

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПОГРЕШНОСТИ ОЦЕНОК РАСПРОСТРАНЕННОСТИ COVID-19, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕШЕСТВЕННИКАМИ, В УХАНЕ (КИТАЙ).

Rene Niehus\*, Pablo M De Salazar\*, Aimee R Taylor\*, Marc Lipsitch

## Краткое содержание История вопроса

Заболеемость коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) в Ухане, Китай, оценивалась с использованием подсчета числа случаев инфицирования международных путешественников, как правило, исходя из предположения о том, что все случаи заболевания среди путешественников были установлены и что распространенность инфекции среди путешественников и резидентов одинакова. Однако полученные данные указывают на различия между местами с точки зрения возможностей выявления случаев ввоза. Сингапур располагает весьма мощным потенциалом эпидемиологического надзора и отслеживания контактов во время предыдущих вспышек инфекционных заболеваний и неизменно демонстрирует высокую чувствительность к выявлению случаев заболевания во время вспышки COVID-19.

**Методы** Мы использовали байесовский метод моделирования для оценки относительного потенциала обнаружения импортных случаев COVID-19 в 194 пунктах (за исключением Китая) по сравнению с Сингапуром. Мы также построили простую математическую модель точечной распространенности инфекции среди посетителей эпицентра по сравнению с населением.

Взвешенная глобальная способность выявлять импортные случаи COVID-19 в Ухане по месту расположения была оценена как 38% (95% самый высокий задний интервал плотности [ИПДИ] 22-64) от возможностей Сингапура. Это значение эквивалентно 2-8 (95% ИПДИ 1-5-4-4), умноженному на нынешнее количество импортированных и зарегистрированных случаев, которые можно было бы обнаружить, если бы все места имели одинаковые с Сингапуром возможности для обнаружения. Используя второй компонент Глобального индекса безопасности здравоохранения для стратификации вероятных возможностей обнаружения случаев, возможность обнаружения импортированных случаев по сравнению с Сингапуром составила 40% (95% ИПДИ 22-67) среди мест с высоким потенциалом эпиднадзора, 37% (18-68) среди мест со средним потенциалом эпиднадзора и 11% (0-42) среди мест с низким потенциалом эпиднадзора. Отношение ко всем путешественникам как к резидентам (вместо того, чтобы объяснить кратковременное пребывание некоторых из этих путешественников в Ухане) в некоторой степени способствовало недооценке распространенности.

**Интерпретация** Оценки числа случаев в Ухани, основанные на предположениях о 100%-ном выявлении среди путешественников, могли быть занижены в несколько раз. Кроме того, оценки тяжести будут завышены в несколько раз, так как они также зависят от оценок количества случаев. Наконец, наша модель подтверждает доказательства того, что недообнаруженные случаи COVID-19, вероятно, распространились в большинстве мест по всему миру, с наибольшим риском в местах с низким потенциалом обнаружения и высокой связью с эпицентром вспышки.

## Введение

Во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома коронавирус 2 (атипичная пневмония-2) для оценки масштабов эпидемии в Ухане (провинция Хубэй, Китай), который был эпицентром этой вспышки, использовались случаи инфицирования лиц, совершающих поездки<sup>1</sup>. Этот подход аналогичен подходу, использовавшемуся в 2009 г. в отношении пандемии гриппа H1N1, в связи с которой инфекции среди туристов, возвращающихся из Мексики, использовались для оценки специфического по времени риска заражения (заболеваемости или кумулятивной заболеваемости) в связи с новым штаммом пандемического гриппа H1N1 в Мексике (или его отдельными частями). Идея заключалась в том, что эпиднадзор за вирусом гриппа H1N1 не был интенсивным в первые дни пандемии в Мексике, в месте его возникновения, и что выявление было бы гораздо более чувствительным в случае выезжающих из Мексики туристов, которые бы проходили скрининг при возвращении домой в качестве средства предотвращения попадания случаев заболевания в места назначения<sup>2,3</sup>.

Эта оценка, в свою очередь, была использована для оценки кумулятивной заболеваемости к определенной дате в Ухане и, отсюда (обычно предполагая экспоненциальный рост и отсутствие заметного истощения восприимчивых людей), кумулятивного числа случаев инфицирования. В основе этого расчета лежат два важных допущения. Во-первых, оно предполагает, что выявление случаев в месте назначения было на 100% чувствительным и специфичным, независимо от того, были ли случаи обнаружены в аэропорту (с симптомами) или позже после прибытия в место назначения (инкубация во время путешествия). Во-вторых, предполагается, что среди путешественников распространенность инфекции такая же, как и среди среднестатистического жителя Уханя, поэтому распространенность, выявленная среди путешественников, может быть непосредственно применена в Ухане. Здесь мы рассматриваем степень обоснованности этих двух предположений и ожидаемый эффект, который они окажут на наше понимание текущей вспышки COVID-19.

