



بهترین خود باشید

گزارش آماری شماره 17 - 12 آذر 1399

لیوژن فارمد

آدرس: تهران - خیابان ایتالیا، پلاک 41، آزمایشگاه جامع تحقیقات دانشگاه علوم

پزشکی تهران، طبقه چهارم، شرکت لیوژن فارمد

کدپستی: 1417755358

تلفن: 09901810584 - 021-88996828

پست الکترونیکی: Info@livogen.co

تارنما:

www.Livogen.co

www.MassCenter.ir

ارائه از سروش ستاره، رامین فاضل و سایر اعضای تیم کرونا شرکت لیوژن فارمد

مقدمه

با دست به دست هم دادن برخی از عواملی که در گزارش های پیشتر ذکر شد، پیک شدید و تلخی به وقوع پیوست و اکنون در میانه این پیک هستیم. به این ترتیب سناریوی بدبینانه اتفاق افتاده است و نه تنها جامعه ایران، بلکه به طور کلی همه کشور هایی که در نیم کره شمالی هستند را پیش روی یک خیز بزرگ در آمار ها قرار داده است. در گزارش قبل مدلی جدیدی معرفی شد که از نتایج این مدل نیز در گزارش های آتی استفاده خواهد شد.

آنچه گذشت

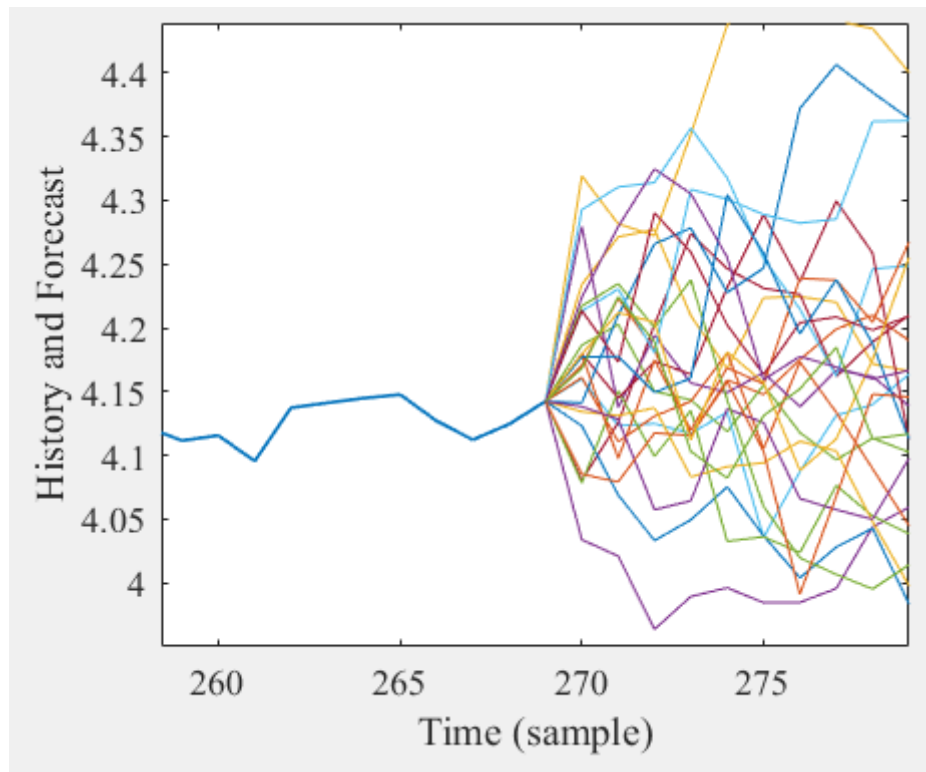
بیماری کووید-19 تا لحظه نگارش این گزارش تقریباً 970 هزار بیمار را در ایران و تقریباً 64 میلیون بیمار را در جهان مبتلا کرده است که از این تعداد در ایران متأسفانه نزدیک به 50 هزار نفر و در جهان 1.48 میلیون نفر جان خود را از دست داده اند. در کشورمان، ایران، شیوع بیماری از یکم اسفند ماه رسماً اعلام شد و هم اکنون در میانه سومین و شدیدترین موج خود قرار دارد. موج های اصلی بیماری در گزارش های آماری لیوژن فارمد، پیشتر اطلاع داده شده بودند. درصد کشندگی دقیق در این روز ها حدود 6.9 درصد محاسبه شده است و بر این اساس از هر 15 بیماری که دوره بیماری آن ها تمام می شود، 14 نفر بهبود یافته و 1 نفر متأسفانه جان خود را از دست می دهد. طول دوره بیماری 14 روز است که میانه آن در 5-6 روز قرار دارد و بر این اساس بیش از نیمی از مبتلایان در یک بازه 6 روز از جامعه مبتلایان و بیماران با سرنوشت نامعلوم خارج می شوند.

