

Математическое моделирование распространения COVID-19 с учетом распределения бессимптомных случаев между действительно бессимптомными и предсимптомными

Колесин И.Д., Житкова Е.М.*

*ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия*

Аннотация. Исследуется возможность отображения в динамической модели трех типов инфекции SARS-CoV-2: бессимптомных, предсимптомных и симптомных. Предложена компартментная модель с разветвлением бессимптомных случаев на предсимптомные и действительно бессимптомные. Верификация предложенной модели по данным первой волны COVID-19 в Санкт-Петербурге и долевого содержанию действительно бессимптомных случаев среди всех бессимптомных показала адекватное поведение модели. Исследована динамика вклада предсимптомных случаев в суммарное число симптомных. Выявлена необходимость учета при жестком карантине большой доли бессимптомных вирусоносителей.

Ключевые слова: *предсимптомная инфекция, карантин, компартментная модель.*

ВВЕДЕНИЕ

Характерная особенность COVID-19 выразилась большим числом бессимптомных случаев, разной их длительностью и разным исходом – симптомным либо иммунным [1, 2]. Эта особенность дала начало новым подходам к анализу бессимптомных инфекций. В частности, в [3, 4] по результатам метаанализа было предложено деление инфекций на истинно бессимптомные, предсимптомные и симптомные, где предсимптомные отражали случаи перехода бессимптомных в симптомные. Наличие этих случаев прежде всего сказалось на качестве диагностики, потребовав достаточно длительной выдержки бессимптомно инфицированных лиц под наблюдением. Это существенно повлияло на организацию медицинской помощи и потребовало решения вопроса о вкладе предсимптомных случаев в общее число случаев заболевания [5, 6]. Следует также учесть, что эпидемия COVID-19 развивалась в условиях жесткого карантина, что не могло не сказаться на результатах количественных наблюдений. Это ставит ряд дополнительных вопросов, требующих обращения к математическому моделированию.

Первые опыты моделирования COVID-19 состояли в отображении лишь начальной стадии эпидемии [7]. Задачи прогноза потребовали расширения промежутка времени [8], а также учета различных исходов инфекции [9, 10]. Особая роль бессимптомных и предсимптомных случаев стала предметом внимания ряда исследователей [11, 12] и выразилась созданием математических моделей [13, 14]. В работе [15] моделируется ситуация с изоляцией бессимптомно инфицированных лиц, а в [16] – ситуация с учетом невыявленных случаев бессимптомной инфекции. В последующих работах особое внимание уделялось градации тяжести заболевания [17, 18]. В [19] предложен метод

* zhitkovakaterina@mail.ru

регуляризации в сочетании с компартментной моделью; отмечается, что бессимптомные и предсимптомные случаи могут стать основной причиной эпидемии. В [20] приводится обширная информация о бессимптомных и предсимптомных инфекциях с освещением различных подходов к их анализу. Попытки вписать предсимптомные случаи в общую схему развития инфекционного процесса выразились в [21] учетом предвестников болезни, а попытка отобразить распространение COVID-19 в условиях карантина – разбиением населения на две популяции: карантинную и свободную [22]. Однако в условиях жесткого карантина более важным видится не разбиение популяции на две указанные составляющие, а учет факторов скрытого характера, определяющих свою специфику выделения эпидемиологических групп, в которую вписывается отмеченная особенность COVID-19 с ее предсимптомными случаями.

В соответствии с этим предполагается, что в условиях жесткого карантина, исключая контакт с явно больными, развитие эпидемии продолжается не только за счет лиц с бессимптомным течением инфекции, но и за счет большой массы бессимптомных носителей. Это определяет новизну подхода и специфику модели, вытекающей из него.

Цель работы состоит в проверке адекватности математической модели, построенной в этом предположении, с последующим исследованием динамики долевого содержания действительно бессимптомных случаев среди всех бессимптомных и динамики вклада предсимптомных случаев в общее число симптомных.