Ранее мы сообщали о вариативности между локусами в мире в соотношении между количеством путешественников из Уханя и каждой международной точкой назначения.

### Исследования в контексте

Мы искали в Google Scholar и PubMed 12 февраля 2020 года ("COVID-19" или "SARS-CoV 2" или "SARS coronavirus 2") и ("Wuhan" или "Hubei") и "путешественник с заболеванием". Мы искали любую статью, опубликованную на английском языке в период с 1 декабря 2019 года по 12 февраля 2020 года. Текущая работа по оценке заболеваемости коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19 в Ухани использует случаи, выявленные за пределами Китая. В результате этой работы были получены и другие оценки, такие как процент летальных исходов и риск вывоза в места, где еще не были выявлены случаи заболевания. Сделаны предположения, что потенциал обнаружения случаев в местах назначения составляет 100%, и что путешественники из Вуханя имеют такую же распространенность инфекции, как и средний житель Вуханя.

Дополнительная ценность данного исследования

Мы проверили оба эти допущения и определили количественную оценку предвзятости, которую они привнесли. Используя Байесовский подход к моделированию с подсчетами импортируемых случаев заболевания ВОЗ, оценками объема пассажиропотока из Ухани в пункты назначения, а также Глобальным индексом безопасности здравоохранения в области эпидемиологического надзора, мы предоставили первые оценки глобальной способности обнаруживать импортируемые случаи COVID-19. Важно отметить, что мы также продемонстрировали различия в этой способности между регионами с разной степенью эффективности эпиднадзора. Наконец, мы представили первую математическую модель для оценки распространенности инфекции среди посетителей Вуханя по отношению к жителям как функцию ключевых переменных, таких как продолжительность посещения.

Последствия всех имеющихся данных

Наше исследование позволит получить более точные оценки глобального бремени COVID-19 с учетом значительного недообнаружения случаев. Наши результаты будут способствовать быстрому развертыванию потенциала по эпиднадзору и борьбе со вспышками в регионах с высоким риском ввоза больных в сочетании с низкими возможностями по эпиднадзору. Наши исследования подразумевают, что существующие оценки, которые предполагают идеальное выявление случаев заболевания за пределами Китая, должны повысить показатели распространенности инфекции в эпицентре эпидемии и снизить оценки фатальности случаев, основанные на наших оценках распространенности случаев заболевания

и количество импортированных случаев, обнаруженных в этом пункте назначения. В среднем, во всех местах, где, как предполагается, имеется высокая мощность наблюдения, увеличение на 31 пассажира в день расчетного объема перевозок из Ухани в каждый пункт назначения было связано с одним дополнительным сообщенным импортным случаем за период с 8 января 2020 года по 4 февраля 2020 года<sup>4</sup>. Среди пунктов назначения со значительным объемом поездок Сингапур продемонстрировал самое высокое соотношение выявленных случаев импорта к ежедневному объему поездок - соотношение 1-0 совокупных случаев на 10-3 ежедневно совершаемых поездок. Сингапур известен исключительной чувствительностью к выявленным случаям (например, во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома [ТОРС] в 2003 году)<sup>5</sup>, и в ходе вспышки COVID-19 в стране были получены очень подробные сообщения о таких случаях. Поэтому для проверки первого предположения о том, что обнаружение случаев заболевания было на 100% чувствительным, мы используем Сингапур в качестве примера места, обладающего очень сильным потенциалом обнаружения случаев заболевания, и оцениваем потенциал других мест по сравнению с Сингапуром.

Для проверки второго предположения, что путешественники и жители Ухани имеют одинаковую распространенность инфекции, мы построили простую математическую модель точечной предвзятости инфекции у посетителей по сравнению с населением. Эта модель позволяет нам изучить ожидаемое расхождение между распространенностью инфекции среди посетителей и жителей для различных сценариев, таких как различная продолжительность посещений, темпы роста инфекции или время до выздоровления.

### Методы

#### Данные

Из 195 местоположений в мире (отражающих в основном страны, не занимая никакой позиции по территориальным претензиям), мы включили 194, исключая эпицентр

материковый Китай. Данные по импортируемым случаям, агрегированные по местам нахождения, были получены из технического доклада ВОЗ (от 4 февраля 2020 г.)<sup>6</sup>; предполагалось, что по всем местам нахождения, не указанным в перечне, число случаев составило 0. Мы использовали подсчет случаев до 4 февраля 2020 г., потому что после этой даты число импортированных случаев быстро сократилось<sup>6</sup>, вероятно, из-за блокады провинции Хубэй, введенной с 23 января 2020 г.