آنچه خواهیم دید

در این گزارش علاوه بر بررسی های کوتاه مدت (که لازمه کنترل های کوتاه مدت ضربتی هستند) نگاهی به بررسی های بلند مدت نیز خواهیم داشت. برای پیشبینی های بلند مدت از مدل SEIR و برازش پارامتر ها بر اساس واقعیت های حال حاضر ایران خواهیم پرداخت. با آغاز فصل زمستان لازم است نگاه آماری دقیقتری به فصل سرد پیش رو داشته باشیم و برای آنچه احتمالاً اتفاق می افتد آماده شویم. در این گزارش اثر سرد شدن هوا را از جنبه های مختلفی از جمله اثر آن بر مسئله فصلی شدن یا Seasonality کووید-19 و تغییر پارامتر ها را برای ایران بررسی خواهیم نمود و همچنین پیشبینی هایی در خصوص وضعیت هفته های آتی ارائه خواهیم کرد.

پیشبینی TSAF

نتایج مدل های اتو رگرسیون AR و اتو رگرسیون با میانگین متحرک ARMA به طور کلی افت یا ثابت ماندن آمار را پیشبینی می کنند. لذا احتمالاً آمار مبتلایان در بازه 12500 الی 15000 مبتلای جدید در هر روز باقی خواهد ماند. هر چند طبق سناریو های خوشبینانه و بد بینانه این آمار ممکن است به ترتیب تا 10000 افت یا تا 17750 رشد کند.



تصویر 1. نتایج مدل TSAF برای 10 روز آینده با تکنیک MA (محور عمودی لگاریتم مبتلایان جدید هر روز است)

کروناوی فصلی (Will COVID-19 become seasonal?)

کروناویروس های SARS-CoV، SARS-CoV-2 و MERS-CoV تنها کروناویروس های انسانی نیستند. 4 عضو دیگر از خانواده کروناویروس ها قادرند عفونت های ریوی در انسان ایجاد کنند و این HCoV ها اغلب در فصول سرد سال عامل ۱۵ الی ۳۰ درصد از عفونت های ریوی و سرماخوردگی ها هستند. الگوی شیوع این بیماری ها به صورت آندمیک و فصلی در آمده است و تنها در بخشی از سال (شهریور ماه تا دی ماه) یک پیک داشته و سپس کم رنگ می شوند. آیا چنین سرنوشتی در انتظار کووید-19 نیز هست؟

مسئله Seasonality

تناوب فصلی بیماری ها به نام Seasonality شناخته می شود. بیشتر از المان تناوب در سری ها زمانی نیز برای پیشبینی های TSAF استفاده شده است. مسئله Seasonality در واقع بیان می دارد که در الگوی بیماری زایی و شیوع همه گیری ها نوعی تکرار و تناوب ذاتی وجود دارد. این تناوب به علل مختلفی ممکن است ایجاد شود.

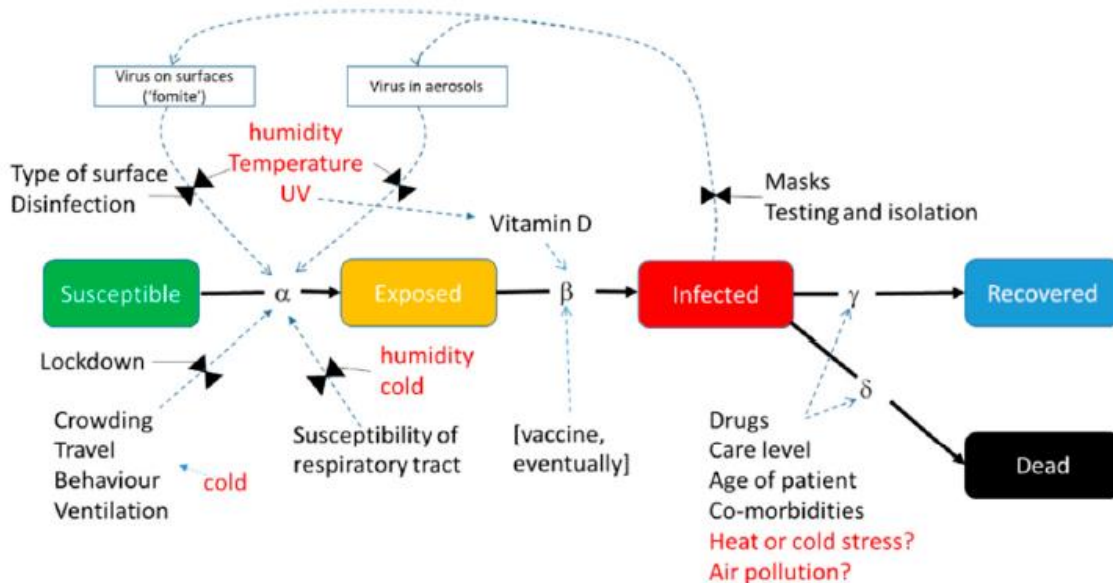
اثرات محیطی بر دوام و انتقال ویروس

هوای سرد و مرطوب می تواند سبب افزایش دوام ویروس و همچنین سهولت انتقال آن شود. هوای گرم و نور آفتاب می توانند نیمه عمر ویروس بر روی سطوح مختلف را به طور معناداری کاهش دهند. همچنین افزایش رطوبت محیط انتقال آئروسولی را راحت تر می کنند و به ویروس امکان انتقال آسان تر را می دهد. همچنین نشان داده شده است که عوامل بیماری زای مشابه، نظیر آنفولانزا مشخصا فصول سرد را برای شیوع ترجیح می دهند.