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

В основу построения компартментной модели COVID-19 берутся представления, изложенные в [1, 2] с дополнением их более поздними сведениями. Согласно [2], одни лица испытывает инфекцию SARS-CoV-2 в симптомной (манифестной) форме, другие в бессимптомной; при этом бессимптомное течение инфекции завершается либо формированием адаптивного иммунитета (случай инаппарантной сероконверсии), либо бессимптомным носительством (следствием высокой резистентности). В дополнение к этому учтем раздробленность популяции на мелкие эпидемические очаги – источники здорового носительства, а также возможность завершения инфекционного процесса в ранних стадиях развития. В частности можно предположить, что инфекционный процесс может прекращаться в фазе инкубации, переходя в бессимптомное носительство из-за малой дозы заражения (что наиболее вероятно в условиях карантина). Большая масса таких носителей (в основном здоровых) может содействовать приостановке распространения возбудителя в силу ограниченной связи между очагами.

Введем в эту классификацию предсимптомные случаи. Согласно [3], наличие предвестников определяет симптомный характер инфекции, а их отсутствие – бессимптомный, при этом предсимптомные случаи рассматриваются как результат ошибочного причисления пациентов без предвестников к бессимптомной инфекции. При сделанных уточнениях дополним модель SEIR группой лиц со спорно-бессимптомной инфекцией и группой лиц с бессимптомным носительством и введем следующие обозначения: S – число восприимчивых, E – число инкубационных носителей, I_K – число лиц с симптомным развитием инфекции и ее иммунным завершением (R_K), I_L – со спорно-бессимптомным течением на момент окончания недельной выдержки, но после дополнительной недельной выдержки проявляющем себя либо легким клиническим течением (I_{LK}) с иммунным завершением (R_{LK}), либо инаппарантным с приобретением иммунитета (R_{LR}), либо бессимптомным носительством (I_V) с возвратом совместно с лицами из инкубационной фазы в число восприимчивых. Тем самым, I_{LK} – число лиц, ошибочно причисленных к

бессимптомным после короткой выдержки, а I_{LR} – верно причисленных (составляющих число истинно бессимптомных).

Суммарную заболеваемость (λ^*) определим как $\lambda^* = \lambda_K + \lambda_{LK}$, где λ_K – заболеваемость с тяжелой формой развития, а λ_{LK} – с легкой, обусловленной предсимптомными случаями. Обозначим через $\delta_K, \delta_L, \delta_V$ доли манифестных, спорно-бессимптомных и носительских случаев ($\delta_K + \delta_L + \delta_V = 1$), а доли последующего деления I_L на инаппарантные, легкие клинические и случаи бессимптомного носительства – соответственно через $\delta_{LR}, \delta_{LK}, \delta_{LV}$ ($\delta_{LR} + \delta_{LK} + \delta_{LV} = 1$). Тогда компартментная модель получит вид, показанный на рисунке 1.

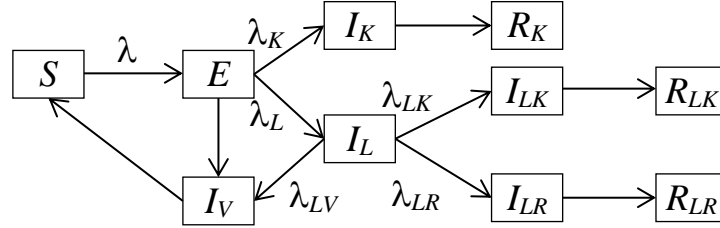


Рис. 1. Компартментная модель развития COVID-19 с учетом манифестных инфекций (I_K), спорно-бессимптомных (I_L) после недельной выдержки и легких клинических (I_{LK}) либо инаппарантных (I_{LR}) после двухнедельной, а также скрытых инфекций в форме бессимптомного носительства (I_V).