Мы определили импортные случаи как людей с известной историей путешествий из Китая; 82% (124 из 152) имели историю путешествий из провинции Хубэй и 18% (28 из 152) из неизвестных мест в Китае.<sup>7</sup> Оценки ежедневного объема авиаперелетов были получены от Лай и коллег<sup>7</sup> и основаны на исторических (февраль 2018) данных Международной ассоциации авиаперевозок, включая оценки по 27 местам, которые наиболее связаны с Уханом. Эти данные отражают среднесуточное число пассажиров, путешествующих прямыми и непрямыми рейсами из Ухани в пункты назначения за пределами Китая. Для 167 мест, не перечисленных Lai<sup>7</sup>, мы установили объем авиаперелетов на три пассажира в день, что наполовину меньше минимума, о котором сообщает Lai<sup>7</sup>. Так как относительная (а не абсолютная) стыковка рейсов в Вухань с различными местами имеет значение для нашей модели, мы предположили, что на эту относительную стыковку слабо повлияло раннее наступление Лунного Нового Года в 2020 году. Потенциал в области эпиднадзора оценивался с использованием Глобального индекса безопасности в области здравоохранения, который представляет собой оценку безопасности в области здравоохранения в 195 точках в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСР 2005 г.). В частности, мы использовали вторую категорию индекса - Раннее обнаружение и сообщение об эпидемиях потенциального международного значения, опубликованного в 2019 году, отныне называемого просто индексом GHS2. Мы классифицировали места с GHS2

В качестве мест наблюдения с высоким индексом GHS2 выше 80-го перцентиля, с индексом GHS2 ниже 20-го перцентиля - места наблюдения с низким индексом, и все остальные места - места наблюдения со средней пропускной способностью. Учитывая высокий показатель обнаружения COVID -19 в Сингапуре в каждом ожидаемом случае, мы рассматривали это место как особый случай для наблюдения за COVID -19 и присвоили ему свою собственную категорию самых сильных мест наблюдения.

Нам не нужно было получать этического одобрения для этого исследования, потому что мы не регистрировали отдельных лиц и использовали данные, доступные публично.

Оценка вероятности обнаружения по отношению к Сингапуру Мы рассмотрели возможность обнаружения 18 случаев к 4 февраля 2020 года в Сингапуре<sup>6</sup>, чтобы отразить самый высокий потенциал наблюдения среди всех мест, и мы оценили вероятность обнаружения в других местах по отношению к Сингапуру в соответствии со следующей моделью. Мы смоделировали обнаружение случаев по шкале  $i = 1, \dots, n$  во всем мире, с 194 местами ( $n$ ); Сингапур был проиндексирован  $i = 1$ , а остальные места следуют в порядке снижения индекса GHS2. Используя нотацию McElreath<sup>8</sup>, мы предположили, что наблюдаемое количество случаев по  $n$  местам следовало распределению Пуассона, и что ожидаемое количество случаев было линейно пропорционально ежедневному объему воздушного транспорта и случайной переменной  $\theta_{level}[i]$ , отражающей способность этого места обнаруживать случаи по отношению к Сингапуру.

В этом уравнении

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i), \lambda_i =$$

$$\beta x_i \begin{cases} \text{if } i = 1, \\ \beta x_i \theta_{level}[i] \text{ otherwise,} \end{cases}$$

высокий если  $i = 2, \dots, 65$ , уровень  $[i]$   
 = средний если  $i = 66, \dots, 129$ ,  
 низкий если  $i = 130, \dots, 194$ ,

$$\theta_{high} \theta_{medium} \theta_{low} \sim \text{Uniform}(0, 1),$$

$h, m, w$

$$\log(\beta) \sim \text{Normal}(0, 50),$$

$$\theta_{global} = \frac{1}{\sum_{i=2}^n x_i} \sum_{i=2}^n x_i \theta_{level}[i],$$

$Y_i$  означает количество зарегистрированных случаев в этом месте,  $\lambda_i$  - ожидаемое количество случаев в этом месте,  $\beta$  - коэффициент регрессии,  $x_i$  - ежедневный объем авиаперевозок в этом месте и  $\theta_{level}[i]$  - способность этого места обнаруживать случаи по отношению к Сингапуру.

