

# Генеалогии с сезонностью, воспроизводимостью и пандемией гриппа

J. Math. Biol. 62 (2011) 741-762  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01274025>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Бонди, Франция  
nicolas.bacaer@ird.fr

El Hadi Ait Dads

Университет Кади Айяд, лаборатория математики и динамики населения, Марракеш, Марокко

## резюме

Воспроизводимость используется в биологии населения и, в частности, в эпидемиологии в течение нескольких десятилетий. Однако определение, подходящее для моделей с периодическими коэффициентами, было предложено только несколько лет назад. Определение включает в себя спектральный радиус интегрального оператора. Как и при исследовании структурированных эпидемических моделей в постоянной среде, желательно объяснить биологическую значимость. В этой статье мы покажем, что воспроизводимость для периодических моделей все еще является асимптотической скоростью роста на поколение. Мы также настаиваем на разнице между этой теоретической воспроизводимостью для периодических моделей и полученной путем корректировки экспоненты в начале эпидемической кривой.

## 1. Введение

Кратко напомним некоторые понятия, касающиеся воспроизводимости в постоянной среде (Diekmann and Heesterbeek, 2000). Рассмотрим структурированное население с  $m$  «типами» инфицированных людей.  $J_i(t)$  число новых инфекций за единицу времени, в момент времени  $t$ , типа  $i$  с  $1 \leq i \leq m$ . Это заболевание, которое не следует путать с количеством зараженных людей. Мы определяем  $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$ . Многие модели эпидемий приводят, после линеаризации к стационарному состоянию без болезней, к системе уравнений восстановления

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J(t-\tau) d\tau + H(t), \quad \forall t \geq t_0. \quad (1)$$

$H(t)$  является векторной функцией, заданной начальными условиями.  $K(\tau)$  квадратная матрица с положительными или нулевыми коэффициентами. Воспроизводимость определяется как спектральный радиус матрицы следующего поколения.

$$R_0 = \rho(\mathcal{K}), \quad \mathcal{K} = \int_0^\infty K(\tau) d\tau.$$

Это интерпретируется следующим образом. Мы определяем

$$J(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad J^{(1)}(t) = H(t), \quad J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad t \geq t_0, \quad n \geq 1.$$

$J^{(n)}(t)$  является вектором инцидентов, принадлежащих поколению  $n$  в момент времени  $t$ .  $\|G^{(n)}\|$  это размер поколения  $n$ , с

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^\infty J^{(n)}(t) dt, \quad \|G^{(n)}\| = \sum_{i=1}^m |G_i^{(n)}| = \sum_{i=1}^m G_i^{(n)}. \quad (2)$$

Как отметили (Инаба и Нисиура, 2008), мы имеем

$$G^{(n+1)} = \int_{t_0}^\infty \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau dt = \int_0^\infty K(\tau) \int_{t_0+\tau}^\infty J^{(n)}(t-\tau) dt d\tau = \mathcal{K} G^{(n)}.$$

Если матрица  $\mathcal{K}$  примитивно, то из теоремы Перрона и Фробениуса следует, что  $G^{(n)}/(R_0)^n$  сходится, если  $n \rightarrow +\infty$  к собственному вектору со строго положительными компонентами  $\mathcal{K}$ ,  $R_0$  Асимптотическая скорость роста на поколение:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0.$$

В моделях эпидемии с возрастной структурой структура населения представляет собой не дискретное целое, а, например, интервал  $(0, +\infty)$ , Теория тогда очень похожа:  $R_0$  спектральный радиус интегрального оператора следующего поколения с ядром  $\mathcal{K}(x, y)$  а также

$$G^{(n+1)}(x) = \int_0^\infty \mathcal{K}(x, y) G^{(n)}(y) dy.$$

Согласно теореме Крейн и Рутман,  $G^{(n)}/(R_0)^n$  сходится к положительной собственной функции интегрального оператора.  $R_0$  все еще асимптотическая скорость роста на поколение.

Наконец, если структура населения является дискретной, но только с одним типом ( $m = 1$ ), у нас есть  $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$ . В данном конкретном случае воспроизводимость - это не просто асимптотическая скорость роста на поколение. Это также среднее число вторичных случаев, зараженных первым случаем.