В приведенной схеме переход $E \rightarrow I_K$ отображает симптомные случаи, $E \rightarrow I_L$ – спорно-бессимптомные, $E \rightarrow I_V$ – случаи носительства, $I_L \rightarrow I_{LK}$ – предсимптомные, $I_L \rightarrow I_{LR}$ – инаппарантные, $I_L \rightarrow I_V$ – случаи перехода в носительство. Через $\lambda_K, \lambda_L, \lambda_V, \lambda_{LK}, \lambda_{LR}, \lambda_{LV}$ обозначены интенсивности этих переходов, через $\beta_E, \beta_L, \beta_V, \beta_K, \beta_{LK}$ – величины, обратные характерным длительностям пребывания соответственно в компартментах E, I_L, I_V, I_K, I_{LK} . Потерю носительства обозначим переходом $I_V \rightarrow S$. Изменение численностей групп с учетом закона баланса масс ($S + E + I_K + I_L + I_V + I_{LK} + I_{LR} + R_K + R_{LK} + R_{LR} = N$) описывает система дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= (a_K I_K + a_L I_L + a_{LK} I_{LK} + a_{LR} I_{LR} + a_V I_V) S, \\
 \dot{E} &= \lambda - \beta_E E, \\
 \dot{I}_K &= \lambda_K - \beta_K I_K, \\
 \dot{I}_L &= \lambda_L - \beta_L I_L, \\
 \dot{I}_{LK} &= \lambda_{LK} - \beta_{LK} I_{LK}, \\
 \dot{I}_{LR} &= \lambda_{LR} - \beta_{LR} I_{LR}, \\
 \dot{I}_V &= \delta_{LV} \beta_L I_L + \delta_V \beta_E E - \beta_V I_V, \\
 \dot{R}_K &= \beta_K I_K, \\
 \dot{R}_L &= \beta_L I_L, \\
 \dot{R}_{LK} &= \beta_{LK} I_{LK}, \\
 \dot{R}_{LR} &= \beta_{LR} I_{LR}.
 \end{aligned} \tag{1}$$

с начальными данными

$$\begin{aligned}
 S(t_0) &= S_0, E(t_0) = E_0, I_K(t_0) = I_{K_0}, I_L(t_0) = I_{L_0}, I_V(t_0) = I_{V_0}, I_{LK}(t_0) = I_{LK_0}, \\
 R_K(t_0) &= R_{K_0}, I_{RK}(t_0) = I_{RK_0}, R_{LK}(t_0) = R_{LK_0}, R_{LR}(t_0) = R_{LR_0}.
 \end{aligned} \tag{2}$$

ВЕРИФИКАЦИЯ МОДЕЛИ

Для проверки адекватности предложенной математической модели воспользуемся данными по динамике заболеваемости в ходе развития первой волны COVID-19 в Санкт-Петербурге [1], а также результатами метаанализа, определившего долю действительно бессимптомных случаев среди всех бессимптомных [3, 4]. Идентификация модели осуществлялась не по инфицируемости (λ), а по заболеваемости (λ_K) (под инфицируемостью понимается число заражений за единицу времени, а под заболеваемостью – число симптомных проявлений заражения за единицу времени). За единицу времени принята одна неделя. При задании масштаба численности популяции 1:50 численность населения Санкт-Петербурга $N = 5$ млн чел. преобразуется в 100 тыс. чел, что позволяет без дополнительного пересчета использовать данные по динамике заболеваемости, приведенные в [1] на 100 тыс. чел.

Идентификация выполнялась по критерию минимума квадратичного отклонения модельной динамики заболеваемости от реальной, заданной понедельной заболеваемостью; при этом требовалось совпадение максимумов. Учитывая, что идентификация выполняется по суммарной заболеваемости $\lambda^* = \lambda_K + \lambda_{LK}$, решено было заранее задавать соотношение двух компонент заболеваемости, желая видеть качество идентификации при варьировании этого соотношения. Приняты два сценария: А) λ_K вносит 70 %-й вклад в λ^* , а λ_{LK} – 30 %-й, Б) наоборот.