اثرات محیطی بر آسیب پذیری افراد جامعه

با سرد شدن هوا نرخ ابتلا به عفونت های ریوی بیشتر می شود. همچنین سیستم ایمنی افراد در دمای پایین و نبود نور آفتاب کافی ضعیف تر عمل می کند. به این ترتیب افراد سالم با احتمال بیشتری مبتلا شده و حال افراد مبتلا با احتمال بیشتری رو به وخامت می رود.

به طور کلی می توان اثرات فصل سرد سال بر پارامتر های مدل شیوع کووید-19 را در تصویر زیر خلاصه نمود.



همچنین کاهش عدد بازتولید (R_0) در تابستان و افزایش آن در حال حاضر می تواند گواهی بر مدعای فصلی شدن کرونا باشد.

مدل SEIR و برازش پارامتر

مدل SEIR یک مدل چند قسمتی (Multi-compartment) است که در مدل سازی همه گیری بیماری ها مکرراً استفاده می شود. مدل های مطرحی نظیر مدل موسسه اعتبارسنجی داده های سلامت (ihme) و مدل دلفی (MIT DELPHI) نیز بر پایه مدل SEIR توسعه یافته اند. در مدل SEIR جامعه در ابتدا همگن فرض شده (به این معنا که همه آحاد جامعه در مقابل این بیماری به یک اندازه آسیب پذیرند) و سپس به 4 زیر گروه در خطر ابتلا، مبتلای بدون علامت، مبتلا و بهبود یافته افزای می شوند. نرخ تولد و مرگ و میر طبیعی نیز ناچیز در نظر گرفته می شود (در دو هفته اخیر کووید-19 بالاترین سهم را در بین مرگ و میر ایرانیان داشته است و به همین دلیل از سایر عوامل مرگ و میر چشم پوشی می کنیم).

سپس روابط بین این گروه ها به شکل زیر تعریف می شود.

$$\frac{dS}{dt} = -(\text{DELPHI}) \cdot \beta SI - \mu I$$

$$\frac{dE}{dt} = +(\text{DELPHI}) \cdot \beta SI - \sigma E - \mu E$$

$$\frac{dI}{dt} = +\sigma E - \gamma I - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = +\mu(S + E + I) + \gamma I$$

که در این روابط منظور از DELPHI تابع محدودیت های اجتماعی است. مسئله ای که در حل معادلات دیفرانسیل این مدل اهمیت زیادی دارد برازش پارامتر ها یا **parameter fitting** است. به این شکل که نرخ ها و ثابت ها به شکلی تنظیم شوند که بیشترین همپوشانی را با واقعیت حال حاضر جامعه ایران داشته باشند. برای برازش پارامتر ها از اطلاعات سری زمانی مبتلایان، فوتی ها و بهبود یافتگان روزانه اعلامی توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور و همچنین اطلاعات مدل های دلفی و ihme استفاده شده است.

نرخ ابتلا

مقدار نرخ ابتلا بیانگر تعداد برخورد موثری است که یک نفر مبتلا در دوره ابتلای خود دارد و منظور از تعداد برخورد موثر برخوردی است که یک فرد دیگر را به بیماری آلوده می کند. به این ترتیب از حاصل ضرب نرخ ابتلا و مدت زمان بیماری می توانیم ضریب باز تولید پایه یا R_0 را محاسبه کنیم و بالعکس، با در داشتن برآوردی از مدت زمان بیماری و عدد R_0 ، نرخ ابتلا را محاسبه نماییم.

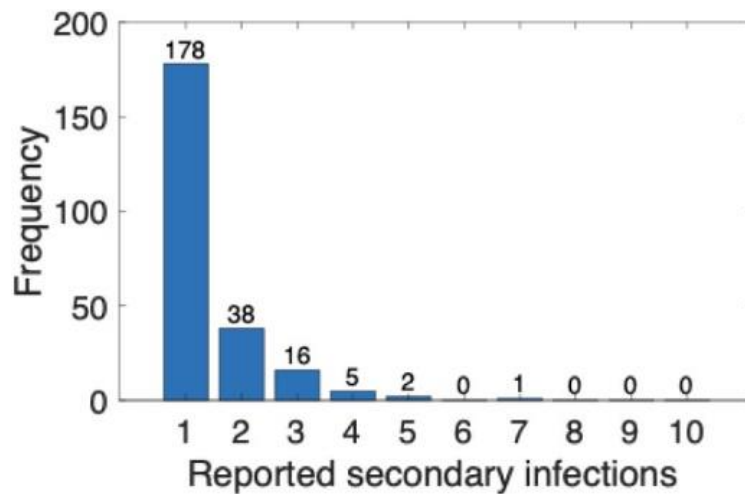
برای برآورد ضریب باز تولید پایه R_0 از یک روش مبتنی بر بیشینه بخت (Maximum Likelihood Estimation) یا به اختصار (MLE) و داده بیماران جدید هر روز استفاده می کنیم. به این شکل یک سری زمانی برای زمان های گسسته هر روز از بیماران جدید به شکل N_1, N_2, \dots, N_T داریم و قصد داریم تا مقدار بخت زیر را بیشینه کنیم:

$$L(R_0, p|N) = L(R_0, p) = \prod_{t=1}^T \frac{e^{-\mu_t} \mu_t^{N_t}}{N_t!}$$

که در این رابطه داریم:

$$\mu_t = R_0 \sum_{j=1}^{\min(k,t)} N_{t-1} p_j$$

داروق در عبارت بخت کلی از جملاتی که پس از یک زمان مشخصی مثل k اتفاق می افتند صرف نظر کرده ایم. به این معنا که در واقع افراد مبتلا پس از k روز دیگر بیماری را به صورت قابل توجهی منتقل نمی کنند و لذا از افرادی که پس از k روز از فردی مبتلا، بیمار شده اند صرف نظر می کنیم. شهود این مسئله از توزیع گامایی نشأت می گیرد که زمان برخورد موثر پس از ابتلا را برای هر فرد نشان می دهد.



نمودار بافت نگار تعداد برخورد های بیماری زا برای یک جامعه اولیه ثابت از بیمارانی که همه باهم مبتلا شده اند. همانطور که مشخص است تعداد برخورد های موثر پس از مدت مشخصی عملاً قابل چشم پوشی است.

به این ترتیب می توانیم با یافتن مقدار k ، بخت (1) را بیشینه کرده و به این ترتیب مقدار پارامتر R_0 را با MLE برآورد کنیم. طبیعتاً اگر k مقدار خیلی بزرگی باشد می توان از آن صرف نظر کرد اما چون در حال حاضر مقدار k نسبت به کل روزهایی که از اپیدمی می گذرد (T) قابل توجه نیست، باید این مقدار نیز تعیین شود.

به این ترتیب با محاسبه گرادیان بخت به تابع امتیاز زیر می رسیم

$$U_{R_0}(T) = \sum_{t=1}^T \frac{(N_t - \mu_t)}{R_0}$$

لذا بیشینه بخت در $N_t = \mu_t$ اتفاق می افتد که مقدار μ_t را نیز از (2) داریم. به این ترتیب می توانیم مقدار R_0 را به شکل زیر برآورد کنیم.

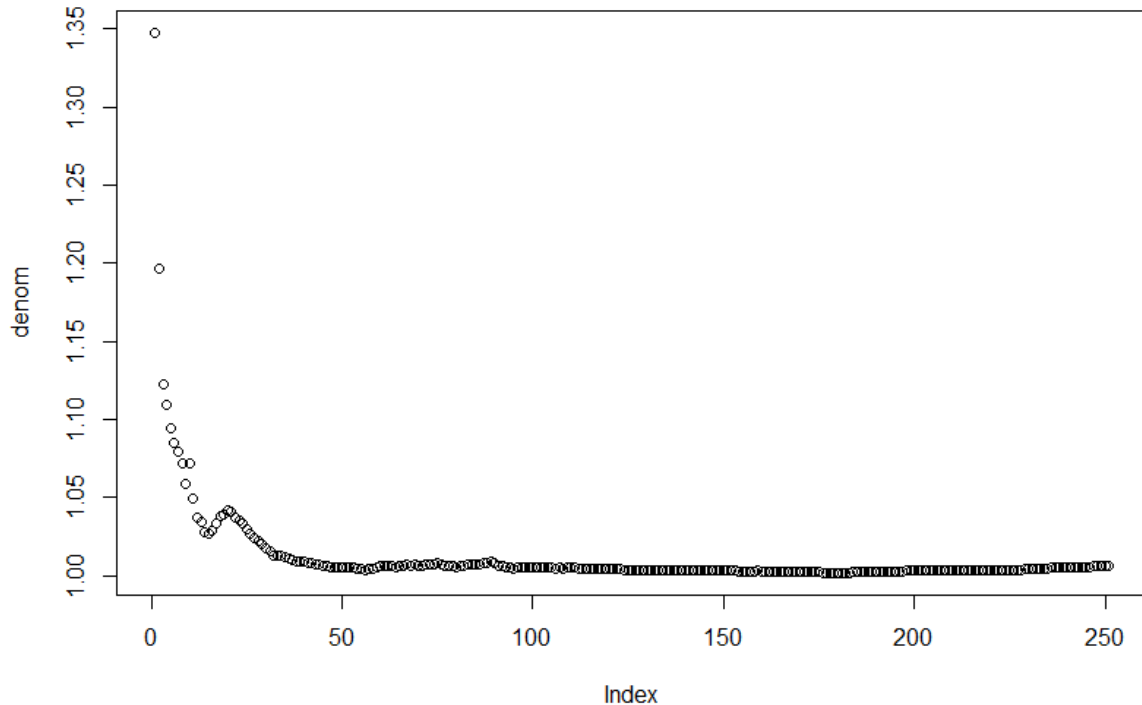
$$\widehat{R_0} = \frac{\sum_{t=1}^T N_t}{\sum_{t=1}^T \sum_{j=1}^{\min(k,t)} p_j N_{t-j}}$$

برای محاسبه این برآورد می توان از شبیه سازی هایی بر پایه مونت کارلو (Markov Chain Monte Carlo یا به اختصار MCMC) استفاده نمود اما در اینجا به دو دلیل از این روش استفاده نمی کنیم.