Для  $\theta_{high}$ ,  $\theta_{medium}$  и  $\theta_{low}$  мы присвоили однородный приоритет выше  $[0, 1]$ , а для  $\log(\beta)$  - слабоинформативный нормальный приоритет со средним значением 0 и SD 50. Мы рассматривали глобальную среднюю вероятность обнаружения  $\theta_{global}$  как транс-образование  $\theta_{уровень}[i]$ . На практике, подогнав модель, мы взяли взвешенное среднее апостериорного рисунка  $\theta_{level}[i]$  для  $i = 2, \dots, n$ , где веса пропорциональны суточному объему перелета,  $x_i$ . Для

оценки глобальной вероятности обнаружения относительно Сингапура. И наоборот,  $1/\theta_{global}$  - это множитель числа случаев, которые могли быть обнаружены в глобальном масштабе при мощности, эквивалентной мощности Сингапура.

Мы вычислили среднее значение и 95% высший задний интервал плотности (HPDI; самый узкий интервал, содержащий заданную массу вероятности)<sup>8</sup> численного приближения заднего распределения  $\theta_{global}$ , и среднее значение и 95% HPDI численного приближения заднего распределения  $1/\theta_{global}$ . Отметим, что оценка  $1/\theta_{global}$  и ее 95% HPDI не является просто обратной оценкой для  $\theta_{global}$  и ее границ, поскольку обратная величина среднего не равна среднему значению обратной величины, а аналогична для HPDI.

Мы подогнали нашу модель, используя версию Стэна 2.19.1.9, и взяли 80 000 образцов из совместного апостериорного распределения  $\theta_{high}$ ,  $\theta_{medium}$ ,  $\theta_{low}$ ,  $\beta$ , используя четыре независимых цепочки (по 20 000 образцов), и отбросили для каждой цепочки первые 500 образцов (burn-in). Диагностические графики марковского цепного анализатора Монте-Карло для каждой из предполагаемых случайных величин ( $\theta_{high}$ ,  $\theta_{medium}$ ,  $\theta_{low}$  и  $\beta$ ) приведены в приложении (стр. 2). Все анализы полностью воспроизводимы с помощью кода, доступного в онлайн-режиме.

Тестирование влияния длительности пребывания в точке преобладания путешественников

В 2009 г. во время пандемии гриппа, которая возникла в Мексике, большинство лиц, выезжающих из Мексики, предположительно были туристами или другими временными посетителями с относительно коротким сроком пребывания в Мексике, и риск того, что они будут инфицированы, предположительно представлял собой кумулятивную опасность в течение периода их пребывания в стране<sup>2,3</sup>. По многим оценкам, в 2019-20 годах в отношении COVID-19

вместо этого сделали предположение о равной распространенности среди кочевников, покидающих Вухань, и среди жителей, что эквивалентно предположению, что либо все кочевники являются жителями Вухана, либо (если кочевники представляют собой смесь жителей и посетителей) все посетители оставались достаточно долго во время эпидемии, что их распространенность схожа с распространенностью среди жителей Вухана.

количественной оценки разницы между этими двумя сценариями, предполагая, что все путешественники являются краткосрочными посетителями, и предполагая, что все путешественники являются резидентами или долгосрочными посетителями, мы рассмотрели простую модель экспоненциально растущей эпидемии, в которой опасность заражения в момент времени  $t$  обозначается  $\lambda(t)$  и возрастает с темпом  $r$ . В начале эпидемии, которую мы называем временем 0, опасность заражения составляет  $\lambda(0)$ , а затем  $\lambda(t) = \lambda(0) \exp(rt)$ . Тогда точечной распространенностью инфекции в

момент времени  $u$  у жителей, находившихся в Ухане на время эпидемии, будет вероятность того, что они заразились и не выздоровели к моменту  $u$ , предполагая, что не было заметного истощения восприимчивых людей.

$$\begin{aligned} P_{res} &= \int_0^u \lambda(x) e^{-\gamma(u-x)} dx, \\ &= \int_0^u \lambda(0) e^{rx} e^{-\gamma(u-x)} dx, \\ &= \int_0^u \lambda(0) e^{-\gamma u} e^{(r+\gamma)x} dx, \\ &= \frac{\lambda(0) e^{-\gamma u}}{r+\gamma} (e^{(r+\gamma)u} - 1), \\ &= \frac{\lambda(0) e^{-\gamma u}}{r+\gamma} (e^{(r+\gamma)u} - 1). \end{aligned}$$

Это уравнение предполагает экспоненциально распределенное время до выздоровления, со средней длительностью  $\gamma^{-1}$ , когда мы предполагаем, что инфекция обнаруживается только до времени выздоровления (в других случаях время до выздоровления должно быть длительностью обнаруживаемой инфекции). Такое же количество для посетителя, находившегося в Ухане только в течение  $d$  дней до отъезда, было бы следующим:

$$P_{vis} = \frac{\lambda(0) e^{-\gamma u}}{r+\gamma} (e^{(r+\gamma)u} - e^{(r+\gamma)(u-d)}).$$

