

# **MODELAREA MATEMATICĂ A SISTEMELOR DINAMICE COMPLEXE CU APLICAȚII PRACTICE ÎN CONTEXTUL PANDEMIEI COVID-19**

## **ELABORAREA ȘI COORDONAREA TEMEI DE CERCETARE**

**Prof. univ. dr. Luminița Chivu, Prof. univ. dr. Vasile Preda**

**INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETĂRI ECONOMICE “COSTIN C. KIRIȚESCU”**

## **COLECTIV DE ELABORARE**

Prof. univ. dr. Luminița Chivu, Institutul Național de Cercetări Economice “Costin C. Kirițescu”

Prof. univ. dr. Vasile Preda, Institutul Național de Cercetări Economice “Costin C. Kirițescu”

Eugenia Panaitescu, Centrul de Calcul Intensiv și Medicină Computațională - Universitatea de  
Medicină și Farmacie „Carol Davila” București (Capitolul 3)

Raluca Purnichescu-Purtan, Universitatea Politehnica din București (Capitolul 1)

Irina Băncescu, Institutul Național de Cercetări Economice “Costin C. Kirițescu” (Introducere și  
Capitolul 2)

Mihaela-Georgiana Oprea, Institutul Național de Cercetări Economice “Costin C. Kirițescu”  
(Introducere și Capitolul 2)

# CUPRINS

INTRODUCERE .....	2
1. MODELE EPIDEMIOLOGICE .....	4
2. MODELE LINIARE DINAMICE .....	8
3. MODELE DE EVALUARE BAZATE PE DATE PENTRU EPIDEMIA COVID-19 .....	9
3.1. Modele simple .....	10
3.2. Modele SEIR .....	11
3.2.1. Descrierea modelului .....	11
3.2.2. Metode de estimare a modelor SEIR .....	12
3.3. Modelul matematic SIR .....	15
3.4. Modelul matematic SEIR (model epidemic cu coeficienți care depind de timp) .....	15
3.5. Modelul SEIR generalizat (SEIR-QD).....	20
3.6. Modelul SEIR generalizat (SEIR-AHQ).....	21
3.7. O altă versiune extinsă a modelului SEIR – SEIR-travel.....	23
REFERINȚE .....	26

# INTRODUCERE

Prezenta lucrare reprezintă prima parte a unui studiu teoretic privind modelarea matematică a sistemelor dinamice complexe cu aplicații în contextul pandemiei COVID-19. Partea a doua a acestui studiu, care va face obiectul unor cercetări viitoare, are ca obiectiv aplicarea rezultatelor teoretice pentru baze de date reale, atât în cazul României, cât și al altor țări din Europa. De asemenea, o analiză comparativă a modelelor prezentate este avută în vedere.

Evoluția epidemiilor poate fi modelată matematic cu ajutorul sistemelor dinamice, fiind caracterizată de procese de transmitere și de condiții externe variabile (de exemplu, cauzate de tratamentul cu medicamente [1, 2]). Modelarea epidemiilor impune luarea în considerare a unor ipoteze și variabile diferite și multiple, rezultând un model matematic complex și dificil de estimat.

Contactul în epidemii este esențial pentru rata de răspândire a infecțiilor, prin urmare teoria rețelelor și rețelele sunt adesea utilizate. O altă variabilă importantă este comportamentul individual (sub forma numărului tipic de contact) care este încorporat în modele bazate pe agenți.

Modelele matematice sunt instrumente puternice și deosebit de utile pentru construcția mecanismelor de înțelegere a răspândirii bolilor infecțioase, permițând prognozarea detaliată a fenomenelor epidemiologice, cum ar fi dimensiunea focarelor. Multe dintre modelele epidemiologice introduse în literatura de specialitate se bazează pe ipoteza apriori că populația de agenți patogeni este monomorfă. Evoluția virusului poate fi neglijată în siguranță în modelare atunci când mutația este relativ rară. În acest caz, potențialul adaptiv al agentului patogen rămâne excepțional de scăzut [3].

Pentru un model de epidemie cu contact uman ar trebui incluse următoarele ipoteze [4]:

- presupunem că indivizii au contact cu un număr finit de alți indivizi din populație în orice moment, în timp ce contactele care pot duce la transmiterea bolilor sunt evenimente scurte și repetate;

- numărul și frecvența contactelor între persoane pot fi foarte eterogene;
- numărul și identitatea contactelor unei persoane se schimbă pe măsură ce timpul trece.

O altă ipoteză utilizată în studiile epidemiologice este aceea că indivizii iau legătura/contact la o rată identică cu alți indivizi, iar probabilități de transmitere a bolilor la acele contacte pe unitate de timp sunt identice [4], aceasta reprezentând o presupunere nerealistă, dar care ușurează calculul matematic. Prin urmare, o înțelegere mai profundă a mecanismului conduce la o mai bună prognoză.

Câțiva factori determinanți ai dinamicii bolilor infecțioase sunt dimensiunea populației susceptibile, forța infecției, procesul infecțios, procesul de contact, infecțiile anterioare și istoricul bolilor [5]. Populația susceptibilă a fi afectată de o nouă boală este greu de stabilit la începutul răspândirii, însă se pot obține unele indicii privind dimensiunea populației susceptibile. În plus, evoluția agenților patogeni care se adaptează rapid la mediu și la tratamentul pe baza medicamentelor poate afecta, de asemenea, epidemiile. Rata la care persoanele susceptibile se infectează este o funcție care depinde de numărul de persoane infectate în prezent [6].

Boala coronavirus (COVID-19) este cauzată de SARS-COV2 și reprezintă un agent patogen major care vizează în principal sistemul respirator uman. Studiile inițiale privind COVID-19 au arătat că persoanele în vârstă și persoanele care suferă de diabet și boli cardiace sunt relativ mai expuse la infecții cu virusul SARS-COV2. Noi persoane vulnerabile intră în rândul populației luate în considerare pentru analiză prin naștere, imigrație și pierderea imunității.

Forța infecției este modelată prin distribuțiile de probabilitate de infectare a persoanelor susceptibile la un moment dat. Un alt factor important al transmiterii bolilor epidemice este procesul de infectare. Cu alte cuvinte, un virus poate fi transmis prin contact cu aerul, pielea sau alt tip de contact. Acest proces este determinat de probabilitatea de infectare prin contact. Procesul de contact se referă la modul în care au loc, în mod direct sau indirect, contactele infecțioase [5].

În literatura de specialitate au fost elaborate numeroase modele pentru prognoza evoluției epidemiilor, de la modele simple la modele mai complexe. Printre acestea se numără metodele mecaniciste (de exemplu, model compartimentar) sau metodele statistice (de exemplu, modelul seriilor de timp, modelul liniar generalizat, arborele de regresie, clasificare, rețele Bayesiene, analiza supraviețuirii). Modelele mecaniciste sunt utile pentru caracterizarea istoriei naturale a bolii [7], a procesului de transmitere [8] și a modelelor de transmitere [9, 10].

Un instrument deosebit de util pentru prognoză este modelul liniar dinamic (DLM) [11], fiind o metodă Bayesiană, în care se presupune că parametrii au repartiții apriori. Modelarea incertitudinii fenomenului se realizează utilizând distribuții de probabilitate în abordare Bayesiană.

Alte metode sunt metoda Monte Carlo secvențială (SMC) și metoda aproximativă Bayesiană (ABC) [12, 13] utilizate în reconstruirea focarelor [14], caracterizarea factorilor de risc pentru transmitere a bolilor [15] și cuantificarea impactului intervențiilor [16], integrarea modelelor fitodinamice și epidemiologice ale diversilor agenți patogeni [17]. Un model SEIR mecanist împreună cu o rețea spațială de 107 noduri au fost utilizate pentru modelarea epidemiei COVID-19 din Italia [18].

# 1. MODELE EPIDEMIOLOGICE

Preocupările pentru elaborarea unor modele matematice care să descrie evoluția în timp a bolilor virale sau infecțioase datează de cel puțin câteva sute de ani. Primul model, care descrie evoluția variolei, a fost obținut în 1760 de D. Bernoulli [19]. Un prim pas important în obținerea unui model dinamic a fost făcut în 1911 de către doctorul R. Ross [25], laureat al Premiului Nobel pentru medicină în 1902 pentru contribuțiile sale la studiul și înțelegerea malariei, care a avut curajul să formalizeze descoperirile sale și din punct de vedere matematic. Mai sunt apoi modele empirice, făcute prin colectarea informațiilor despre epidemii care au avut loc de-a lungul timpului în diverse zone. Modelul matematic cel mai vechi și totodată cel mai utilizat a fost obținut de către W.O. Kermack și A.G. McKendrick [23] în 1927 și, de atunci, nu a încetat să-și dovedească utilitatea. O prezentare foarte cuprinzătoare și pertinentă a modelelor matematice din epidemiologie este cea a lui H.W. Hethcote [22].