Коэффициенты $a_K, a_{LR}, a_L, a_{LK}, a_V$ вычислялись по заданным индексам репродукции R_0 ($R_0 = 5$ по a_K и $R_0 = 2,5$ по a_L) и заданным величинам $\beta_K = \beta_{LR} = \beta_L = \beta_{LK} = 0,5, \beta_E = 2, \beta_V = 0,15$, что дало $a_K = a_{LR} = 0,0000005$, $a_L = a_{LK} = 0,00000025$, $a_V = 0,00000023$. Для отыскания величин $\delta_{LR}, \delta_{LK}, \delta_{LV}$, определяющих долевое распределение интенсивностей $\lambda_{LR}, \lambda_{LK}, \lambda_{LV}$, применялся смешанный подход, состоящий в предварительном выявлении наиболее влиятельной доли (ею оказалась δ_{LV}) с последующим использованием известной по [3] доле случаев с истинно бессимптомной инфекцией, составляющей 25% от всех начально бессимптомных случаев, откуда $\delta_{LV} = 0,25$. Варьирование двух оставшихся параметров, δ_{LK} и δ_{LV} , выявило оптимальные их значения $\delta_{LK} = 0,109, \delta_{LV} = 0,641$ в сценарии А и $\delta_{LK} = 0,2105, \delta_{LV} = 0,5395$ в сценарии Б.

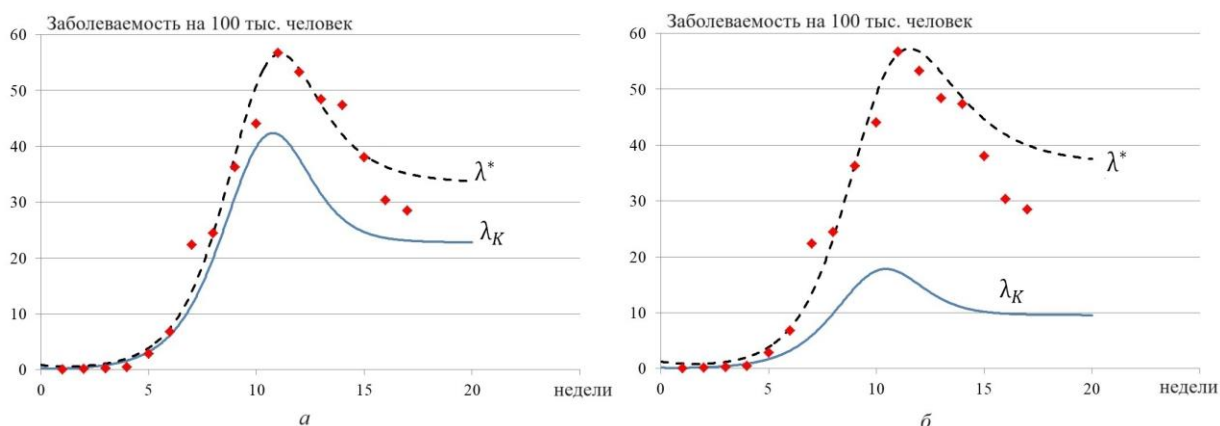


Рис.2 Результат верификации модели (1) по данным первой волны COVID-19 в Санкт-Петербурге при задании двух сценариев: **а)** с 70%-й долей симптомных случаев (λ_K) и **б)** 30 %-й долей (пунктирная кривая отражает модельную динамику суммарной заболеваемости λ^* , непрерывная – динамику ее компоненты λ_K , ромбы – реальную, масштаб 1:50).

При задании начальных данных учитывалось скрытое развитие эпидемического процесса до появления первого заболевшего [23]: $E(0) = 4500$ – в сценарии А и $E(0) = 6000$ – в сценарии Б при $I_L(0) = 500$ и $I_K(0) = 1$. Результат верификации модели для сценария А приведен на рисунке 2,а, а для сценария Б – на рисунке 2,б.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЕРИФИКАЦИИ

Идентификация предложенной модели по имеющимся данным наблюдения и результатам метаанализа показала качественно верное поведение модели: подъем заболеваемости, спад и летняя стабилизация. Это свидетельствует об отсутствии в модели значимых противоречий. При выборе единицы времени 1 неделя размер шага по временной оси 0.025 недели не вызвал сложностей в решении задачи Коши для жесткой системы дифференциальных уравнений на промежутке 17 недель.