شبیه سازی های بر پایه MCMC نويز بسیاری داشته و عموماً برای جوامع کوچک و اپیدمی های کوتاه ایده آل هستند.

در حال حاضر دیتای واقعی N_0 تا N_T را در دست داریم.

حال با استفاده از توزیع احتمال بیماری زایی و سری زمانی مبتلایان جدید و تخمین بیشینه بخت (MLE) ضریب بازتولید پایه را برای جامعه ایران تخمین می زنیم.



به

این ترتیب مقدار R_0 در حال حاضر برابر با 1.005063 است.

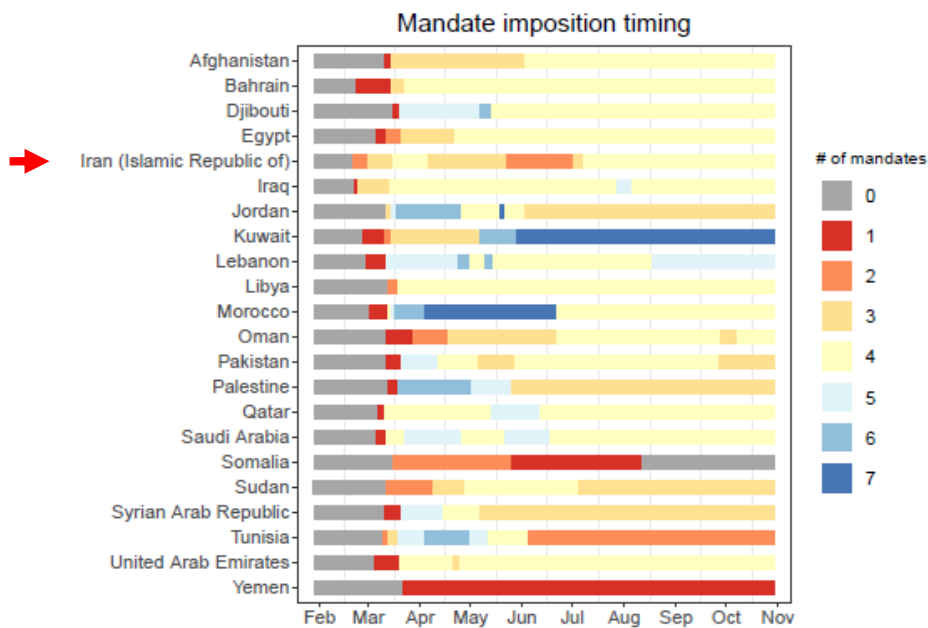
با استفاده از تخمینی که از R_0 در دست داریم، احتمال پایان یافتن اپیدمی را محاسبه می کنیم. این احتمال برابر کوچکترین ریشه معادل زیر است.

$$0 = \exp(R_0(p_e - 1)) - p_e$$

به این ترتیب می توانیم با احتمال 98.99 درصد منتظر پایان بیماری باشیم. برخی از منابع پیشبینی های R_0 را برای ایران 0.99 محاسبه کرده اند که در این شرایط با قطعیت ($p_e = 1$) بیماری پایان خواهد یافت.

پس از به دست آوردن عدد R_0 با استفاده از رابطه $R_0 = \beta\tau$ و در دست داشتن میانه مدت بیماری افراد، نرخ بیماری زایی β را محاسبه می کنیم که این نرخ در ایران تقریباً برابر با 0.02 است. اما تاکنون هیچ همه گیری بدون دخالت انسان گسترش نیافته است و امروزه نیز نمی توان از اثر محدودیت های اجتماعی صرف نظر کرد.

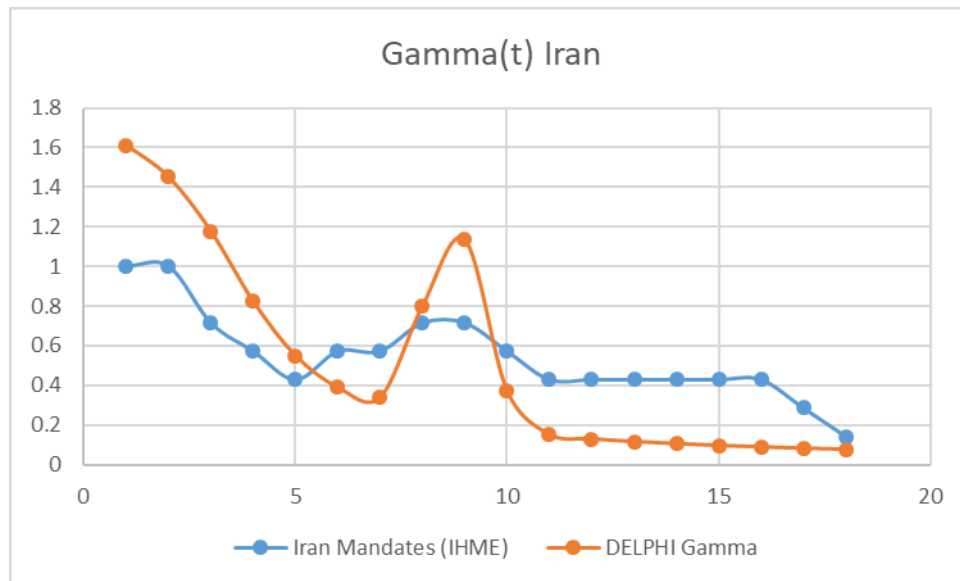
برای مدل کردن اثر محدودیت ها، به پیشنهاد MIT، از تابعی به نام تابع Mandates استفاده می کنیم و این تابع را با گاما نشان می دهیم (با گامایی که در ادامه به عنوان نرخ بهبودی استفاده می شود اشتباه گرفته نشود). برای مدل کردن سطح محدودیت ها ابتدا نگاهی داشته باشیم به سطح محدودیت های وضع شده از سوی دولت جمهوری اسلامی ایران در ماه های اخیر.