В этом уравнении мы предполагаем, что посетители отличаются от жителей только продолжительностью воздействия, а не интенсивностью. В соответствии с этими допущениями, соотношение преобладания посетителей и жителей, которое мы называем  $V$ , будет следующим:

$$V = \frac{P_{vis}}{P_{res}} = \frac{e^{(r+\gamma)u} - e^{(r+\gamma)(u-d)}}{e^{(r+\gamma)u} - 1}.$$

После того, как  $u$  и, следовательно, число случаев в экспоненциальной фазе эпидемии будет существенным, этот срок можно хорошо приблизить к  $V \approx 1 - e^{-(r+\gamma)d}$ . Построим эту приближенность  $V$ , так как времена удвоения выравниваются с диапазоном времен выздоровления и диапазоном длин пребывания (приложение р 3). Выражение для  $V$  также может быть выражено в терминах скорости передачи путем замены  $r + \gamma$  на обозначение скорости передачи. В результате этого шага получается выражение  $V \approx 1 - e^{-d}$ . Мы также включаем анализ  $V$  в соответствии с расслабленным предположением о том, что скорость передачи для жителей и посетителей может быть различной (приложение с 1).

#### Роль источника финансирования

Финансирующие организации не играли никакой роли в подготовке исследования, сборе данных, анализе данных, интерпретации данных или написании доклада. Все авторы имели полный доступ ко всем данным исследования и несли окончательную ответственность за решение о представлении к публикации.

## Результаты

Глобальная способность обнаруживать импортные случаи КОВИД-19, взвешенные по объему полета из Вухана, была оценена в 38% (95% ИПДИ 22-64) от потенциала Сингапура (рисунок 1).

Эквивалентно, по оценкам, в 2-8 (95% HPDI 1-5-4-4) раз больше нынешнего числа импортированных и обнаруженных случаев можно было бы обнаружить, если бы все места имели одинаковые с Сингапуром возможности для обнаружения, что привело бы к 1-8 (0-5-3-4) невыявленным случаям на один обнаруженный случай. В глобальном масштабе возможности обнаружения широко варьируются: способность обнаруживать импортные случаи среди пунктов с высокой пропускной способностью по индексу GHS2 составила 40% (95% HPDI 22-67), среди пунктов со средней пропускной способностью по эпиднадзору - 37% (18-68), а среди пунктов с низкой пропускной способностью по эпиднадзору - 11% (0-42; рис. 1). Коэффициент распространенности между временными посетителями и жителями Вуханя приближался к 1-00, так как темпы роста эпидемии, продолжительность пребывания и темпы выздоровления увеличивались, и приближались к 0-00 для кратковременного пребывания, длительного времени для выздоровления и более медленного роста эпидемии (рис. 2). Например, при длительности пребывания в гостях 1 неделя (7 дней), удвоении эпидемии на 5 дней, а также при длительности выздоровления на 11 дней, распространенность в гостях прогнозируется на уровне 0-80 (т.е. 80% от этой величины у жителей). Вместо этого при длительности посещения в 3 дня распространенность среди посетителей составит 0-50 (50% от общей продолжительности посещения у жителей).

## Дискуссия

В нашем исследовании мы проверили два предположения, лежащих в основе оценки заболеваемости в эпицентре вспышки КОВИД-19. Первое из них заключалось в том, что потенциал обнаружения международных импортных случаев на 100% чувствителен и специфичен в разных местах. Хотя мы не знаем причин сомневаться в специфичности обнаружения, мы проверили следующее

предположение 100% чувствительности. Основываясь на результатах нашего предыдущего исследования<sup>4</sup>, мы предположили, что Сингапур обладает самым высоким потенциалом для наблюдения в отношении COVID-19. Мы регрессировали совокупные случаи против Ухань-к-расположению объем авиаперевозок, считая, что Сингапур имеет наибольший потенциал обнаружения, и оценивая относительное недо обнаружение по сравнению с Сингапуром в оставшихся странах (классифицируется в соответствии с индексом GHS2). Хотя маловероятно, что индекс GHS2 отражает истинное ранжирование мест для любой конкретной эпидемии, мы предполагаем, что он может фиксировать примерно различные уровни потенциала эпиднадзора. Поэтому мы сгруппировали места (кроме Сингапура) по трем классам возможностей эпиднадзора (высокий, средний и низкий) вместо использования точного ранжирования. Несмотря на то, что наша модель, возможно, важна для обнаружения, она не учитывает различия в типичной продолжительности полета в различные пункты назначения. По нашим оценкам, обнаружение экспортных случаев из Вуханя по всему миру составляет 38% (95% ИПДИ 22-64) столь же чувствительно, как и в Сингапуре. Другими словами, эта оценка подразумевает, что истинное число случаев среди путешественников, по крайней мере, составляет 2-8