Опробование двух существенно разных сценариев выявило необходимость значительного изменения коэффициентов перехода бессимптомных при неизменных коэффициентах заражения восприимчивых. В обоих сценариях динамика λ^* на участке подъема и спада первой волны вполне удовлетворительно воспроизводит динамику реальной заболеваемости. Это свидетельствует о возможности идентифицировать модель в широком интервале наблюдаемых соотношений двух компонент заболеваемости $(\lambda_K, \lambda_{LK})$, но лишь на участке подъема-спада, так как стабилизация воспроизводится несколько завышенной.

Возможность воспроизведения летней стабилизации теряется при исключении перехода $I_V \rightarrow S$, что свидетельствует в пользу справедливости предположения о ведущей роли бессимптомного носительства в условиях жесткого карантина. Большая доля случаев перехода инкубационного течения инфекции (E) в бессимптомное носительство (I_V) поясняется условиями жесткого карантина (подавляющей долей случаев заражения малой дозой). Переход бессимптомного течения инфекции в бессимптомное носительство объясняется в [2] наличием выраженной резистентности, при этом о количественной стороне явления не говорится. Если согласится с этим объяснением, то в популяции должно быть большое число резистентных лиц.

Необходимость задания в обоих сценариях большой доли бессимптомных вирусоносителей (δ_{LV}) среди всех лиц с бессимптомным течением инфекции (δ_L) создает прецедент, состоящий в охвате бессимптомным носительством почти четырёх миллионов жителей из пяти миллионов всего за семь недель, при этом динамика инфицированных лиц существенно зависит от сценария (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задача о динамике долевого содержания действительно бессимптомных случаев (I_{LR}) среди всех начально бессимптомных (I_L) сводится к формированию показателя $q = I_{LR} / I_L$, а задача о вкладе предсимптомных случаев в суммарное число симптомных – к формированию показателя $p = I_{LK} / (I_{LK} + I_K)$. Динамика этих показателей при задании $I_{LK}(0) = 0$, $I_K(0) = 1$, $I_{LR}(0) = 0$, $I_L(0) = 1000$ приведена на рисунке 4. Представляет интерес сходство характеров их изменения, причем с явным доминированием показателя p в обоих сценариях. Не менее интересно наличие всплеска, предвосхищающего всплеск заболеваемости. Плато достигается вместе с переходом заболеваемости к стабильному течению. Знание характера изменения этих показателей важно при организации врачебной помощи (планировании коечных мест).

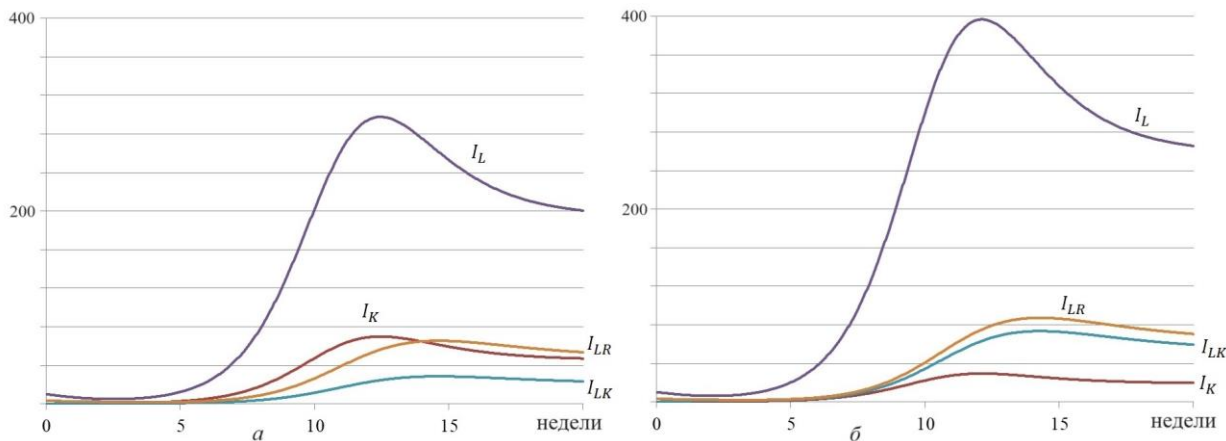


Рис. 3 Динамика численности четырех групп инфицированных лиц: явно больных (I_K), спорно-бессимптомных (I_L), истинно бессимптомных (I_{LR}), оказавшихся больными (I_{LK}); a – в сценарии А, b – в сценарии Б, масштаб 1:50.