تابعی که به سطح محدودیت های ایران برآزش می دهیم تابع گامای استاندارد مدل دلفی است که رابطه آن با زمان مطابق ضابطه زیر تعریف می شود.

$$\gamma(t) = \frac{2}{\pi} \arctan\left(-\frac{4(t-10)}{20}\right) + 1 + \exp\left(-\frac{(t-25)^2}{8}\right)$$

تفسیر تابع گاما این معناست که هرچه قدر محدودیت های بیشتری اعمال شوند، مقدار گاما کوچکتر بوده و اندازه نرخ انتقال را کوچک می کند و بالعکس، هرچه قدر محدودیت های کمتری اعمال شوند مقدار تابع گاما به یک نزدیک تر بوده و نرخ انتقال را کمتر کنترل می کند. مقایسه شکل تابع با وضعیت محدودیت های اعلامی حکایت از همپوشانی خوب این تابع و واقعیت دارد.



به این ترتیب می توانیم اثر محدودیت ها را از طریق دخالت دادن در ضریب انتقال بسنجیم.

نرخ بروز، بهبود و فوت

برای محاسبه دیگر پارامتر های مدل SEIR از جمله پارامتر های بروز (سیگما) و بهبودی (گاما؛ با گامای دلفی اشتباه گرفته نشود) و نرخ مرگ (Mortality rate) از پارامتر های ihme و همچنین سری زمانی فوتی های ایران استفاده می کنیم.

درصد تشخیص بیماران کووید 19 در ایران تقریباً 4 درصد است، به این معنا که پارامتر سیگما 0.04 بوده و افراد مبتلا با این نرخ بروز پیدا می کنند. نرخ بهبودی (Recovery rate) را با آماره $\frac{\log 2}{T_r}$ تخمین می زنیم که در این رابطه مقدار T_r بیانگر میانه زمان بهبود یافتن بیماران است که برابر با 10 روز می باشد.

نرخ سیگما یا نرخ مرگ و میر را نیز با استفاده از درصد کشندگی (Case Fatality Rate یا به اختصار CFR) تخمین می زنیم. مقدار CFR به پیشنهاد ژورنال اپیدمیولوژی آمریکا برابر با نسبت تعداد کل فوت شده ها به کل بیماران با سرنوشت معلوم (مجموع فوتی ها و بهبود یافته ها است) که برابر با است. لذا نرخ مرگ و میر سیگما را برابر با $5.45e-6$ خواهیم داشت.

به منظور محاسبه دقیقتر پارامتر ها می توان مطالعات آماری اضافه تری نیز انجام داد که در گزارش های بعد به دنبال ارائه تخمین دقیق تر از این پارامتر ها نیز هستیم.

نتایج

پس از تنظیم پارامترها و محاسبه شرایط اولیه، معادلات SEIR را حل می کنیم. معادلات مدل SEIR به شکل زیر تنظیم می شوند.