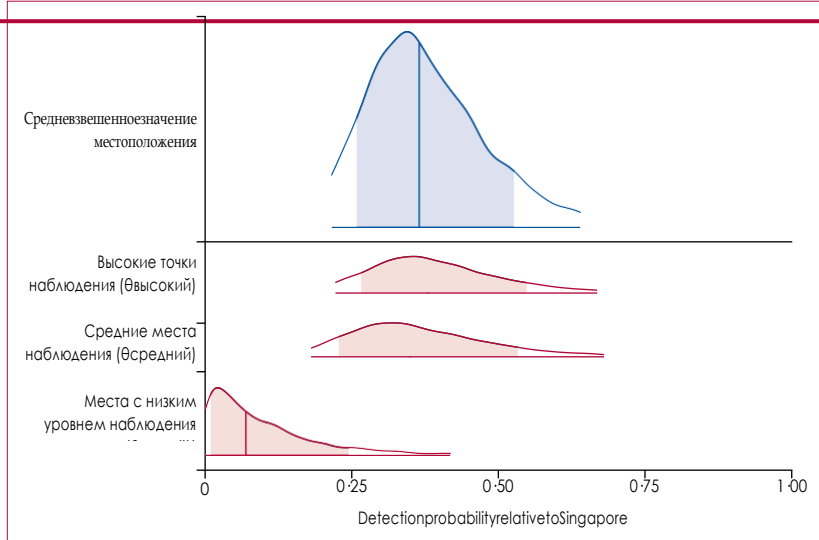


количество, которое было обнаружено. Эквивалентно, для каждого обнаруженного экспортированного случая есть, по крайней мере, 1-8 (95% HPDI 0-5-3-4) невыявленных случаев. Если модель верна, то это нижний предел частоты необнаруженных случаев по двум причинам. Во-первых, вероятно, что способность Сингапура к обнаружению не на 100% эффективна. По состоянию на 12 февраля 2020 г. в Сингапуре было зарегистрировано восемь случаев передачи КОВИД-19, в отношении которых не было известных эпидемиологически-логических связей с Китаем или других известных случаев<sup>10</sup>, что означает, что импортированные случаи в Сингапуре могли остаться незамеченными (хотя нет уверенности в том, что эти импортированные случаи пришли из Ухани или других районов Китая, и связи все еще могут быть найдены). Во-вторых, возможности Сингапура по обнаружению, аналогичные тем, которые существуют в других местах, в значительной степени зависят от симптомов и истории поездок, поэтому число бессимптомных или малозначительных случаев, пропущенных такой стратегией, неизвестно.

Второе предположение, которое мы проверили, заключается в том, что истинная распространенность среди посетителей эпицентра схожа с распространенностью среди жителей: она может быть различной по любой из двух причин. Во-первых, истинная распространенность может быть меньше, если люди, посещающие эпицентр, менее интегрированы в социальное смешение, которое приводит к инфекции (например, если они останавливались в определенных частях города или в гостиницах), или может быть больше, если путешественники более интенсивно вовлекаются в соответствующее социальное смешение (например, посредством приветственных церемоний). Таким образом, этот аспект может увеличивать или уменьшать распространенность среди посетителей по отношению к жителям (приложение с 3). В нашем исследовании мы сосредоточились на количественном определении второй разницы, которая заключается в том, что некоторые посетители находятся в городе только в течение короткого времени и, таким образом, имеют меньший риск инфицирования, чем жители. Мы считаем, что этот эффект наиболее выражен, когда эпидемия развивается медленно, когда посетители остаются в городе лишь на короткое время, и когда длительность выявляемой инфекции невелика. Мы обнаружили, что по правдоподобным параметрам для КОВИД-19 распространенность среди посетителей, пребывающих всего 3 дня, может быть не более чем в два раза меньше, чем среди жителей, но при более длительном пребывании более недели распространенность среди посетителей должна быть на 80% и более, чем среди жителей (рисунок 2). Предположив, что популяция кочевников из Ухани представляет собой смесь посетителей различной продолжительности и жителей, этот вывод позволяет предположить, что недооценка распространенности исходного населения из-за присутствия кратковременных посетителей может быть заметной, но более скромной, чем эффект от несовершенного обнаружения. Например, в сочетании с нашими оценками недообнаруженности, общая недооценка случаев в Вухане только от изученных посетителей может составлять около 70% при 7-дневном посещении, 5-дневном удвоении, и 11-дневном выявлении инфекции, или, при 3-дневном посещении, до 81%. Инфекционное воздействие посетителей в местах

повышенного риска (например, самолеты или туалеты в аэропортах) может быть важным, и дополнительные различия в воздействии между путешественниками из разных стран могут быть вызваны, например, различными доминирующими типами причин для путешествий (например, групповой отпуск по сравнению с деловыми поездками).