În principal există două tipuri de modele matematice care sunt utilizate în epidemiologie: modelele dinamice și cele statice. Aceste două tipuri de modele se află într-o relație simbiotică: modelele matematice dinamice stau la baza diverselor abordări științifice ale bolilor transmisibile, iar cele statistice fac legătura cu situațiile reale. Gradul ridicat de generalitate al modelelor matematice face ca acestea să fie aplicabile nu numai epidemiilor umane, ci și celor din lumea animală, în ecosisteme. Dar, deși aceste modele par foarte simple, din punct de vedere matematic ele pun niște probleme care nu au întotdeauna o soluție simplă, sau chiar sunt probleme care încă nu au un răspuns satisfăcător. Modelul *SIR*, care stă la baza tuturor modelelor epidemiologice recente este un sistem dinamic clasic (a se vedea M. Hirsh, S. Smale, R.L. Devaney [5]), dar importanța lui transcende cu mult aspectul didactic-clasic. Evoluțiile din ultimele luni ale propagării pandemiei provocate de virusul COVID-19 pot fi studiate, în bună măsură, cu ajutorul modelelor matematice epidemiologice de tip *SIR*.

La jumătatea lunii martie 2020 a fost publicat primul raport al „Imperial College COVID-19 Response Team” [20] care, pe baza prezentării unei analize obținută cu ajutorul modelelor cunoscute, a prezis cel puțin câteva sute de mii de victime numai în Marea Britanie, în caz că nu se iau măsuri de distanțare socială și în lipsa unor instrumente farmaceutice de tip medicamente antivirale sau vaccinuri.

În epidemiologie se utilizează frecvent modele dinamice pentru evoluția bolilor contagioase, numite *modele cu compartimente*. Se consideră o populație (o localitate, o aglomerare de localități,

un județ, o țară, etc.) stabilă cu  $N$  locuitori (se ignoră nașterile, decesele și migrările), relativ omogenă, în care interacțiunile dintre locuitori au loc în mod continuu. Această populație se împarte în compartimente notate cu  $M, E, S, I, R$ , cu următoarele definiții:

$M$  este numărul bebelușilor care au imunitate pasivă, moștenită în mod natural de la mamă, dar care durează un număr limitat de luni.

$S$  este numărul de indivizi care sunt susceptibili de a fi infectați, care nu au imunitate.

$E$  este numărul indivizilor care sunt în perioada latentă de infectare dar care încă nu sunt contagioși.

$I$  este numărul indivizilor care sunt infectați și care sunt contagioși, adică îi pot infecta pe oricare dintre indivizii din compartimentul  $S$  cu care intră în contact.

$R$  este numărul indivizilor care au fost infectați dar care, fie s-au vindecat căpătând imunitate și deci nu mai sunt contagioși, fie au decedat.

Transferul dintre compartimente poate avea loc doar în următoarele moduri:

- din compartimentul  $M$  se poate trece doar în compartimentul  $S$  după un interval de timp relativ constant;
- din compartimentul  $S$  se poate trece doar în compartimentul  $E$  pentru un interval de timp relativ constant;
- din compartimentul  $E$  se poate trece doar în compartimentul  $I$  al celor infectați și contagioși;
- din compartimentul  $I$  se poate trece doar în compartimentul  $R$  fie prin vindecare și căpătarea unei imunități naturale fie prin deces.

$$M \rightarrow S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R$$

Modelul cu compartimente descris se numește MSEIR și este unul dintre cele mai complexe tipuri de model epidemiologic.

W.O. Kermack și A.G. McKendrick (1927) au publicat rezultatele obținute pe un model dinamic simplificat  $SIR$  cu doar trei compartimente,  $S, I$ , și  $R$ , numit și *modelul clasic pentru epidemie*, în care au loc doar următoarele transferuri:

- din compartimentul  $S$  se poate trece doar în compartimentul  $I$ ;
- din compartimentul  $I$  se poate trece doar în compartimentul  $R$ .

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

Modelul dinamic *SIR* se obține considerând mai departe următoarele presupuneri:

- sistemul dinamic evoluează în timp continuu iar funcțiile  $S$ ,  $I$ , și  $R$  sunt funcții de timp  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$  netede, în limbaj matematic având semnificația că sunt diferențiabile de orice ordin (indefinit diferențiabile) pe intervalul de timp  $[0, \infty)$ .

- este inclus în model un parametru care controlează transferul între compartimentele  $S$  și  $I$ , cu semnificația că reprezintă numărul mediu de contacte suficient pentru infectare, pe unitatea de timp;

- este inclus în model rata de transfer între compartimentul  $I$  și compartimentul  $R$ , care cuprinde atât rata de vindecare cât și rata de deces, fără a face diferențiere între acestea două, cu semnificația că  $1/\text{rată}$  este intervalul de timp în care un individ rămâne infectat.

Din presupunerea că numărul de indivizi rămâne constant rezultă că  $S(t)+I(t)+R(t)=N$  la orice moment  $t$ . Modelul clasic *SIR* este, din punct de vedere matematic, un sistem de ecuații diferențiale de ordinul 1, cu datele inițiale  $s(0)=s_0$ ,  $i(0)=i_0$ ,  $r(0)=r_0$ , care descriu sistemul la momentul de pornire, caz în care vorbim despre o *problemă cu valori inițiale (PVI)*. În literatura de specialitate există multe forme ale acestui model clasic, bazate pe datele reale colectate în cazul unei epidemii trecute (nu se pot modela parametrii sistemului dinamic în timpul desfășurării unei epidemii ci numai după ce aceasta a luat sfârșit și sunt colectate toate datele disponibile). Deși aparent simplu, sistemul *SIR* este neliniar și nu se cunosc forme explicite analitice ale soluțiilor sistemului, deși sunt cunoscute forme parametrice, soluții prin serii de puteri, ș.a., (T. Harko, F.S.N. Lobo, M.K. Mak [21]). Evoluția sistemului dinamic *SIR*, deci aspectul calitativ, este diferită în funcție de așa numitul *număr de reproducere*  $r$  ( $r_0$ ). Numărul de reproducere este important fiindcă ne arată cum va evolua răspândirea bolii din punct de vedere epidemiologic: conform unui rezultat arhicunoscut de analiză matematică care spune că semnul derivatei unei funcții controlează caracterul monoton (creștere/descreștere) al funcției, iar semnul derivatei funcției  $i(t)$  se poate observa din a doua ecuație a sistemului *SIR*.

Un sistem dinamic se spune că are o *bifurcație* dacă la o schimbare mică a unui anumit parametru (parametrul de bifurcație) are loc o schimbare a sistemului esențială din punct de vedere calitativ. În cazul sistemului dinamic *SIR*, parametrul de bifurcație este numărul de reproducere  $r$  iar bifurcația are loc pentru  $r$  aproape de valoarea 1, în sensul următor:

- dacă  $r > 1$  atunci funcția  $i(t)$ , care descrie numărul de indivizi infectați, crește până la o valoare maximă după care începe să scadă și spunem că are loc o epidemie.

- dacă  $r < 1$  atunci funcția  $i(t)$  descrește de la valoarea inițială  $i(0)$  până la valori apropiate de zero și în acest caz nu are loc o epidemie.

În absența unei soluții explicite și pentru a avea o perspectivă asupra a ce se poate spune din punct de vedere calitativ despre modelul  $SIR$ , de obicei se face o discretizare de tip Euler, care înseamnă că facem o eșantionare a intervalului de timp  $[0, T]$  în intervale de timp de lungimi egale  $DT$ , iar în loc de funcții avem șiruri  $(s_n)$ ,  $(i_n)$ ,  $(r_n)$ , cu date inițiale  $s(0)=s_0$ ,  $i(0)=i_0$ ,  $r(0)=r_0$ . Se obține în acest fel un sistem de relații de recurență, numit *sistem cu diferențe*, în loc de sistem de ecuații diferențiale.

Avantajul sistemului cu diferențe este că putem avea foarte rapid soluții numerice, simulări, comparații cu date reale, etc.

Modelul dinamic  $SIR$  ne oferă posibilitatea să înțelegem cam ce anume se poate întâmpla cu evoluția unei epidemii și cam la ce anume să ne așteptăm. Numărul de reproducere  $r$  ne spune dacă avem o epidemie sau nu și avem doi parametri ai modelului cu care se poate lucra pentru limitarea epidemiei. Unul dintre parametri ține de organizare socială și instituții publice iar celălalt ține de aspecte medicale. În absența remediilor medicale de tip medicamente antivirale și vaccinuri ne rămâne doar să încercăm să micșorăm parametrul "social" prin măsurile care se iau în timpul epidemiei. În realitate, cei doi parametri nu sunt constanți ci variază în timp, însă aspectul general al răspândirii epidemiei se poate obține chiar și în acest caz utilizând discretizarea modelului  $SIR$ .



## 2. MODELE LINIARE DINAMICE

Modelele dinamice sunt utilizate pentru modelarea evoluției agentului patogen [26], a interacțiunilor imunologice complexe [27] și a eterogenității gazdei [28]. Un model dinamic încorporează în mod explicit mecanisme epidemiologice cunoscute sau ipotetice pentru prognozarea evoluției epidemiologice a bolilor patologice în diferite scenarii.

Modelele de prognoză pot fi clasificate în patru grupe: modele mecaniciste, modele bazate pe agenți, modele de învățare artificială și modele dinamice [29].