Во многих приложениях более реалистично предположить, что среда является периодической, например, из-за сезонности. Это относится к большинству трансмиссивных заболеваний, болезней, передаваемых через воду, и некоторых заболеваний, передаваемых через воздух, таких как грипп. Многие периодические эпидемические модели приводят после линеаризации вблизи состояния, свободного от болезней, к системе интегральных уравнений вида (1), но с матричным ядром, которое также периодически зависит от времени  $t$ , с периодом  $T$ . В прошлом Heesterbeek и Roberts (1995) утверждали, что:

« Концепция  $R_0$  не имеет смысла в неавтономной обстановке ».

Grassly and Fraser (2006) полагали, что в периодической среде

« Понятия, такие как основной репродуктивный номер  $R_0$  больше не применяются ».

Совсем недавно Уэсли и Аллен (2009) подсчитали, что:

« В неавтономных моделях эпидемии не существует общего метода для расчета основного числа размножения, порога исчезновения болезней ».

Васаеф and Guernaoui (2006), тем не менее, предположили, что  $R_0$  можно определить как единственное действительное число, для которого существует непрерывная функция вектора  $U(t)$  положительный периодический с периодом  $T$  и

$$R_0 U(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) U(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

для всех  $t$ . Другими словами, воспроизводимость спектральный радиус интегрального оператора правой части (3) в пространстве непрерывных функций, которые являются периодическими с периодом  $T$ .

Несколько статей обсуждали это определение. Васаеф and Guernaoui (2006) оценили воспроизводимость эпидемии лейшманиоза и получили аналитическую формулу в конкретном случае. Васаеф (2007) сравнил несколько методов численного расчета воспроизводимости, получил приближительные формулы, когда амплитуда сезонности мала, и оценил воспроизводимость эпидемии чикунгуньи. Васаеф и Ouifki (2007) повторно рассмотрели случаи, когда сезонность синусоидальна, что приводит к простому характеристическому уравнению для воспроизводимости.

Ван и Чжао (2008) изучили частный случай систем обыкновенных дифференциальных уравнений, обобщили метод (Бакаер, 2007) с использованием теории Флоке и строго продемонстрировали некоторые свойства воспроизводимости. Бакаер и Абдурахман (2008) изучили резонансные случаи, когда воспроизводимость очень отличается от значения, полученного путем усреднения периодических коэффициентов модели. Тиме (2009) изучал периодические общие системы в упорядоченных банаховых пространствах. Васаеф and Gomes (2009) продемонстрировали, что воспроизводимость по-прежнему служит порогом для нелинейных моделей эпидемии в периодической среде. Бакаер (2009) адаптировал определение к периодическим моделям в дискретном времени.

Несмотря на эту работу, специалисты по моделированию эпидемий пока не получили широкого определения (3), что можно увидеть в недавних оценках «воспроизводимости» пандемии H1N1 (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009). Эти оценки были получены путем подбора экспоненты в начале эпидемической кривой. Это не учитывает сезонность. Сезонность, безусловно, является важным фактором для эпидемий гриппа (Lipsitch and Viboud, 2009).

В этой статье мы показываем, что, как и в случае популяций, структурированных в постоянной среде, воспроизводимость, определяемая (3), интерпретируется в периодической среде как асимптотическая скорость роста на поколение. Точнее, в разделе 2 мы демонстрируем, что поколение  $n$  имеет размер  $\|G^{(n)}\|$  с

$$\limsup_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0. \quad (4)$$

Маленькая хитрость, которая привела к формуле повторения  $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$  в постоянной среде, к сожалению, не работает в периодической среде. Поэтому доказательство (4) основано на результатах, касающихся асимптотического поведения уравнений периодического восстановления, полученных, например, (Jagers and Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984). Можно задаться вопросом, можно ли заменить верхний предел в (4) простым пределом. В разделе 3 рассматривается конкретная модель эпидемии с одним типом инфицированного человека, где частота контактов, вероятность передачи и скорость выздоровления зависят от времени, но не от времени после заражения: другая демонстрация показывает, что верхний предел вполне может быть заменен простым пределом. В разделе 4 рассматривается случай моделей с дискретным временем. Раздел 5 освещает проблему оценки воспроизводимости для текущей пандемии гриппа H1N1. Воспроизводимость может не предсказать окончательный размер эпидемической скважины. Два приложения объединяют некоторые доказательства.