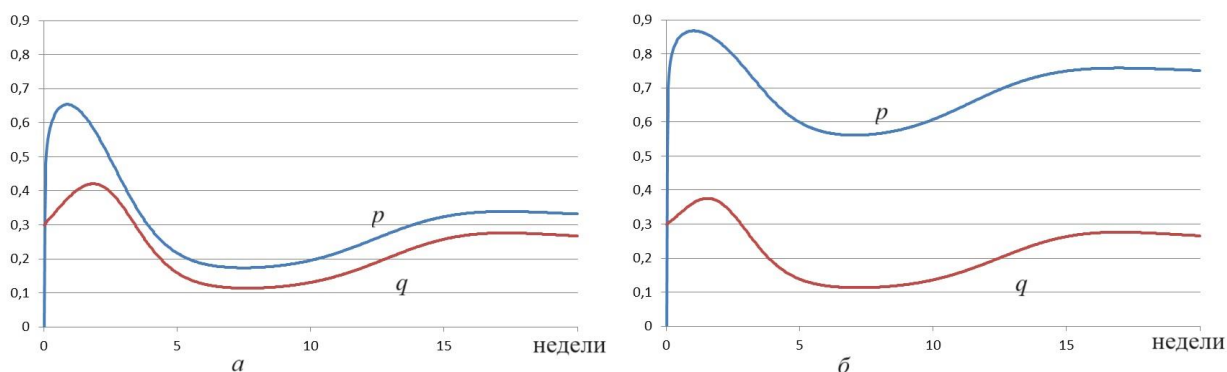


Рис. 4. Динамика показателей доли предсимптомных случаев среди всех симптомных (p) и доли действительно бессимптомных среди всех бессимптомных (q); a – в сценарии А, b – в сценарии Б.

ИТОГОВОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель исходит из представления о существовании двух возможностей развития инфекции SARS-CoV-2. Одна полагает манифестный характер развития с приобретением адаптивного иммунитета, другая – бессимптомный с переходом либо в манифестный, либо в инаппарантный, либо в бессимптомное носительство. Переход бессимптомного течения в манифестное (симптомное) соотносится с проявлением предсимптомной формы, а переход в инаппарантную форму течения – с проявлением истинно бессимптомной формы.

Включение предсимптомной формы инфекции в картину развития эпидемии потребовало дополнения модели SEIR тремя новыми группами инфицированных с введением распределительного узла I_L . Если предшествующий ему узел E отображает распределение инфекций на симптомные и спорно-бессимптомные, то узел I_L – распределение спорно-бессимптомных на более поздние симптомные, истинно бессимптомные и скрыто носимые.

Особенность развития эпидемии в условиях жесткого карантина учтена дополнением модели новой связью, увеличивающей роль бессимптомного носительства. Верификация модели выявила необходимость задания большой доли бессимптомных носителей в общей массе населения города. Речь идет, скорее, о здоровом носительстве, нежели транзиторном, ограниченном условиями жесткого карантина. Введенная дополнительная связь улучшила адекватность модели, позволив наблюдать становление летней стабилизации заболеваемости.