Modelele mecaniciste sunt reprezentate de ecuații diferențiabile ce descriu mecanismul de transmitere a bolilor. Un exemplu de model mecanicist este modelul compartimentar care împarte populația în compartimente sau subpopulații, și descrie matematic modul în care indivizii din populației trec de la un compartiment la altul [30]. Subpopulațiile se obțin pe baza statutului bolilor, vârstei, factorului de risc, și nu numai. Unele modele mecaniciste sunt SIR și SEIR, unde S reprezintă populația susceptibilă, E pentru populația infectată, dar nu infecțioasă, I pentru populația infecțioasă și R pentru populația recuperată sau vindecată [29]. Adesea, modelul SIR este generalizat în modelul SEIR, prin adăugarea unei etape sau a unui compartiment adițional al populației expuse (E), adică populația formată din indivizii care au fost infectați, dar nu sunt încă contagioși [31].

Modelele bazate pe agenți (ABM) simulează o populație care imită o populație reală utilizând date reale, de exemplu, obținute prin sondaj. Pe baza acestor date, răspândirea bolii este simulată obținându-se o aproximație a modului de transmitere a bolii într-o populație reală [32, 33, 34], luând în considerare comportamentul indivizilor.

Modelele de învățare artificială sunt modele care învață tipare în bolile transmisibile utilizând aceste tipare obținute pentru prognoză. Aceste modele adesea nu se bazează pe un model mecanist al bolii [35, 36].

Modelele dinamice au avantajul de a combina un model mecanist într-un context probabilistic datorită căreia aceste modele sunt unele dintre cele mai populare modele de prognoză a bolilor epidemice [37, 38].

### 3. MODELE DE EVALUARE BAZATE PE DATE PENTRU EPIDEMIA COVID-19

În ultimele decenii, modelele matematice de transmitere a bolilor au fost utile pentru a obține informații despre dinamica de transmitere a bolilor infecțioase și rolul potențial al diferitelor strategii de intervenție. Utilizarea modelelor de transmitere a bolilor pentru a genera prognoze epidemice pe termen scurt și pe termen lung a crescut odată cu creșterea numărului de focare de boli infecțioase emergente și re-emergente în ultimele decenii. Acest lucru a evidențiat necesitatea de a examina ipotezele care stau la baza modelelor de răspândire și de control al bolii, precum și de a înțelege modul în care aceste ipoteze afectează estimările parametrilor epidemiologici cheie și previziunile epidemiei asociate. Pentru a genera prognoze epidemice utile pentru luarea deciziilor în materie de sănătate publică, este necesar să se proiecteze modele fiabile care să surprindă caracteristicile de transmitere de bază pentru agenți patogeni și contexte sociale specifice. Cercetări recente au reînnoit interesul pentru identificarea semnăturii caracteristicilor modelelor de creștere a epidemiilor, în special la primele generații ale bolii, ceea ce ar putea contribui la îmbunătățirea înțelegerii dinamicii de transmitere a bolilor infecțioase și a informa proiectarea modelelor de răspândire a bolii. Ingredientele importante ale modelului includ structuri ale populației realiste și rețelele de contact asociate, configurații de eterogenitate adecvate în sensibilitate și infecțiozitate, precum și posibilitatea modificărilor de comportament reactiv timpuriu care alterează rata de transmisie. În acest material oferim o trecere în revistă a abordărilor majore de modelare matematică care sunt utile pentru a surprinde profilurile de creștere epidemice timpurii.

De parte de a completa, vom prezenta opt funcții empirice cu formule explicite - funcții liniare, pătratice, cubice, exponențiale, funcțiile lui Hill's, Logistic, Gompertz și Richards [26], patru metode de inferență statistică - creștere exponențială, probabilitate maximă, număr secvențial de reproducere Bayesian și dependent de timp [27, 28], precum și cinci modele ODE - SIR, SEIR, SEIR-QD [29], SEIR-AHQ [30] și SEIR-travel.

### 3.1. Modele simple

Ne-am propus să investigăm mai întâi câteva modele dinamice simple.

Modelul liniar este descris de ecuația:

$$C(t) = a_1 t + a_0 \quad (1)$$

Modelul quadratic este descris de ecuația:

$$C(t) = a_2 t^2 + a_1 t + a_0 \quad (2)$$

Modelul cubic este descris de ecuația:

$$C(t) = a_3 t^3 + a_2 t^2 + a_1 t + a_0 \quad (3)$$

Modelul exponențial este descris de ecuația:

$$C(t) = K e^{\gamma t} \quad (4)$$

Modelul de creștere logistică cu trei parametri este descris de ecuația:

$$C(t) = \frac{K}{1 + e^{-\gamma(t-\tau)}} \quad (5)$$

Modelul Hill's este descris de ecuația:

$$C(t) = \frac{a_1 - a_2}{1 + \left(\frac{t}{\sigma}\right)^p} + a_2 \quad (6)$$

Modelul Gompertz este descris de ecuația:

$$C(t) = K e^{-\gamma(t-\tau)} \quad (7)$$

Modelul Richards este descris de ecuația:

$$C(t) = \frac{K}{[1 + \alpha e^{-\alpha\gamma(t-\tau)}]^{1/\alpha}} \quad (8)$$

Dintre acestea trei modele: modelul de creștere logistică cu trei parametri [40], modelul de creștere Gompertz [41] și modelul Richards [42], sunt utilizate pe scară largă pentru a studia procesele de creștere cumulate în formă de S, de ex. curbe epidemice [34,35,37,38,39,42]. Vom nota numărul cumulativ real (sau teoretic) de cazuri în funcție de timp (sau zi)  $t$  de  $C(t)$  și, de asemenea,  $C(t)$  reprezintă dimensiunea epidemiei instantanee la momentul  $t$ .

În cazul modelelor (5), (7), (8),  $K$  reprezintă numărul maxim de cazuri cumulate sau dimensiunea finală a epidemiei cu un val unic corespunzător unui focar,  $\gamma$  este rata de creștere intrinsecă pe cap de locuitor a populației infectate, iar  $\tau$  este punctul unic de inflexiune corespunzător timpului. Pentru modelul Richards din (8), termenul  $\alpha$  reprezintă exponentul abaterii standard al curbei epidemice cumulative în formă de S pentru  $C(t)$ . În cazul special  $\alpha = 1$ , modelul Richards (8) devine modelul logistic (5). Spre deosebire de modelul logistic din (5), modelul Richards nu mai este simetric față de punctul de inflexiune ( $\tau$ ) când  $\alpha \neq 1$ .

Punctul de inflexiune,  $\tau$ , este definit ca punctul de timp în care apare semnul modificării vitezei de acumulare a cazurilor, adică schimbarea de la creștere la descreștere sau invers. Prin urmare,  $\tau$  este momentul în care traiectoria data de incidență zilnică (sau săptămânală) începe să scadă, ceea ce înseamnă că rata de creștere extrinsecă atinge valoarea maximă. Punctul de inflexiune indică, de asemenea, începutul unei faze epidemice care trece de la accelerație la decelerare. Parametrii modelului  $K$ ,  $\gamma$  și  $\tau$  au o importanță epidemiologică. Acești parametri pot fi estimați prin adaptarea modelelor de creștere la datele epidemice ale focarului. Se poate adopta o abordare standard neliniară a metodei celor mai mici pătrate (NLS) pentru construirea modelului și estimarea parametrilor.

Numărul de reproducere,  $R$ , este numărul mediu de cazuri infecțioase secundare produse de un caz infectat în timpul unui focar de boală [33,36,43]. Când o populație este total susceptibilă (adică 100%),  $R$  devine numărul de reproducere inițial,  $R_0$  [32,44]. Atunci când o boală ajunge pentru prima dată într-un loc (sau regiune),  $R$  estimat poate fi tratată ca  $R_0$ . În urma studiilor anterioare [31,33,43,45], numărul de reproducere ( $R$ ) poate fi dat de (9).

$$R = \frac{1}{M(-\gamma)} = \frac{1}{\int_0^{\infty} e^{-\gamma k} h(k) dk} \quad (9)$$

În cadrul acestui model,  $\gamma$  reprezintă rata de creștere intrinsecă pe cap de locuitor din modelul de creștere din ecuațiile (1-3), iar  $\kappa$  este intervalul serial al infecției. Funcția  $h(\cdot)$  reprezintă distribuția de probabilitate a intervalului serial,  $\kappa$ . Prin urmare, funcția  $M(\cdot)$  este transformata Laplace pentru  $h(\cdot)$ ,  $M(\cdot)$  fiind cunoscută de către statisticieni drept funcția de generare a momentului (MGF) pentru o distribuție de probabilitate.

În continuare vom descrie modelele SEIR și generalizări ale acestora, precum și metodele de estimare a probabilității maxime utilizate pentru calcularea numărului de reproducere de bază pentru COVID-19 pentru modelul classic SEIR.