## 2. Асимптотическая скорость роста на поколение

Рассмотрим население, в котором инфицировано  $m$  различных типов людей.  $P_i(t, \tau)$  число людей типа  $i$ , в момент времени  $t$ , зараженных в течение  $\tau$  единиц времени.  $P = (P_1, \dots, P_m)$  является решением уравнения в частных производных

$$\frac{\partial P}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial P}{\partial \tau}(t, \tau) + B(t, \tau) P(t, \tau) = 0, \quad \tau > 0, t > t_0, \quad (5)$$

с начальным условием  $P(t_0, \tau)$  и с условием на краю

$$P(t, 0) = \int_0^{\infty} A(t, \tau) P(t, \tau) d\tau, \quad t > t_0. \quad (6)$$

Мы предполагаем

- квадратные матрицы  $A(t, \tau)$  а также  $B(t, \tau)$  являются непрерывными периодическими функциями периода  $T$  относительно  $t$
- для всего  $1 \leq i, j \leq m$ ,

$$A_{i,j}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,i}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,j}(t, \tau) \leq 0 \quad \forall i \neq j, \quad \sum_i B_{i,j}(t, \tau) \geq 0. \quad (7)$$

Другими словами, мы рассматриваем процесс ветвления до нескольких типов в непрерывном времени в периодической среде. Давайте введем матричную функцию  $\Pi(t, t', \tau)$  с

$$\Pi(t, t', \tau) = I, \quad \frac{\partial \Pi}{\partial t}(t, t', \tau) = -B(t, \tau + t - t') \Pi(t, t', \tau), \quad \forall t > t', \forall \tau \geq 0.$$

$I$  это единичная матрица размера  $m$ . Если например  $m = 1$ ,

$$\Pi(t, t', \tau) = \exp\left(-\int_0^{\tau} B(t' + s, \tau + s) ds\right).$$

Давайте вернемся к общему делу  $m \geq 1$ , Мы определяем

$$K(t, \tau) = A(t, \tau) \Pi(t, t - \tau, 0), \quad (8)$$

который является периодическим по отношению к  $m$ . С гипотезами (7)  $\Pi(t, t', \tau)$  а также  $K(t, \tau)$  являются матрицами с положительными или нулевыми коэффициентами (Aronsson and Kellogg, 1978). Если  $M$  является квадратной матрицей размера  $m$ ,

$$\|M\| = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

Это матричная норма, связанная с векторной нормой (2). Мы предполагаем, что есть строго положительные константы  $\alpha$ ,  $\beta$  а также  $\gamma$  с

$$\|A(t, \tau)\| \leq \alpha, \quad \|\Pi(t, t', \tau)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-t')}, \quad \forall t \geq t' \quad \forall \tau \geq 0. \quad (9)$$

Следующая лемма напоминает определение мальтузианского параметра в периодической среде (Coale, 1970 и 1972; Williams and Dye, 1997). Чтобы помочь читателю, приложение 1 предоставляет адаптированные данные (Jagers and Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009).  $\mathcal{P}$  пространство периодических непрерывных функций периода  $T$ ,  $V: \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ , с

$$\|V\|_\infty = \max\{\|V(t)\|; t \in \mathbb{R}\}, \quad V \in \mathcal{P}.$$

**Лемма 1.** Рассмотрим ограниченный линейный оператор

$$L_s: V(t) \mapsto \int_0^\infty e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau) d\tau, \quad s > -\beta, \quad V \in \mathcal{P}.$$

Спектральный радиус этого линейного оператора  $\rho(s)$ . Предположим, что есть  $s_0 > -\beta$  с  $\rho(s_0) > 1$ , так что есть уникальный номер  $r > -\beta$  с  $\rho(r) = 1$ . Мы называем это число  $r$  мальтузианским параметром.

Следующее следствие напоминает определение  $R_0$  и его связь с мальтузианским параметром  $r$  (Bacer and Guernaoui, 2006; Bacer, 2007; Thieme, 2009).