Так как первые месяцы пандемии характеризовались отсутствием вакцинации, то для использования предложенной модели в последующих волнах необходимо

дополнить ее группой привитых. Кроме того, исключение жесткого карантина потребует пересмотра роли бессимптомного носительства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чхинджерия И.Г., Гречанинова Т.А., Агапов К.А. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. Т. 3. С. 124–130. doi: [10.21055/0370-1069-2020-3-124-130](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130)
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Черный М.А., Балабышева Н.С., Логинова И.С., и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. Т. 3. С. 114–123. doi: [10.21055/0370-1069-2020-3-114-123](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-114-123)
3. Sah P., Fitzpatrick M.C., Zimmer C.F., Galvani A.P. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc. of the National Academy of Sciences*. 2021. V.118. № 34. Article No. e2109229118. doi: [10.1073/pnas.2109229118](https://doi.org/10.1073/pnas.2109229118)
4. Alene M., Yismaw L., Assemie M.A., Ketema D.B, Mengist B., Kassie B., Birhan T.Y. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021. V. 16. № 3. Article No. e0249090. doi: [10.1371/journal.pone.0249090](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249090)
5. Gao W., Lv J., Pang Y., Li L. Role of asymptomatic and pre-symptomatic infections in covid-19 pandemic. *BMJ*. 2021. V. 375. P. n2342. doi: [10.1136/bmj.n2342](https://doi.org/10.1136/bmj.n2342)
6. Oran D.P., Topol E.J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 2021. V. 174. No. 5. P. 655–662. doi: [10.7326/M20-6976](https://doi.org/10.7326/M20-6976)
7. Kucharski A.J., Russell T.W., Diamond C., Liu Y., Edmunds J., Funk S., Eggo R.M. Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20. No. 5. P. 553–558. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4)
8. Асатрян М.Н., Герасимук Э.Р., Логунов Д.Ю., Семенов Т.А., Гинцбург А.Л. Прогнозирование динамики заболеваемости COVID-19 и планирование мероприятий по вакцинопрофилактике населения Москвы на основе математического моделирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020. Т. 97. № 4. С. 289–302. doi: [10.36233/0372-9311-2020-97-4-1](https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-1)
9. Eikenberry S. E., Mancuso M., Iboi E., Phan T., Eikenberry K., Kuang Y., Kostelich E., Gumel A.B. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious disease modeling*. 2020. V. 5. P. 293–308. doi: [10.1016/j.idm.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.04.001)
10. Gevertz J.L., Greene J.M., Sanchez-Tapia C.H., Sontag E.D. A novel COVID-19 epidemiological model with explicit susceptible and asymptomatic isolation compartments reveals unexpected consequences of timing social distancing. *Journal of Theoretical Biology*. 2021. V. 510. Article No. 110539.
11. Qiu X., Nergiz A.I., Maraolo A.E., Bogoch I.I., Low N., Cevik M. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARS-CoV-2 transmission—a living systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 27. No. 4. P. 511–519. doi: [10.1016/j.cmi.2021.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.011)
12. Wu P., Liu F, Chang Z., Lin Y., Ren M., Zheng C., Li Y., Peng Z., Qin Y., Yu J. et al. Assessing Asymptomatic, Presymptomatic, and Symptomatic Transmission Risk of

- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. V. 73. No. 6. P. e1314–e1320. doi: [10.1093/cid/ciab271](https://doi.org/10.1093/cid/ciab271)
13. Hao X., Cheng S., Wu D., Wu T., Lin X., Wang C. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. *Nature*. 2020. V. 584. P. 420–424. doi: [10.1038/s41586-020-2554-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2554-8)
 14. Mayorga L., García Samartino C., Flores G., Masuelli S., Sánchez M.V., Mayorga L.S., Sánchez C.G. A modelling study highlights the power of detecting and isolating asymptomatic or very mildly affected individuals for COVID-19 epidemic management. *BMC Public Health*. 2020. V. 20. P. 1809. doi: [10.1186/s12889-020-09843-7](https://doi.org/10.1186/s12889-020-09843-7)
 15. Flaxman S., Mishra S., Gandy A., Unwin H.J.T., Mellan T.A., Coupland H., Whittaker C., Zhu H., Berah T., Eaton J.W., et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020. V. 584. P. 257–261. doi: [10.1038/s41586-020-2405-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7)
 16. Oliveira J.F., Jorge D.C.P., Veiga R.V., Rodrigues M.S., Torquato M.F., da Silva N.B., Fiaccone R.L., Cardim L.L., Pereira F.A.C., de Castro C.P., et al. Mathematical modeling of COVID-19 in 14.8 million individuals in Bahia, Brazil. *Nat. Commun*. 2021. V. 12. P. 333. doi: [10.1038/s41467-020-19798-3](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19798-3)
 17. Перцев Н.В., Логинов К.К., Лукашев А.Н., Вакуленко Ю.А. Стохастическое моделирование динамики распространения Ковид-19 с учетом неоднородности населения по иммунологическим, клиническим и эпидемиологическим критериям. *Мат. биол. и биоинф.* 2022. Т. 17. № 1. С. 43–81. doi: [10.17537/2022.17.43](https://doi.org/10.17537/2022.17.43)
 18. Киселевская-Бабинина В.Я., Романюха А.А., Санникова Т.Е. Математическая модель течения COVID-19 и прогноз тяжести инфекции. *Матем. моделирование*. 2023. Т. 35. № 5. С. 31–46. doi: [10.20948/mm-2023-05-03](https://doi.org/10.20948/mm-2023-05-03)
 19. Smirnova A., Baroonian M. Reconstruction of incidence reporting rate for SARS-CoV-2 Delta variant of COVID-19 pandemic in the US. *Infectious Disease Modelling*. 2024. V. 9. No. 1. P. 70–83. doi: [10.1016/j.idm.2023.12.001](https://doi.org/10.1016/j.idm.2023.12.001)
 20. Wang Y., Zheng K., Gao W., Lv J., Yu C., Wang L., Wang Z., Wang B., Liao C., Li L. Asymptomatic and pre-symptomatic infection in Coronavirus Disease 2019 pandemic. *Med. Rev. (Berl.)*. 2022. V. 2. No. 1. P. 66–88. doi: [10.1515/mr-2021-0034](https://doi.org/10.1515/mr-2021-0034)
 21. Giordano G., Blanchini F., Bruno R., Colaneri P., Di Filippo A., Di Matteo A., Colaneri M. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nat. Med*. 2020. V. 26. P. 855–860. doi: [10.1038/s41591-020-0883-7](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7)
 22. Кабанихин С.И., Криворотько О.И. Математическое моделирование эпидемии уханьского коронавируса COVID-19 и обратные задачи. *Журнал вычислительной математики и математической физики*. 2020. Т. 60. № 11. С. 1950–1961. doi: [10.31857/S004446692011006X](https://doi.org/10.31857/S004446692011006X)
 23. Колесин И.Д., Житкова Е.М. Существовал ли период скрытого развития COVID-19 в Санкт-Петербурге? Результаты математического моделирования и факты. *Матем. моделирование*. 2023. Т. 35. № 5. С. 104–116. doi: [10.20948/mm-2023-05-07](https://doi.org/10.20948/mm-2023-05-07)

Рукопись поступила в редакцию 12.06.2023, переработанный вариант поступил 17.12.2023.
Дата опубликования 21.03.2024.

Mathematical Modelling Of the Spread of COVID-19, Taking Into Account the Distribution of Asymptomatic Cases between Actually Asymptomatic and Pre- Symptomatic Cases

Kolesin I.D., Zhitkova E.M.

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract. The possibility of representation in a dynamic model of the three types of SARS-CoV-2 infection: asymptomatic, pre-symptomatic and symptomatic is studied. Furthermore, a compartmental model was proposed, with a branching of asymptomatic cases into pre-symptomatic and actually asymptomatic cases. Verification of the proposed model using data from the first wave of COVID-19 in St. Petersburg and the proportion of actually asymptomatic cases among all asymptomatic cases demonstrated adequate model behavior. The contribution of pre-symptomatic cases to the total number of symptomatic cases was studied. The need to account for the high proportion of asymptomatic carriers in strict quarantine was identified.

Key words: *pre-symptomatic infection, quarantine, compartmental model.*