## 3.2. Modele SEIR

### 3.2.1. Descrierea modelului

Presupunem că timpul este măsurat în zile, notat  $t$  și definim numărul de cazuri incidente la momentul  $t$  ca  $dI_t$ . Vom folosi indicele  $t$  pentru a nota timpul, unde notarea pentru timp trebuie rezervată ca limită superioară a unei sume. Punctul final al unei serii de timp va fi notat  $T$ . Folosind această formalizare, scriem numărul de cazuri cumulate la momentul  $t$  ca

$$I_t = \sum_{i=1}^t dI_i$$

Pentru majoritatea modelelor noastre de aici, presupunem, de asemenea, că există un număr inițial de cazuri la momentul respectiv  $t = 0$ , notat  $I_0$ . Vom defini, de asemenea, numărul de cazuri recent recuperate la momentul  $t$ ,  $dR_t$  și numărul total de cazuri recuperate la momentul  $t$  ca  $R_t$ . Populația susceptibilă la momentul  $t$  este scrisă în mod similar  $S_t$  și populația totală  $N_t = S_t + I_t + R_t$ . În modelul SEIR, introducem și numărul de persoane infectate asimptomatice (persoane „expuse”) ca  $E_t$  în urma unei notări similare.

Se presupune că boala are un timp de generare notat  $w$ , care este timpul dintre infecția într-un caz primar și prima infecție într-un caz secundar. În cazul în care se presupune că acesta variază la fiecare punct de timp, se notează  $w_t$  și unde se presupune că este o funcție de timp, se scrie  $w(t)$ . În acest caz, timpul poate scris ca indice, pentru a permite calcularea diferențelor de timp sau a intervalelor de timp, astfel încât, de exemplu, un timp de generare constant înmulțit cu o perioadă de timp între două puncte de timp arbitrare poate fi notat  $w(t_k - t_i)$ .

Pentru modelele SEIR există mai mulți parametri cheie, definiți după cum urmează:

- $\beta$ , forța infecției
- $\kappa$ , rata la care persoanele expuse (asimptomatice) devin simptomatice
- $\gamma$ , rata la care persoanele infectate se recuperează
- $\mu$ , rata de deces. datorită bolii

Numărul inițial de reproducere este notat ca  $R_0$  și acesta se poate schimba în funcție de timp  $t$  fiind notat  $R_t$ ; iar ca funcție continuă se scrie  $R(t)$ . În cazul în care este folosit într-o sumă arbitrară (de exemplu, atunci când insumăm rezultatele diferitelor modele la momentul  $i$ ) se scrie ca  $R_i$ .

### 3.2.2. Metode de estimare a modelor SEIR

Vom prezenta patru metode separate pentru estimarea lui  $R_0$ .

#### Modelul de creștere exponențială

Modelul de creștere exponențială [46] presupune că epidemia suferă o creștere exponențială în primele etape ale epidemiei, înainte ca efectele dinamice ale imunității populației să înceapă să aibă efect. Schema de creștere exponențială este definită de o rată de creștere  $r$ , care poate fi

estimată prin regresie log-liniară în etapa anterioară a epidemiei. Alegerea lungimii seriei de studiat se face prin metode statistice și pe baza datelor se generează distribuția timpului de generare.

Apoi, estimăm numărul de reproducere de bază ca

$$R_0 = \frac{1}{M(-r)}$$

unde  $M$  este momentul funcției de generare pentru distribuția timpului de generare.

### Modelul de estimare prin verosimilitatea maximă

Această metodă estimează numărul de reproducere initial folosind metoda de estimare a verosimilității maxime bazată pe presupunerea că numărul de cazuri generate dintr-un singur caz este distribuit Poisson și depinde de numărul de reproducere initial [47]. Această metodă folosește numărul de cazuri incidente la fiecare moment, și construiește o probabilitate în funcție de numărul de reproducere initial,

$$ll(R_0) = \sum_{i=1}^T \log \left( \frac{e^{-\mu_i} \mu_i^{dI_i}}{dI_i!} \right)$$

Aici se presupune că rata la cel de-al doilea moment depinde de numărul de reproducere initial ca

$$\mu_t = R_0 \sum_{i=1}^t dI_{t-i} w_i$$

Această metodă necesită, de asemenea, ca perioada în care se produce o creștere exponențială să fie identificată din date folosind instrumente statistice. Această perioadă definește timpul maxim  $T$  pentru care este calculată probabilitatea. Probabilitatea poate fi maximizată pentru a găsi  $R_0$ .

### Metoda secvențierii bayesiene

Această metodă presupune că distribuția posterioară a numărului de reproducere initial,  $R_0$ , poate fi calculată pe baza probabilității observării a noi cazuri incidente la momentul  $t$  și a unei probabilitati non-informative pentru  $R_0$  [48]. O distribuție posterioară a probabilității pentru  $R_0$  este definită ca fiind

$$P(R_0 | dI_0, \dots, dI_{t+1}) = \frac{P(dI_{t+1} | R_0, dI_0, \dots, dI_t) P(R_0 | dI_0, \dots, dI_t)}{P(dI_0, \dots, dI_t)}$$

Aici

- $P(dI_{t+1}|R_0, dI_0, \dots, dI_t)$  este probabilitatea observării cazurilor incidente la momentul  $t + 1$ , având în vedere valoarea  $R_0$  și a observațiilor anterioare ale cazurilor incidente,
- $P(R_0|dI_0, \dots, dI_t)$  este o distribuție a priori a numărului de reproducere initial
- $P(dI_0, \dots, dI_t)$  este probabilitatea totală a observării cazurilor incidente.

Acesta este un mecanism clasic de actualizare bayesian, în care probabilitatea pentru pasul (momentul)  $t$  este distribuția posterioară de la pasul  $t-1$ . Pentru a face acest model utilizabil, se presupune că incidența la momentul  $t$  are o distribuție Poisson cu media

$$\mu_t = dI(t-1)e^{\lambda(R_0-1)}$$

Acest model presupune și o perioadă de creștere exponențială.

### Numere de reproducere dependente de timp

Această metodă presupune o însumare a numerelor de reproducere estimate secvențial  $R_t$  [49]. Ea necesită calcularea probabilităților oricărui caz dat cauzat de orice alt caz anterior, prin definirea  $p_{ij}$ , probabilitatea ca cazul  $i$  să fie infectat de caz  $j$  astfel

$$p_{ij} = \frac{dI_i(t_i - t_j)}{\sum_{k \neq i} dI_k w(t_i - t_k)}$$

Din aceasta, un număr de reproducere efectiv  $R_j$  poate fi calculat prin însumarea tuturor acestor probabilități,

$$R_j = \sum_i p_{ij}$$

și nr de reproducere de bază va fi estimat prin media tuturor numerelor de reproducere efective pe o multime particulara de valori pentru timp,

$$R_t = \frac{1}{dI_t} \sum_{t_j=t} R_j$$

Acest model presupune că numărul de reproducere initial poate fi aproximat cu media numărului de reproducere efectiv în timpul epidemiei.

### 3.3. Modelul matematic SIR

O descriere matematică simplă a procesului răspândirii unei boli la o populație este așa-numitul model SIR, care împarte populația (fixă) de  $N$  persoane în trei „compartimente” care pot varia în funcție de timp,  $t$ :

- $S_t$  reprezintă numărul de persoane susceptibile, dar încă nu sunt infectate cu boala;
- $I_t$  este numărul de persoane infectate;
- $SR_t$  sunt acei indivizi care s-au recuperat de boală și au acum imunitate la ea.

Modelul SIR descrie schimbarea populației în fiecare dintre aceste compartimente cu ajutorul a doi parametri,  $\beta$  și  $\gamma$ .

$\beta$  descrie *rata de contact efectivă* a bolii: un individ infectat intră în contact cu  $\beta N$  alți indivizi pe unitatea de timp (din care fracția care este susceptibilă de a contracta boala este  $S/N$ ) iar  $\gamma$  este *rata medie de recuperare*: adică  $1/\gamma$  este perioada medie de timp în care un individ infectat poate transmite boala.

Ecuatiile diferențiale care descriu acest model au fost pentru prima dată derivate de Kermack și McKendrick [50]:

$$\begin{aligned}\frac{dS_t}{dt} &= -\beta \frac{S_t I_t}{N} \\ \frac{dI_t}{dt} &= \beta \frac{S_t I_t}{N} - \gamma I_t \\ \frac{dR_t}{dt} &= \gamma I_t\end{aligned}$$

### 3.4. Modelul matematic SEIR (model epidemic cu coeficienți care depind de timp)

Prezentăm un model SEIR (Susceptible-Exposed-Infected-Removed) ca ghid în această lucrare, deși metodologia poate fi aplicată și la alte sisteme dinamice. Modelul este prezentat în continuare;  $S$  prezintă indivizii susceptibili,  $E$  pentru indivizii infectați, dar nu infecțioși,  $I$  pentru infecțioși și  $R$  pentru indivizii îndepărtați (scosi din calcul).