**Следствие 1.** Определим  $R_0 = \rho(0)$ ,

- $r > 0$  если  $R_0 > 1$
- $r = 0$  если  $R_0 = 1$
- $r < 0$  если  $R_0 < 1$ ,

**Лемма 2.** Определим  $J(t) = P(t, 0)$ . Таким образом, для  $t \geq t_0$ ,

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J(t - \tau) d\tau + J^{(1)}(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad (10)$$

$$J^{(1)}(t) = \int_{t-t_0}^\infty A(t, \tau) \Pi(t, t_0, \tau + t_0 - t) P(t_0, \tau + t_0 - t) d\tau, \quad (11)$$

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau, \quad (n \geq 1), \quad (12)$$

$$\|J^{(n)}(t)\| \leq (\alpha \gamma)^n e^{-\beta(t-t_0)} \frac{(t-t_0)^{n-1}}{(n-1)!} \int_0^\infty \|P(t_0, \tau)\| d\tau. \quad (13)$$

**Доказательство.** Уравнение восстановления (10) получается путем применения метода характеристических линий к (5) - (6). Неравенство (13) верно для  $n = 1$  из-за (9) и (11), и демонстрируется индукцией с (12).

Следующая лемма напоминает об асимптотическом поведении уравнений периодического восстановления, изученных (Coale, 1970 и 1972) и (Williams and Dye, 1997), продемонстрированных (Jagers and Nerman, 1985; Michel et al., 2005), если  $m = 1$  и (Thieme, 1984, p. 261), если  $m \geq 1$ . Thieme (1984) предполагает, что ядро, заданное (8), имеет компактный носитель относительно  $\tau$ :  $K(t, \tau) = 0$  для  $\tau$  достаточно большой. Поскольку это последнее условие является слишком ограничительным с математической точки зрения (но не с биологической точки зрения), приложение 2 описывает адаптацию доказательства, приведенного (Michel et al., 2005), к случаю, где  $m \geq 1$ .

**Лемма 3.** Предположим, что общая репродуктивная ценность при  $t = t_0$  быть позитивным, то есть  $c > 0$  в лемме 6 приложения 2. Тогда существует строго положительная периодическая функция  $w(t)$  с

$$\|J(t)\| \underset{t \rightarrow +\infty}{\sim} e^{rt} w(t).$$

Мы приходим к основной теореме.

**Теорема 1.** Определим  $G^{(n)}$  а также  $\|G^{(n)}\|$  как в (2). Тогда (4) верно.

**Доказательство.** Мы определяем

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n}, \quad t \geq t_0, \quad R > 0.$$

Неравенство (13) показывает, что это всегда сходящийся ряд. Уравнение (12) и теорема о монотонной сходимости для обмена суммы и интеграл показывают, что

$$Z^{(R)}(t) - \frac{J^{(1)}(t)}{R} = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n+1)}(t)}{R^{n+1}} = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau.$$

$Z^{(R)}(t)$  Поэтому решение уравнения периодического обновления

$$Z^{(R)}(t) = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau + \frac{J^{(1)}(t)}{R}. \quad (14)$$

$Z^{(R)}(t)$  это заболеваемость в популяции, где матрица  $A(t, \tau)$  был разделен на  $R$ . Воспроизводимость, связанная с ядром  $K(t, \tau)/R$  очевидно  $R_0/R$ ,

Предположим сначала, что  $R > R_0$ , у нас тогда  $R_0/R < 1$ . Согласно следствию 1, мальтузианский параметр  $r^{(R)}$  ассоциируется с (14) строго отрицательно. Согласно лемме 3 существует строго положительная периодическая функция  $w^{(R)}(t)$  с  $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$  если  $t \rightarrow +\infty$ ,  $R > R_0$  подразумевает, что

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/R^n = \sum_{n \geq 1} \sum_{i=1}^m \int_{t_0}^\infty J_i^{(n)}(t) dt / R^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R)}(t)\| dt < +\infty.$$

Теперь предположим, что  $R = R_0$ , Согласно следствию 1 мальтузианский параметр, связанный с (14), равен нулю. Согласно лемме 3,  $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$  если  $t \rightarrow +\infty$ , а также  $w^{(R_0)}(t)$  строго положительный и периодический. Итак, мы имеем

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\| / (R_0)^n = \int_{t_0}^{\infty} \|Z^{(R_0)}(t)\| dt = +\infty.$$

В итоге,  $1/R_0$  радиус сходимости ряда  $\sum \|G^{(n)}\| z^n$ , Теорема 1 тогда вытекает из теоремы Коши и Адамара для этих рядов.