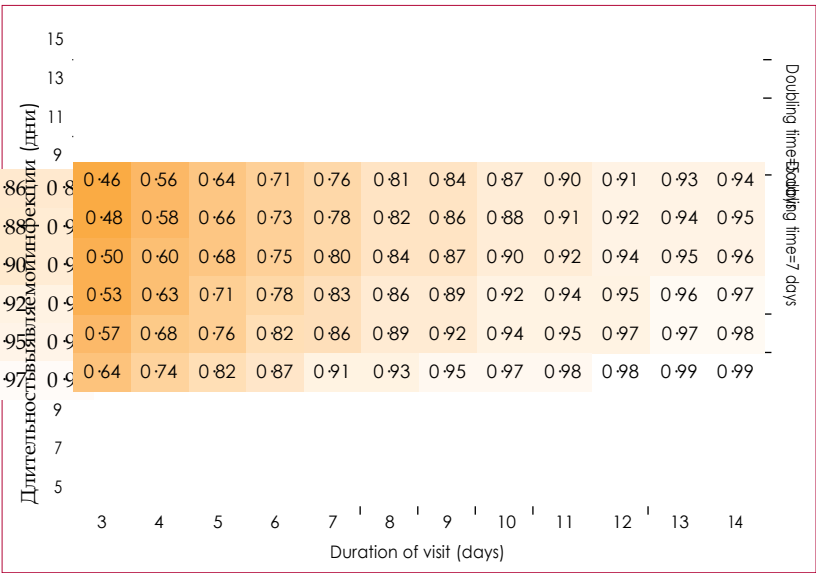
Исходя из нашей модели, риск незамеченного ввоза и последующей циркуляции коррелирует с авиаперевозками.



**Рисунок 1: Последующее распределение вероятностей обнаружения по отношению к Сингапуру**

Верхняя панель представляет собой график плотности  $\theta_{\text{global}}$ . На нижней панели показаны апостериорные дистрибутивы  $\theta_{\text{низкий}}$ ,  $\theta_{\text{средний}}$ ,  $\theta_{\text{высокий}}$ . Сплошные вертикальные линии показывают средние оценки. Затененные области показывают 80% HPDI. Изогнутые линии показывают 95% HPDI. HPDI=высочайший последующий интервал плотности..

|      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 0.39 | 0.48 | 0.56 | 0.63 | 0.69 | 0.73 | 0.77 | 0.81 | 0.84 | 0.86 | 0.88 | 0.90 | 0.92 | 0.94 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 |
| 0.41 | 0.51 | 0.59 | 0.65 | 0.71 | 0.76 | 0.79 | 0.83 | 0.86 | 0.88 | 0.90 | 0.92 | 0.94 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 | 1.00 |
| 0.43 | 0.53 | 0.61 | 0.68 | 0.74 | 0.78 | 0.82 | 0.85 | 0.88 | 0.90 | 0.92 | 0.94 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 | 1.00 | 1.00 |
| 0.47 | 0.57 | 0.65 | 0.72 | 0.77 | 0.81 | 0.85 | 0.88 | 0.90 | 0.92 | 0.94 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 0.52 | 0.62 | 0.70 | 0.77 | 0.82 | 0.86 | 0.89 | 0.91 | 0.93 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 0.59 | 0.70 | 0.78 | 0.83 | 0.88 | 0.91 | 0.93 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.99 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |



**Рисунок 2: Соотношение распространенности инфекции среди временных посетителей и среди жителей города**  
На рисунке показано соотношение в диапазоне длительности посещения (в днях) и диапазоне длительности обнаружения инфекции (время восстановления в днях). Верхняя панель показывает время удвоения эпидемии в 5 дней; нижняя панель показывает время удвоения эпидемии в 7 дней. Соотношение показано в виде десятичных дробей, округленных до 2-х знаков после запятой, с более светлыми участками по мере приближения к 1.00. В этом базовом случае мы предполагаем, что опасность заражения одинакова как для жителей, так и для посетителей.

Действительно, на момент написания настоящего доклада (9 марта 2020 года) в девяти населенных пунктах было зарегистрировано более 500 подтвержденных случаев COVID-19 (Германия, Иран, Испания, Италия, Сингапур, США, Франция, Южная Корея и Япония), что свидетельствует о местной передаче данных. Все места (за исключением Ирана) входят в число 27 наиболее связанных с Уханом мест с помощью авиаперевозок<sup>7</sup>, что подтверждает важную роль необнаруженного импорта через авиаперевозчиков (возможность равномерно рисовать случайным образом восемь или более раз).