Infecțiile noi apar la o rată  $\beta S_t(I/N)$ , ceea ce implică faptul că indivizii susceptibili realizează contacte efective cu o rată  $\beta$  (rata de contact efectivă) și doar o fracțiune din aceste contacte sunt realizate cu indivizi infecțioși. Timpul mediu petrecută în compartimentele  $E$  și  $I$  este dat de  $k^{-1}$  și, respectiv,  $\gamma^{-1}$ .



$$\begin{aligned}\frac{dS_t}{dt} &= -\beta S_t \frac{I_t}{N} \\ \frac{dE_t}{dt} &= \beta S_t \frac{I_t}{N} - kE_t \\ \frac{dI_t}{dt} &= kE_t - \gamma I_t \\ \frac{dR_t}{dt} &= \gamma I_t\end{aligned}$$

Numărul de reproducere initial,  $R_0$ , reprezintă numărul de infecții secundare de la un individ infectat initial într-o populație complet susceptibilă. O cantitate relativă este numărul de reproducere efectiv,  $R_t$ , care se referă la numărul de cazuri secundare derivate la un individ infectat la momentul  $t$ .  $R_t$  este o cantitate dependentă de context, de mare interes pentru factorii de decizie, deoarece indică posibilitatea creșterii epidemiei ( $R_t > 1$ ) sau a scăderii ( $R_t < 1$ )

### Modelul matematic SEIR programabil (implementarea programului)

S-a folosit un model SEIR standard pentru descrierea epidemiei și s-a estimat forța de infecție folosind metoda estimării prin verosimilitatea maximă. Cu ajutorul acesteia și din ceilalți parametri asumați s-a folosit expresia standard pentru numărul de reproducere initial al modelului SEIR pentru a calcula  $R_0$ . Pentru estimarea distribuției posterioare s-a folosit simularea Monte Carlo Metropolis-Hastings. Detaliile sunt prezentate mai jos.

### Ecuțiile modelului programat

Au fost folosite ecuațiile modelului standard SEIR și s-a inclus raportul  $\frac{S}{N}$  în forța de infecție  $\beta$  astfel încât acesta să nu mai fie inclus explicit în ecuații. Acest lucru s-a făcut deoarece în perioada de creștere a infecției numărul de persoane sensibile a fost aproape egal cu cel al populației, deci raportul a fost aproximativ unitar și deoarece  $S \approx N$  intră în ecuații direct, valoarea lui  $\beta$  va fi aproximativ  $10^{-7}$  (pentru Wuhan) la  $10^{-9}$  (pentru China), ceea ce va face ca estimarea probabilității să fie extrem de sensibilă. Cu acest raport inclus în forța de infecție, ne așteptăm să estimăm valori de  $\beta$  de ordinul a aproximativ  $10^{-1}$ , care este tratabil în majoritatea rutinelor de optimizare.

Ecuțiile modelului sunt:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta I - kE - \mu I$$

$$\frac{dI}{dt} = kE - \gamma I - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

Mortalitatea de fond a fost presupusă a fi neglijabilă în raport cu alți parametri și cu mortalitatea datorată bolii. Sub această formulare, expresia pentru numărul de reproducere inițial, derivat din matricea generației următoare, [51] este

$$R_0 = \frac{\beta k}{(\gamma + \mu)(k + \mu)}$$

Am fixat valorile celorlalți parametri și am obținut o estimare pentru  $\beta$  folosind metoda de estimare a verosimilității maxime.

Trebuie remarcat faptul că un model mai complex de COVID-19 ar putea utiliza un compartiment separat pentru izolare, astfel încât fluxul din compartimentul infectat să fie împărțit între un compartiment de izolare și unul de neizolare. Nu s-a folosit acest model mai complex, deoarece dinamica recuperării nu este bine înțeleasă pentru COVID-19 și este foarte probabil ca timpul de izolare să fie mult mai scurt decât timpul de recuperare. Prin urmare, presupunem că toate cazurile sunt izolate pentru un timp mediu de 7 zile, ceea ce poate părea nerezonabil, dar este o consecință implicită a utilizării doar a cazurilor confirmate în modelarea bolii. În contextul epidemiei din China după 10 ianuarie, considerăm că este rezonabil să presupunem că toate cazurile confirmate sunt carantinate imediat și, probabil, în termen de 7 zile de la debutul simptomelor. Deși estimarea lui  $R_0$  depinde în mod extrem de mare de această presupunere, metoda de estimare a verosimilității maxime folosită va estima pur și simplu o valoare diferită pentru  $\beta$  dacă schimbăm această ipoteză de recuperare, iar valoarea lui  $R_0$  care rezultă din model nu va fi, prin urmare, semnificativ diferită, cu condiția ca presupunerea noastră cu privire la timpul de izolare să nu fie extrem de greșită.

### **Estimare prin metoda verosimilității maxime**

S-a implementat un algoritm de căutare pentru obținerea unei estimări punctuale pentru  $\beta$ , apoi s-a folosit algoritmul Metropolis-Hastings pentru a se obține o distribuție posterioară din care am obținut intervale de tip inter-quartile.

Verosimilitatea pentru acest model este

$$l(\beta, I_1, \dots, I_t) = \sum_{i=1}^t (-\mu_i - \ln(I_i!) + I_i \ln(\mu_i))$$

unde este  $\mu_i$  este numărul estimat al infectarilor momentul  $i$ , astfel încât log din verosimilitate este în esență măsurarea abaterii dintre numărul observat și numărul estimat de infecții totale (nu de infecții incidente).

Procedura de căutare pentru a găsi valoarea optimă a lui  $\beta$  a fost o simplă căutare unidimensională. Am împărțit intervalul de valori posibile ale lui  $R_0 \in [1,7]$  în 5000 de intervale, derivate din valoarea  $\beta$  la fiecare interval folosind formula SEIR și am calculat log din verosimilitate pentru fiecare dintre cele 5000 de valori. Valoarea optima a lui  $\beta$  a fost acea valoare pentru care logaritmul negativ din verosimilitate a fost maximizat, cu  $R_0$  corespunzător calculat din formula SEIR.

**Algoritmul Metropolis-Hastings** este un algoritm standard, [52] implementat după cum urmează, pentru o valoare dată de  $\beta_{start}$ :

1. Calculați  $\beta_{new} = \beta_{start} + z$ , unde  $z \sim N(0,0.2)$
2. Utilizând formula pentru probabilitatea, se calculeaza  $ll_{ratio} = \frac{l(\beta_{start})}{l(\beta_{new})}$
3. Obțineți un număr aleatoriu  $\theta \sim U(0,1)$
4. Dacă  $\theta < ll_{ratio}$ , atunci actualizați valoarea lui  $\beta_{start}$  cu  $\beta_{new}$
5. Dacă  $\theta \geq ll_{ratio}$ , păstrați  $\beta_{start}$
6. Repeta

Initial in algoritm  $\beta_{start} = \hat{\beta}$ , verosimilitatea maxima estimata. La pasul 1 am modificat usor starea, astfel încât

$$\beta_{new} = \max(\beta_{start} + z, 0.05).$$

pentru a ne asigura că forța de infecție poate fi negativă.

La fiecare iterație, valoarea finală a lui  $\beta$  a fost salvată pentru a genera o distribuție a forței de infecție. Acestea au fost apoi transformate într-o distribuție de  $R_0$  folosind formula SEIR.

### Calcularea mediilor ponderate

Au fost combinate rezultatele celor cinci estimări ale numărului de reproducere initial folosind o medie ponderată, cu ponderile definite pe baza concordantei pentru fiecare model a punctelor de date observate în perioada de timp definită. Pentru această ponderare s-a folosit funcția de pierdere (Loss) Poisson [53], care este definită ca

$$\mathcal{L} = \sum_{t=1}^T (\mu_t - I_t \ln(\mu_t))$$

unde  $\mu_t$  este numărul de infecții la momentul estimat de model. Au fost divizate toate ponderile la suma ponderilor și s-a calculat media ponderată folosind formula standard pentru o medie calculată peste ponderile  $w_i$ ,

$$\bar{R}_0 = \frac{\sum_{i=1}^5 w_i R_i}{\sum_{i=1}^5 w_i}$$

unde indicele  $i$  reprezintă numărul modelului,  $R_i$  este valoarea estimată a numărului de reproducere initial pentru modelul  $i$ , iar  $w_i$  este ponderea modelului  $i$ , adică funcția de pierdere Poisson  $\mathcal{L}_i$  standardizată prin suma tuturor funcțiilor de pierdere.

Pentru a obține un interval de încredere pentru numărul mediu ponderat de reproducere initial  $R_0$  este necesară o eroare standard ponderată. Aceasta pare să fie o problemă simplă, cu excepția faptului că estimarea numărului de reproducere initial din modelul SEIR nu are asociată nicio eroare standard, deoarece incertitudinea sa a fost estimată folosind algoritmul Metropolis-Hastings.

