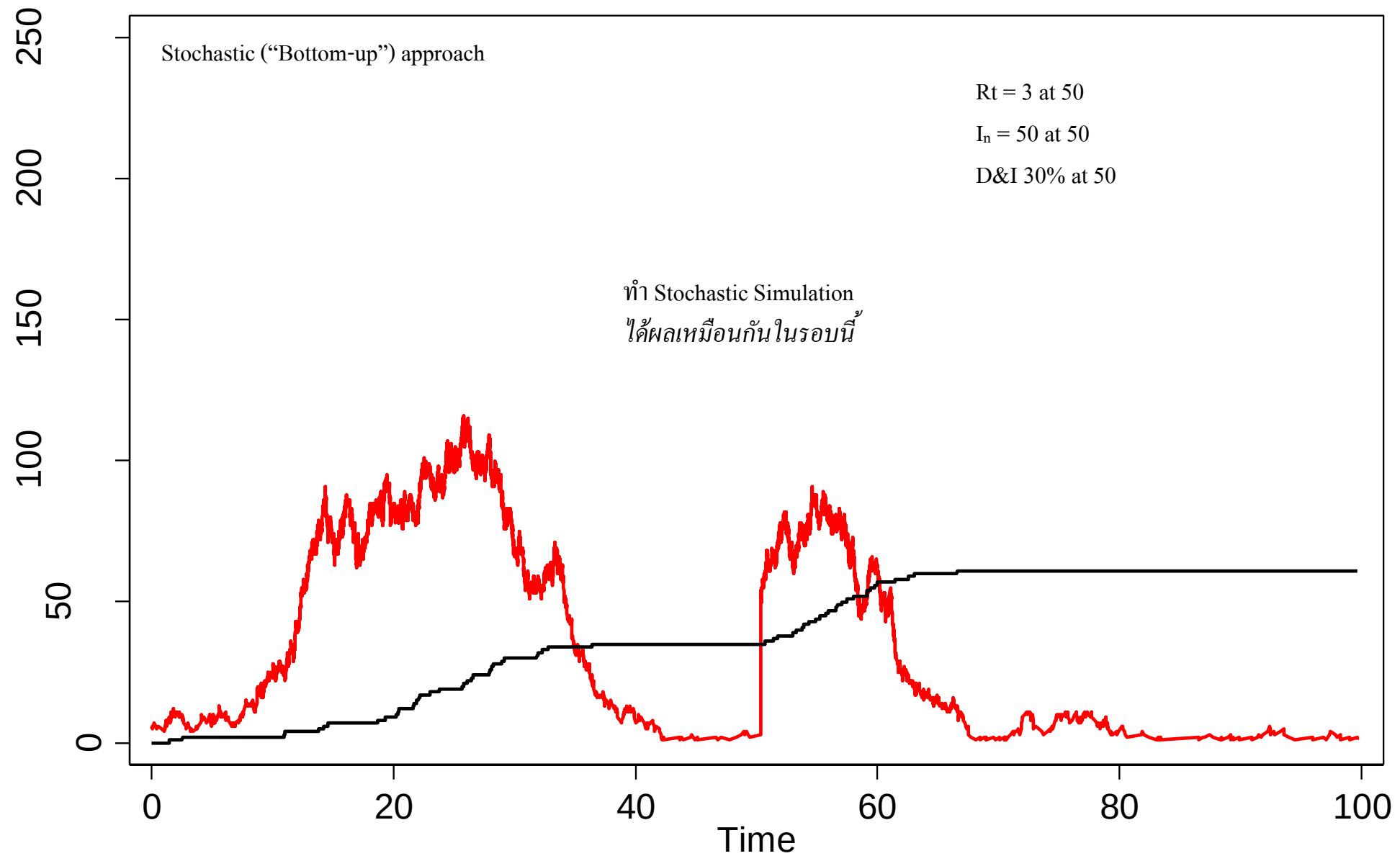












— Infected — Dead

สรุปผลวิเคราะห์เบื้องต้น

- การผ่อนปรนมาตรการบรรเทา (เพิ่มค่า R_t) โดย ไม่มีมาตรการรองรับอื่นๆ อาจเกิดการระบาดซ้ำได้ง่าย
- ไม่ควรผ่อนปรนฯ ในช่วงขาลงของการระบาด
- หากจะผ่อนปรนฯ การมีระบบ สืบค้นและกักกัน (D&I) เป็นมาตรการรองรับ ก็เป็นทางเลือกทางหนึ่ง แต่ต้องทำในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูง (และจะคุ้มหรือไม่?) จึงจะบรรเทาผลของการผ่อนปรนนั่น
- การเพิ่มจำนวนผู้ติดเชื้อ เช่นจากการนำเข้าจากต่างประเทศ ณ เวลาหนึ่งๆ มีผลต่อการระบาดไม่มากนัก หากนำเข้าไม่มาก และภายใต้มาตรการบรรเทาอื่นๆ
- ระยะเวลาที่จะเกิดการระบาดซ้ำ (“Second wave”) หลังการผ่อนปรนฯ มีความไม่แน่นอนสูง จึงควรเฝ้าระวังในระยะยาว