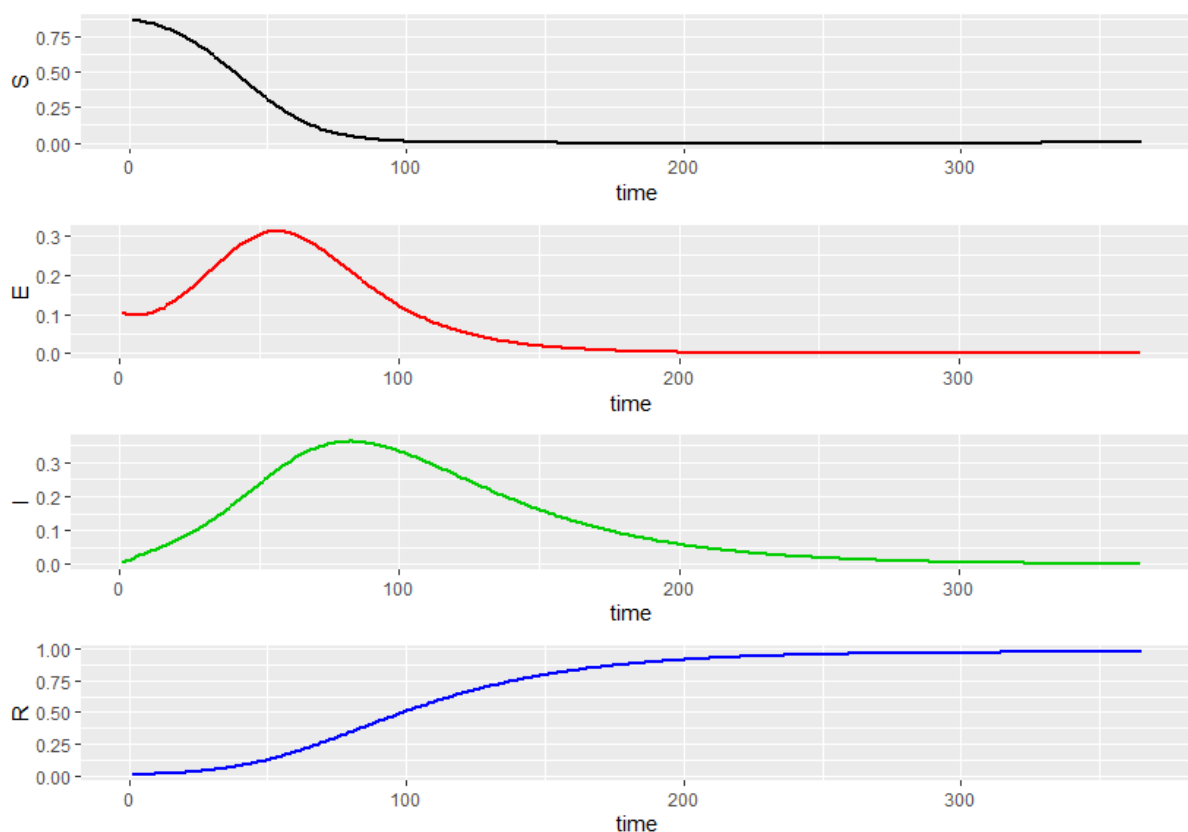
$$\frac{dS}{dt} = -(\text{DELPHI}) \cdot \beta SI - \mu I$$

$$\frac{dE}{dt} = +(\text{DELPHI}) \cdot \beta SI - \sigma E - \mu E$$

$$\frac{dI}{dt} = +\sigma E - \gamma I - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = +\mu(S + E + I) + \gamma I$$

برای حل این معادلات به پیشنهاد Keeling و Rohani از پکیج EpiDynamics نرم افزار R استفاده می کنیم. نتایج حل مدل SEIR بدون هیچگونه محدودیتی، برای 100 روز آتی در زیر آمده است.



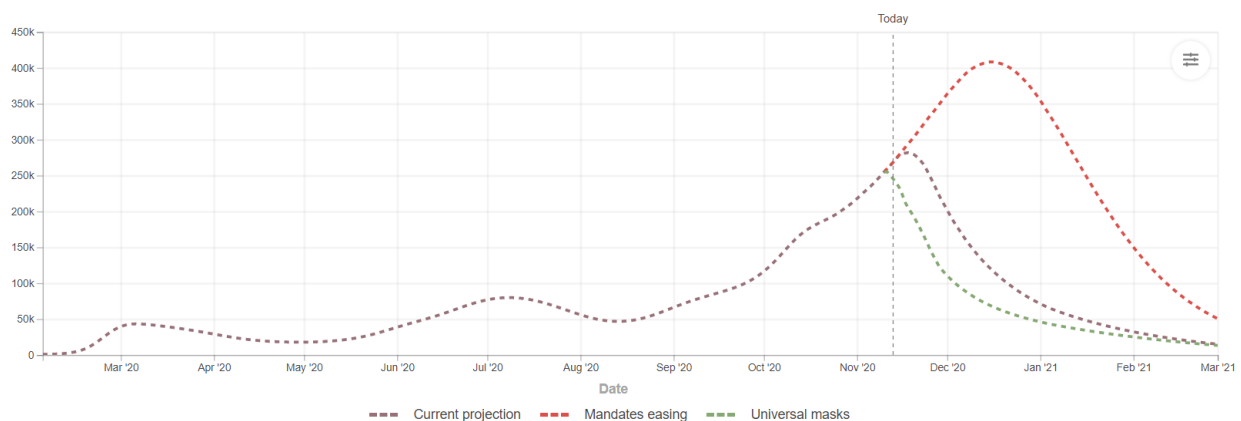
به این ترتیب تا 82 روز بعد مبتلایان به اوج خود می رسد و چنانچه تعداد کیت ها تغییر نکند تا 3 ماه دیگر مجموعاً 3 میلیون و 300 هزار مبتلای دیگر به کووید-19 در ایران ثبت خواهند شد که در کل متاسفانه احتمالاً 103 هزار مورد فوتی بر اثر کووید-19 ثبت خواهد شد.

این شرایط در صورت افزایش محدودیت ها به 6 مورد محدودیت از بین 7 مورد ممکن (منع هرگونه گردهمایی، الزام ماسک زدن، بسته بودن مدارس، محدودیت سفر ها، دستور در خانه ماندن افراد، محدودیت کار همه کسب و کار ها، بسته شدن تمام کسب و کار های غیرضروری)، بسیار بیشتر کنترل خواهد شد و در سه ماه آتی نهایتاً 80 هزار فوتی خواهیم داشت.