Abaterea standard a acestei distribuții poate fi redusă în mod arbitrar, mărind numărul de iterații ale algoritmului, deci nu poate oferi, în mod semnificativ, o măsură a incertitudinii. În schimb, se poate calcula eroarea standard ponderată pentru cele patru estimări care au avut erori standard, apoi le-am încercat (marit) cu măsura dimensiunii relative pentru funcția de pierdere Poisson a modelului SEIR. Dacă primele patru modele sunt indexate de la 1 la 4, iar funcțiile lor de pierdere sunt notate  $\mathcal{L}'_i$ , cu ponderi corespunzătoare

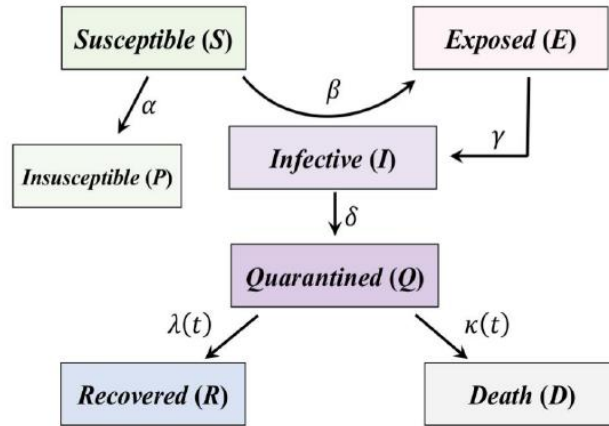
$$w'_i = \frac{\mathcal{L}'_i}{\sum_{i=1}^4 \mathcal{L}'_i}$$

și funcțiile de pierdere pentru toate cele cinci modele sunt indexate de la 1 la 5 și notat  $\mathcal{L}_i$ , atunci putem calcula o eroare standard ponderată marită ca

$$s_w = \frac{\sum_{i=1}^5 \mathcal{L}_i}{\sum_{i=1}^4 \mathcal{L}'_i} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 w'_i s_i^2}{\sum_{i=1}^4 w'_i s_i^2}}$$

unde este  $s_i^2$  este eroarea standard a modelului  $i$  cu  $i \in (1, \dots, 4)$ .

### 3.5. Modelul SEIR generalizat (SEIR-QD)



**Figura 1. Modelul epidemic SEIR-QD pentru COVID-19. Partea evidențiată arată modelul SEIR clasic**

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \alpha S(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \gamma E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \gamma E(t) - \delta I(t) \\ \frac{dQ(t)}{dt} &= \delta I(t) - \lambda(t)Q(t) - \kappa(t)Q(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \lambda(t)Q(t) \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \kappa(t)Q(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \alpha S(t)\end{aligned}$$

Pentru o nouă caracterizare a epidemiei de COVID-19 se generalizează modelul SEIR clasic [54-60] prin introducerea a șapte stări diferite, adică  $\{S(t), P(t), E(t), I(t), Q(t), R(t), D(t)\}$  care reprezintă, la momentul de timp  $t$ , numărul *cazurilor susceptibile*, al *cazurilor insusceptibile*, al *cazurilor expuse* (infectate, dar încă nu sunt infecțioase, într-o perioadă latentă), al *cazurilor infecțioase* (cu capacitate infecțioasă și care nu sunt încă în carantină), al *cazurilor în carantină* (confirmate și infectate), al *cazurilor recuperate* și al *cazurilor închise* (sau deces). Adăugarea unei noi stări de carantină este determinată de date, care împreună cu starea de recuperare

înlocuiesc starea R inițială din modelul SEIR clasic. Relațiile lor sunt date în Fig. 1 și caracterizate printr-un grup de ecuații diferențiale obișnuite (sau ecuații de diferențe dacă luăm în considerare un timp discret, vezi SI).

Constanta  $N = S + P + E + I + Q + R + D$  reprezintă totalul populației dintr-o anumită regiune. Coeficienții  $\{\alpha, p, \gamma^{-1}, \delta^{-1}, \lambda(t), \kappa(t)\}$  reprezintă *rata de protecție*, *rata de infectare*, *timpul mediu latent*, *timpul mediu de carantină*, *rata de vindecare* și *rata mortalității*. Pentru a ține cont de îmbunătățirea sănătății publice, cum ar fi promovarea purtării măștilor pe față, o urmărire mai eficientă a contactelor și o blocare mai strictă a comunităților, vom presupune că populația susceptibilă scade în mod constant și, prin urmare, introducem o rată de protecție pozitivă  $\alpha$  în model. În acest caz, numărul de reproducere inițial devine  $BRN = \beta * \delta^{-1} * (1 - \alpha)^T$ , unde T este numărul de zile.

Se poate menționa aici ca presupunem că rata de vindecare  $\lambda$  și rata mortalității  $k$  sunt ambele dependente de timp.

### 3.6. Modelul SEIR generalizat (SEIR-AHQ)

În această secțiune propunem un model compartimental „Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered” (SEIR) bazat pe progresia clinică a bolii, starea epidemiologică a indivizilor și măsurile de intervenție (Figura 2).

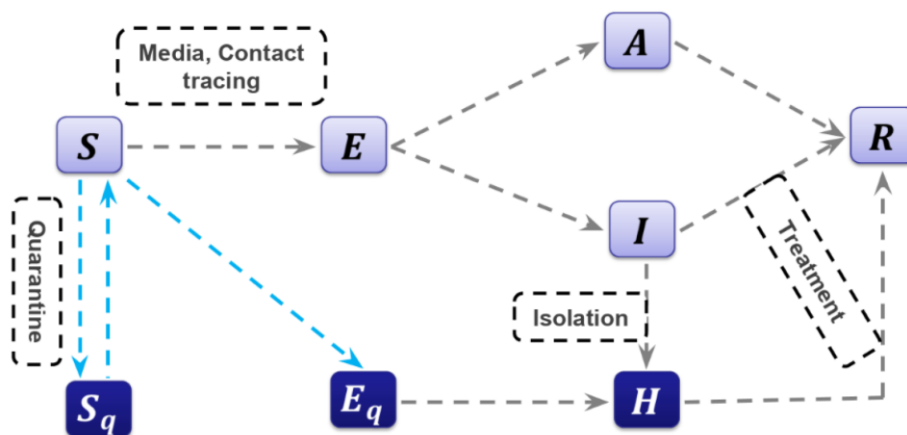


Figura 2. Modelul epidemic SEIR-AHQ pentru COVID-19.

În model s-a stratificat populația ca fiind *susceptibili* ( $S$ ), *expusi* ( $E$ ), *infectati dar asimptomatici* (pre-simptomatici) ( $A$ ), *infectati cu simptome* ( $I$ ), *spitalizati* ( $H$ ) și *recuperati* ( $R$ ), și în plus compartimente de *carantinati susceptibili* ( $S_q$ ), *izolati expusi* ( $E_q$ ) și *izolati infectati* ( $I_q$ ).

Cu urmărirea contactului, o anumită proporție,  $q$ , dintre indivizii expuși la virus va fi carantinată. Indivizii aflați în carantină pot fi mutate fie în compartimentul  $E_q$  sau  $S_q$ , în funcție de faptul că sunt infectați efectiv sau nu [61], în timp ce cealaltă proporție,  $1 - q$ , este formată din indivizi expuși virusului, cărora nu li s-a putut urmări contactul și sunt trecuți în compartimentul de expusi,  $E$ , odată ce sunt infectați efectiv sau rămân în compartimentul  $S$ . Fie  $\beta$  probabilitatea de transmisie și  $c$  rata de contact constantă. Persoanele aflate în carantină, dacă sunt infectate (sau neinfectate), se mută în compartimentul  $E_q$  (sau  $S_q$ ) cu o viteză de  $\beta cq$  (sau  $(1 - \beta)cq$ ). Cei care nu se află în carantină, dacă sunt infectați, se vor muta în compartimentul  $E$  cu o rată de  $\beta c (1 - q)$ . Persoanele infectate pot fi detectate și apoi izolate cu o viteză  $d_I$  și se pot deplasa și în compartimentul  $R$  datorită recuperării. Dinamica transmisiei este guvernată de următorul sistem de ecuații:

$$S' = -(\beta c + cq(1 - \beta)) S (I + \theta A) + \lambda S_q,$$

$$E' = \beta c (1 - q) S (I + \theta A) - \sigma E,$$

$$I' = \sigma \rho E - (\delta_I + \alpha + \gamma_I) I,$$

$$A' = \sigma (1 - \rho) E - \gamma_A A,$$

$$S_q' = (1 - \beta) cq S (I + \theta A) - \lambda S_q,$$

$$E_q' = \beta cq S (I + \theta A) - \delta_q E_q,$$

$$H' = \delta_I I + \delta_q E_q - (\alpha + \gamma_H) H,$$

$$R' = \gamma_I I + \gamma_A A + \gamma_H H,$$

unde simbolul ' reprezintă derivata în raport cu timpul iar ceilalți parametri sunt:

$c$  - Rata de contact

$\beta$  - Probabilitatea transmiterii per contact

$q$  - Rata de carantinare a persoanelor expuse

$\sigma$  - Rata de tranziție a indivizilor expuși din clasa infectată

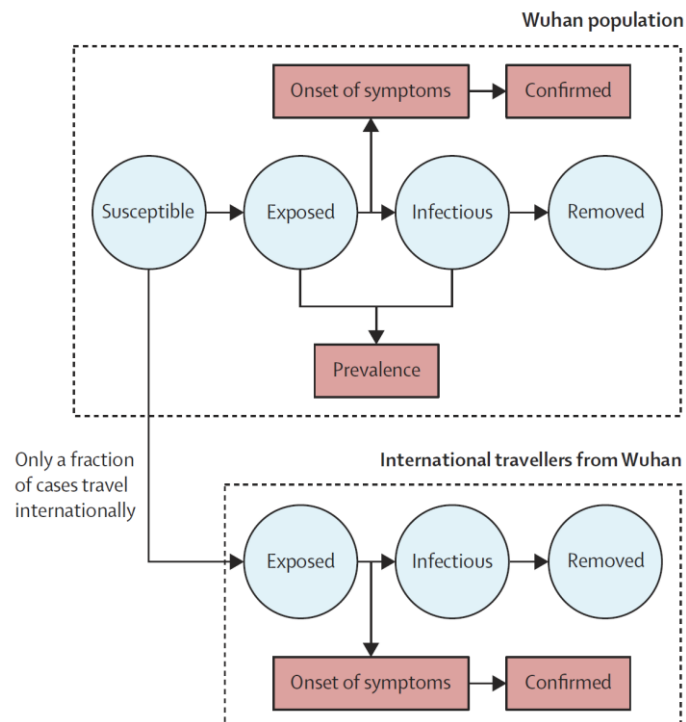
$\lambda$  - Rata cu care contactele neinfectate aflate în carantină au fost eliberate în comunitate

$\rho$  - Probabilitatea de a prezenta simptome în rândul persoanelor infectate

$\delta_I$  - Rata de tranziție a persoanelor infectate simptomatice la clasa de infectați aflați în carantină

$\delta_q$  - Rata de tranziție a persoanelor expuse aflate în carantină la clasa de infectati aflatii în carantină  
 $\gamma_I$  - Rata de recuperare a persoanelor infectate simptomatice  
 $\gamma_A$  - Rata de recuperare a persoanelor infectate asimptomatice  
 $\gamma_H$  - Rata de recuperare a persoanelor infectate aflate în carantină  
 $\alpha$  - rata de deces indusă de boală  
 $S(0)$  - Populație inițial sensibilă  
 $E(0)$  - Populația expusă inițial  
 $I(0)$  - Populație infectată simptomatică inițială  
 $A(0)$  - Populație infectată asimptomatică inițială  
 $S_q(0)$  - Populația inițială sensibilă în carantină  
 $E_q(0)$  - Populația inițială expusă în carantină  
 $H(0)$  - Populația inițială infectată în carantină  
 $R(0)$  - Populația inițial recuperată

### 3.7. O altă versiune extinsă a modelului SEIR – SEIR-travel



**Figura 3: Structura modelului SEIR-travel**



Exista o versiune extinsă a modelului SEIR care reflecta dinamica specifică bolii Codiv-19. Extensiile acestui modelului includ: un compartiment pentru cazurile asimptomatice, două compartimente cumulative - unul pentru cazurile simptomatice și cealalt pentru cazuri confirmate - și două compartimente identice pentru persoanele expuse și infectate, care rezultă în perioada de incubație cu distribuitie Erlang și, respectiv, din perioada infecțioasa. Se poate simula dinamica folosind schema numerică Euler-Maruyama unde termenul de zgomot corespunde vitezei de transmisie stocastică, care a fost modelata ca mișcare browniană geometrică standard.

Sistemul de ecuații diferențele stocastice rezultat este descris schematic în Figura și este dat explicit mai jos:

Modelul compartimental pentru populatia din Wuhan:

$$S(t+1) = S(t) - \beta(t) S(t) [ I_{1w}(t) + I_{2w}(t) ] / N$$

$$E_{1w}(t+1) = E_{1w}(t) + (1 - f) \beta(t) S(t) [ I_{1w}(t) + I_{2w}(t) ] / N - 2\sigma E_{1w}(t)$$

$$E_{2w}(t+1) = E_{2w}(t) + 2\sigma E_{1w}(t) - 2\sigma E_{2w}(t)$$

$$I_{1w}(t+1) = I_{1w}(t) + 2\sigma E_{2w}(t) - 2\gamma I_{1w}(t)$$

$$I_{2w}(t+1) = I_{2w}(t) + 2\gamma I_{1w}(t) - 2\gamma I_{2w}(t)$$

$$Q_w(t+1) = Q_w(t) + 2\sigma E_{2w}(t) e^{-\gamma\kappa} - \kappa Q_w(t)$$

$$D_w(t+1) = D_w(t) + 2\sigma E_{2w}(t) e^{-\gamma\kappa}$$

$$C_w(t+1) = C_w(t) + \kappa Q_w(t)$$

Aici  $S(t)$  este numărul de indivizi susceptibili la momentul  $t$ ;  $E_{1w}(t)$  și  $E_{2w}(t)$  sunt persoane din prima și a doua perioadă de incubație distribuite Erlang;  $I_{1w}(t)$  și  $I_{2w}(t)$  sunt persoane în prima și a doua perioadă a perioadei de infectare distribuite de Erlang;  $Q_w(t)$  este numărul de cazuri simptomatice raportate la momentul  $t$ ;  $D_w(t)$  este numărul cumulat de cazuri cu simptome la momentul  $t$ ;  $C_w(t)$  este numărul cumulativ de cazuri confirmate la momentul  $t$ . Se includ două compartimente pentru I și E deoarece combinația acestor compartimente cu timpul de așteptare cu distribuție exponențiala creează o distribuție Erlang cu parametrul 2, care este o reprezentare mai realistă a distribuției maxime a perioadei de incubatie și de infectare.

$\beta(t)$  este rata de transmisie la momentul  $t$ ;  $\sigma$  este viteza de a deveni simptomatic (adică 1/perioada de incubație);  $\gamma$  = viteza de izolare (adică 1/întârzierea de la debut la spitalizare);  $\kappa$  este rata de raportare (adică 1/întârzierea de la debut la confirmare);  $f$  este fracția cazurilor care călătoresc;  $N$  este dimensiunea populației. Prin urmare, presupunem implicit că toți indivizii devin simptomatici

și acest lucru se întâmplă în același timp în care devin infecțioși. Termenul  $e^{-\gamma\kappa}$  din ecuația pentru  $Q_w(t)$  reprezintă probabilitatea ca unele cazuri să se recupereze înainte de a fi confirmate.

Modelul compartimental pentru cazurile de tip călători de la Wuhan:

$$E_{1T}(t+1) = E_{1T}(t) + f\beta(t)S(t)[I_{1w}(t) + I_{2w}(t)] - 2\sigma E_{1T}(t)$$

$$E_{2T}(t+1) = E_{2T}(t) + 2\sigma E_{1T}(t) - 2\sigma E_{2T}(t)$$

$$I_{1T}(t+1) = I_{1T}(t) + 2\sigma E_{2T}(t) - 2\gamma I_{1T}(t)$$

$$I_{2T}(t+1) = I_{2T}(t) + 2\gamma I_{1T}(t) - 2\gamma I_{2T}(t)$$

$$Q_T(t+1) = Q_T(t) + 2\sigma E_{2T}(t)e^{-\gamma\kappa} - \kappa Q_T(t)$$

$$D_T(t+1) = D_T(t) + 2\sigma E_{2T}(t)e^{-\gamma\kappa}$$

$$C_T(t+1) = C_T(t) + \kappa Q_T(t)$$

Aici  $E_{1T}(t)$  și  $E_{2T}(t)$  sunt persoane care au călătorit și care sunt în prima și a doua perioadă a perioadei de incubație distribuite Erlang;  $I_{1T}(t)$  și  $I_{2T}(t)$  sunt persoane care au călătorit și care se află în prima și a doua perioadă a perioadei infecțioase distribuite Erlang;  $Q_T(t)$  este numărul de cazuri simptomatice în rândul călătorilor, încă raportate la momentul  $t$ ;  $D_T(t)$  este numărul cumulat de cazuri în rândul călătorilor cu simptome la momentul  $t$ ;  $C_T(t)$  este numărul cumulat de cazuri confirmate în rândul călătorilor la momentul  $t$ .

Transmisia este modelată ca mișcare browniană geometrică:

$$d \log(\beta(t)) = a dB_t$$

unde  $a$  este volatilitatea transmisiei în timp și  $B_t$  este mișcarea browniană. Deoarece algoritmul Euler-Maruyama funcționează în timp discret, la fiecare pas, se implementează această mișcare geometrică browniană prin eșantionarea unui număr  $X$  distribuit aleatoriu normal cu media 0 și abaterea standard  $a$ , apoi se definește  $\beta(t+1) = \beta(t)e^X$ .