Однако по мере развития новых эпицентров COVID-19 роль авиаперевозок из Китая в передаче атипичной пневмонии SARS-CoV-2, как ожидается, будет снижаться. Наконец, наша модель прогнозирует, что места с высокой связью с Уханем в паре с относительно низкими возможностями наблюдения (например, Индия, Мальдивы, Новая Зеландия, Пакистан, Россия, Шри-Ланка и Объединенные Арабские Эмираты), вероятно, недостаточно хорошо обнаруживают импортируемые случаи и потенциально также самодостаточную передачу.

Наш вывод о том, что выявленные случаи инфицирования среди кочевников, вероятно, недостаточно широко распространены среди населения, являющегося источником инфекции, имеет два важных последствия для мер общественного здравоохранения по борьбе с COVID-19. Во-первых, этот вывод имеет последствия для подходов к оценке бремени случаев и степени тяжести, которые используют случаи среди кочевников для вменения в вину случаев в Ухане, которые затем сравниваются (для оценки степени тяжести) со смертельными случаями в Ухане. Если истинное число импортированных случаев занижено, то в Ухане больше случаев и больше знаменателя, что приводит к снижению оценок тяжести по сравнению с оценками тяжести, предполагающими 100%-ное обнаружение среди путешественников.<sup>11</sup> Будущие исследования должны учитывать наше развивающееся понимание возможностей обнаружения при оценке числа случаев и степени тяжести в исходной популяции на основе числа случаев с участием путешественников. Во-вторых, наша модель прогнозирует сценарий, при котором вирус был импортирован из Ухани и оставался частично незамеченным почти во всех местах. Важным следствием этой возможности является то, что, несмотря на большие усилия по обнаружению и пресечению проникновения вируса в новые места, многие необнаруженные импортные случаи могут происходить и вызывать скрытую местную передачу до тех пор, пока не накопится значительное число случаев, что приведет к международному распространению COVID-19 за пределы возможностей по обнаружению и сообщению о них в местах базирования.

## Acknowledgments

We thank Shengjie Lai for providing air travel data; and Nicholas Jewell, Roni Rosenfeld, and Stephen Kissler for valuable feedback. This work was supported by the US National Institute of General Medical Sciences (NIGMS; award no U54GM088558). PMDS was supported by the Fellowship Foundation Ramon Areces. ART was supported by an NIGMS Maximizing Investigator's Research Award (R35GM124715-02). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of NIGMS or the US National Institutes of Health.

## References

- 1 Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; **395**:689–97.
- 2 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; **324**:1557–61.
- 3 Lipsitch M, Lajous M, O'Hagan JJ, et al. Use of cumulative incidence of novel influenza A/H1N1 in foreign travel to estimate lower bounds on cumulative incidence in Mexico. *PLoS One* 2009; **4**:e6895.
- 4 De Salazar PM, Niehus R, Taylor A, Buckee CO, Lipsitch M. Using predicted imports of 2019-nCoV cases to determine locations that may not be identifying all imported cases. Feb 11, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.04.20020495v2> (accessed March 17, 2020).
- 5 James L, Shindo N, Cutter J, Ma S, Chew SK. Public health measures implemented during the SARS outbreak in Singapore, 2003. *Public Health* 2006; **120**:20–26.
- 6 WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report – 15. Feb 4, 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200204-sitrep-15-nCoV.pdf?sfvrsn=88fe8ad6\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200204-sitrep-15-nCoV.pdf?sfvrsn=88fe8ad6_4) (accessed March 17, 2020).
- 7 Lai S, Bogoch I, Ruktanonchai N, et al. Assessing spread risk of Wuhan novel coronavirus within and beyond China, January–April 2020: a travel network-based modelling study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.04.20020479v2> (accessed March 17, 2020).
- 8 McElreath R. *Statistical rethinking, texts in statistical science*. Boca Raton: CRC Press, 2015.
- 9 Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, et al. *Stan: a probabilistic programming language*. *J Stat Softw* 2017; published online Jan 1, 2017. DOI:10.18637/jss.v076.i01.
- 10 Singapore Ministry of Health. Six more cases discharged, three new cases of COVID-19 infection confirmed. Feb 12, 2020. <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/six-more-cases-discharged-three-new-cases-of-covid-19-infection-confirmed> (accessed March 17, 2020).
- 11 Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020; published online March 19. DOI:10.1038/s41591-020-0822-7.