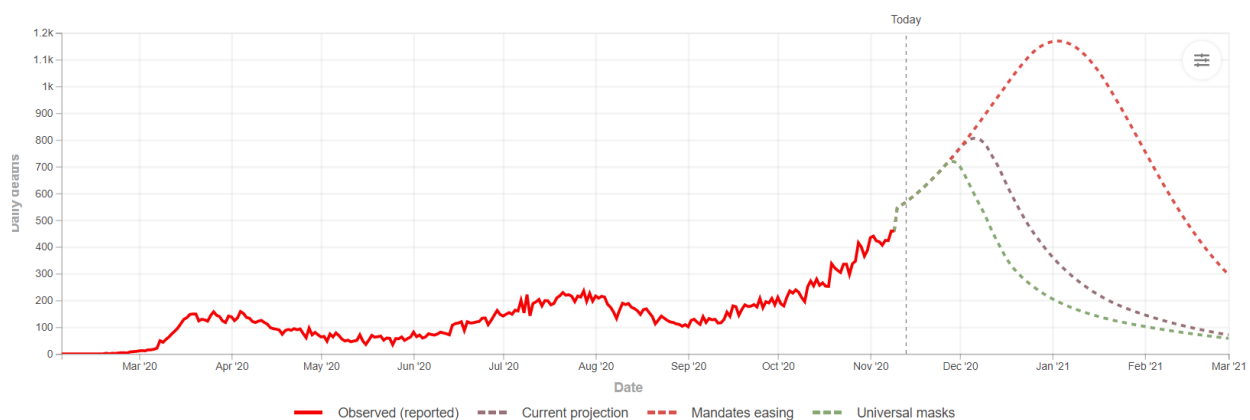
به گزارش ihme چنانچه همه افراد (حداقل 95 درصد) از ماسک های تنفسی استفاده کنند، آمار فوتی ها ممکن است در سه ماه آتی به 60 هزار فوتی نیز برسد.

سناریو ها

از این پس در گزارش های آماری کرونا لیوژن فارمد سعی خواهد شد تا تخمین پارامتر های مدل به صورت نزدیکتر به واقعیت جامعه ایران انجام شود. نتیجه حل مدل SEIR با پارامتر های IHME به شکل زیر خواهد بود.



تصویر 5. سناریو های مبتلایان جدید ایران. سناریوی خوشبینانه (سبز)، فعلی (بنفش) و بدبینانه (قرمز) منبع IHME



تصویر 6. سناریو های مختلف تعداد کشته های هر روز در ایران. سناریوی خوشبینانه (سبز)، واقعی (بنفش) و بدبینانه (قرمز). منبع IHME

سناریو های مختلف منتج از شبیه سازی ها و مدلسازی ها

بر اساس سناریوی خوشبینانه؛ در صورت افزایش ماسک زدن به 95 درصد و باقی ماندن محدودیت ها به صورت جدی، آمار مبتلایان به سرعت کاهش خواهد یافت و پیک فعلی مبتلایان در 12 هزار مبتلا به پایان خواهد رسید. آمار ها تا پایان بیماری کاهش خواهند بود و در دو هفته آتی 140 هزار مبتلای جدید به بیماران کووید-19 افزوده خواهند شد. در خصوص آمار فوتی ها نیز متاسفانه احتمالاً رشد آمار را تا 560 فوتی خواهیم داشت.

سناریوی واقع بینانه؛ بر اساس این سناریو چنانچه شرایط فعلی بدون تغییری ادامه پیدا کند، آمار مبتلایان کمی دیگر و تا 13500 مبتلای جدید افزایش خواهد یافت و سپس کاهش می یابد. لذا در دو هفته آتی 180 هزار مبتلای جدید خواهیم داشت. در خصوص آمار فوتی ها نیز متاسفانه احتمالاً رشد آمار را تا 560 فوتی خواهیم داشت.

سناریوی بدبینانه؛ چنانچه ماسک زدن تغییری نکند و محدودیت ها نیز کمتر شود سناریوی بدبینانه رخ خواهد داد. به این ترتیب آمار مبتلایان جدید بدون توقف رشد خواهد داشت و حتی ممکن است به سقف 20500 مبتلای جدید نیز برسد. آمار فوتی ها نیز بدون توقف افزایش خواهد یافت و ممکن است در دراز مدت (دی ماه- بهمن ماه) به 1190 فوتی در هر روز نیز برسیم.

همه گزارش ها، اعداد و آمار ها مستخرج از اطلاعات وزارت بهداشت ایران، سازمان بهداشت جهانی و CDC، IHME و انستیتو سلامت MIT می باشند. امید است این گزارش های مورد استقبال نهاد های تصمیم گیرنده ای نظیر سازمان بهداشت، سازمان مطالعات مجلس شورای اسلامی و شورای عالی امنیت ملی قرار بگیرند تا سایه این بیماری منحوس از سر کشورمان کم شود ان شاءالله.