## REFERINTE

- [1] Anderson, R.M. and May, R.M. (1991) *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press
- [2] Diekmann, O. and Heesterbeek, J.A.P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, Wiley
- [3] Gandon, S., Day, T., Metcalf, C. J. E., & Grenfell, B. T. (2016). Forecasting epidemiological and evolutionary dynamics of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution*, 31(10), 776-788.
- [4] Volz, E., & Meyers, L. A. (2007). Susceptible–infected–recovered epidemics in dynamic contact networks. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274(1628), 2925-2934.
- [5] Lessler, J., Azman, A. S., Grabowski, M. K., Salje, H., & Rodriguez-Barraquer, I. (2016). Trends in the mechanistic and dynamic modeling of infectious diseases. *Current Epidemiology Reports*, 3(3), 212-222.
- [6] Grant, A. (2020). Dynamics of COVID-19 epidemics: SEIR models underestimate peak infection rates and overestimate epidemic duration. *medRxiv*.
- [7] Reich NG, Shrestha S, King AA, Rohani P, Lessler J, Kalayanarooj S, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10:20130414.
- [8] Gatto M, Mari L, Bertuzzo E, Casagrandi R, Righetto L, Rodriguez-Iturbe I, et al. Generalized reproduction numbers and the prediction of patterns in waterborne disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:19703–8.
- [9] Reiner Jr RC, Stoddard ST, Scott TW. Socially structured human movement shapes dengue transmission despite the diffusive effect of mosquito dispersal. *Epidemics*. 2014;6:30–6.
- [10] Wesolowski A, Qureshi T, Boni MF, Sundsøy PR, Johansson MA, Rasheed SB, et al. Impact of human mobility on the emergence of dengue epidemics in Pakistan. *Proc Natl. Acad Sci U S A*. 2015;112:11887–92.
- [11] West M, Harrison PJ. *Bayesian Forecasting and Dynamic Models*. Springer-Verlag: New York, 1989.

- [12] Toni T, Welch D, Strelkova N, Ipsen A, Stumpf MPH. Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface*. 2009;6:187–202.
- [13] Sisson SA, Fan Y, Tanaka MM. Sequential Monte Carlo without likelihoods. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1760–5.
- [14] Cauchemez S, Bhattarai A, Marchbanks TL, Fagan RP, Ostroff S, Ferguson NM, et al. Role of social networks in shaping disease transmission during a community outbreak of 2009 H1N1 pandemic influenza. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:2825–30.
- [15] Cauchemez S, Carrat F, Viboud C, Valleron AJ, Boëlle PY. A Bayesian MCMC approach to study transmission of influenza: application to household longitudinal data. *Stat Med*. 2004;23:3469–87.
- [16] Lau MSY, Cowling BJ, Cook AR, Riley S. Inferring influenza dynamics and control in households. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:9094–9.
- [17] Ratmann O, Donker G, Meijer A, Fraser C, Koelle K. Phylodynamic inference and model assessment with approximate Bayesian computation: influenza as a case study [Internet]. Kosakovsky P, Pond SL, editor. 2012. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1002835>.
- [18] Gatto, M., Bertuzzo, E., Mari, L., Miccoli, S., Carraro, L., Casagrandi, R., & Rinaldo, A. (2020). Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- [19] D. Bernoulli, Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l’inoculation pour la prévenir, *Mémoires de Mathématiques et de Physique, Académie Royale des Sciences*, Paris, 1760, pp. 1-45.
- [20] Imperial College COVID-19 Response Team, <http://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/>
- [21] T. Harko, F.S.N. Lobo, M.K. Mak, Exact analytical solutions of the susceptible-infected-recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates, *Appl. Math. Comput.* **236**(2014), 184-194.
- [22] H.W. Hethcote, The mathematics of infectious disease, *SIAM Review*, Vol. 42, No. 4 (2000), 599-653.
- [23] M. Hirsh, S. Smale, R.L. Devaney, *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos, 2nd Edition*, Elsevier, Amsterdam 2004.

- [24] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics, Part 1, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A*, **115**(1927), 700-721.
- [25] R. Ross, *The Prevention of Malaria*, Murray, London 1911.
- [26] Shi Zhao, Salihu S Musa, Hao Fu, Daihai He, and Jing Qin. Simple framework for real-time forecast in a data-limited situation: the zika virus (zikv) outbreaks in Brazil from 2015 to 2016 as an example. *Parasites & vectors*, 12(1):344, 2019.
- [27] Thomas Obadia, Romana Haneef, and Pierre-Yves Boëlle. The r0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks. *BMC medical informatics and decision making*, 12(1):147, 2012.
- [28] Jinghua Li, Yijing Wang, Stuart Gilmour, Mengying Wang, Daisuke Yoneoka, Ying Wang, Xinyi You, Jing Gu, Chun Hao, Liping Peng, Zhicheng Du, Dong Roman Xu, and Yuantao Hao. Estimation of the epidemic properties of the 2019 novel coronavirus: A mathematical modeling study. *medRxiv*, 2020.
- [29] Liangrong Peng, Wuyue Yang, Dongyan Zhang, Changjing Zhuge, and Liu Hong. Epidemic analysis of covid-19 in china by dynamical modeling. *arXiv preprint arXiv:2002.06563*, 2020.
- [30] Biao Tang, Xia Wang, Qian Li, Nicola Luigi Bragazzi, Sanyi Tang, Yanni Xiao, and Jianhong Wu. Estimation of the transmission risk of the 2019-ncov and its implication for public health interventions. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 2020.
- [31] Fraser C. Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic. *PLoS ONE*. 2007;2:e758.
- [32] Van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci*. 2002;180:29–48.
- [33] Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc Biol Sci*. 2006;274:599–604.
- [34] Hsieh Y-H. Richards model: a simple procedure for real-time prediction of outbreak severity. In: Ma Z, Zhou Y, Wu J, editors. *Modeling and dynamics of infectious diseases*. Singapore: World Scientific; 2009. p. 216–36.
- [35] Hsieh Y-H. Temporal patterns and geographic heterogeneity of Zika virus (ZIKV) outbreaks in French Polynesia and Central America. *PeerJ*. 2017;5:e3015.
- [36] Hsieh Y-H, Ma S. Intervention measures, turning point, and reproduction number for dengue, Singapore, 2005. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:66–71.

- [37] Sebrango-Rodríguez CR, Martínez-Bello DA, Sánchez-Valdés L, Thilakarathne PJ, Del Fava E, Van Der Stuyft P, et al. Real-time parameter estimation of Zika outbreaks using model averaging. *Epidemiol Infect.* 2017;145:2313–23.
- [38] Zhou G, Yan G. Severe acute respiratory syndrome epidemic in Asia. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1608–10.
- [39] Liao JJ, Liu R. Re-parameterization of five-parameter logistic function. *J Chemom.* 2009;23:248–53.
- [40] Verhulst P. La loi d'accroissement de la population. *Nouv Mem Acad Roy Soc Belle-lettr Bruxelles.* 1845;18:1–38.
- [41] Gompertz B. XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. In a letter to Francis Baily, Esq. FRS &c. *Philos Trans R Soc Lond.* 1825; 115:513–83.
- [42] Tsoularis A, Wallace J. Analysis of logistic growth models. *Math Biosci.* 2002; 179:21–55.
- [43] Ma J, Dushoff J, Bolker BM, Earn DJ. Estimating initial epidemic growth rates. *Bull Math Biol.* 2014;76:245–60.
- [44] Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science.* 2009; 324:1557–61.
- [45] Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol.* 2004;160:509–16.
- [46] Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings Biological sciences* 2007; 274(1609): 599-604.
- [47] White LF, Pagano M. A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic. *Stat Med* 2008; 27(16): 2999-3016.
- [48] Bettencourt LMA, Ribeiro RM. Real Time Bayesian Estimation of the Epidemic Potential of Emerging Infectious Diseases. *PLoS One* 2008; 3(5): e2185.
- [49] Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160(6): 509-16.
- [50] Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics." *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 115, 700-721, 1927.

- [51] Diekmann O, Heesterbeek JA, Roberts MG. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 2010; 7(47): 873-85.
- [52] Minh DDL, Minh DL. Understanding the Hastings Algorithm. *Communications in Statistics - Simulation and Computation* 2015; 44(2): 332-49.
- [53] McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1998.
- [54] Tang, B. et al. Estimation of the transmission risk of the 2019-ncov and its implication for public health interventions. *J. Clin. Medicine* 9, DOI: 10.3390/jcm9020462 (2020).
- [55] Tang, B. et al. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-ncov). *Infect. Dis. Model.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001> (2020).
- [56] Labadin, J. & Hong, B. H. Transmission dynamics of 2019-ncov in malaysia. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/02/11/2020.02.07.20021188.full.pdf> (2020).
- [57] Shen, M., Peng, Z., Guo, Y., Xiao, Y. & Zhang, L. Lockdown may partially halt the spread of 2019 novel coronavirus in Hubei province, China. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/02/13/2020.02.11.20022236.full.pdf> (2020).
- [58] Clifford, S. J. et al. Interventions targeting air travellers early in the pandemic may delay local outbreaks of sars-cov-2. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/02/13/2020.02.12.20022426.full.pdf> (2020).
- [59] Xiong, H. & Yan, H. Simulating the infected population and spread trend of 2019-ncov under different policy by eir model. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/02/12/2020.02.10.20021519.full.pdf> (2020).
- [60] Li, X., Zhao, X. & Sun, Y. The lockdown of Hubei province causing different transmission dynamics of the novel coronavirus (2019-ncov) in Wuhan and Beijing. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/02/11/2020.02.09.20021477.full.pdf> (2020).
- [61] Castillo-Chavez, C.; Castillo-Garsow, C.W.; Yakubu, A. Mathematical models of isolation and quarantine. *JAMA* 2003, 290, 2876–2877.