#### Ноги.

- Элемент  $V \in \mathcal{P}$  можно рассматривать как элемент двойственного пространства  $\mathcal{P}^*$ , Продукт дуальности

$$\langle V, W \rangle = \sum_i \int_0^T V_i(t) W_i(t) dt.$$

Так

$$(L_s^* V)(t) = \int_0^{\infty} e^{-s\tau} K'(t + \tau, \tau) V(t + \tau) d\tau.$$

$K'(t, \tau)$  это матрица, которая является транспонированной  $K(t, \tau)$ , (Jagers and Nerman, 1985) используют  $L_s^*$  определить мальтузианский параметр.

- Гипотеза  $\rho(s_0) > 1$  в лемме 1 исключаются случаи, когда слишком много компонентов ядра матрицы будет равно нулю. Если это существует  $s_0 > -\beta$  так, чтобы было выполнено хотя бы одно из следующих двух условий

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t, \tau) d\tau > 1, \quad (15)$$

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t + \tau, \tau) d\tau > 1, \quad (16)$$

тогда у нас  $\rho(s_0) > 1$ , Мы определяем

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$  функция которого все компоненты одинаково равны 1
- $c_1$  а также  $c_2$  левые стороны (15) и (16).

У нас тогда  $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$  или  $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$ , Следовательно,  $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$  или  $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$  (Дрновсек, 2000). Гипотеза (15) является обобщением гипотезы (5.2) (Michel et al., 2005), которая соответствует  $s_0 = 0$  а также  $m = 1$ , Напомним, что даже в теории Лотки для популяций с типом в постоянной среде (Феллер, 1941; Лотка, 1939) необходимо условие, чтобы левая часть уравнения Эйлера-Лотки принимала значение больше 1 для определенного  $c$

$$\int_0^{\infty} e^{-s\tau} K(\tau) d\tau = 1.$$

- Напомним формулу спектрального радиуса

$$R_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \|(L_0)^n\|^{1/n}.$$

С

$$J^{(n)}(t) = 0, \quad \forall t < t_0,$$

(12) становится

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau.$$

С гипотезой (9) мы можем рассматривать правую часть этого уравнения как линейный оператор  $\tilde{L}_0$  на функциональном пространстве  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$  с интегрируемыми векторными значениями, с

$$\|J^{(n)}\|_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} \|J^{(n)}(t)\| dt = \|G^{(n)}\|.$$

У нас тогда

$$J^{(n+1)} = \tilde{L}_0 J^{(n)} = (\tilde{L}_0)^n J^{(1)}.$$

$\|\cdot\|_1$  является нормой в пространстве ограниченных линейных операторов в  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ , Так

$$\|G^{(n+1)}\| = \|J^{(n+1)}\|_1 \leq \|(\tilde{L}_0)^n\|_1 \|J^{(1)}\|_1.$$

Спектральный радиус  $\tilde{L}_0$  дан кем-то

$$\sigma(\tilde{L}_0) = \lim \|(\tilde{L}_0)^n\|_1^{1/n}.$$

У нас тогда

$$\limsup \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} \leq \sigma(\tilde{L}_0).$$

Даже если бы мы могли показать  $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$ , у нас была бы только «половина» теоремы 1. Это не очевидно: периодические функции не находятся в  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ ,

### 3. Особый случай

В этом разделе мы рассмотрим частный случай, когда верхний предел в (4) можно заменить простым пределом. Мы предполагаем

- $m = 1$

- $A(t, \tau) = A(t)$  а также  $B(t, \tau) = B(t)$
- Исходное состояние - это недавно зараженный человек:  $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$  (Дираковская масса).

Итак, мы имеем

$$K(t, \tau) = A(t) \exp\left(-\int_{t-\tau}^t B(s) ds\right). \quad (17)$$

Согласно Васаёг и Гуернаои (2006), спектральный радиус  $L_0$  и связанные собственные функции

$$R_0 = \bar{A}/\bar{B}, \quad U(t) = c A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R_0} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right]. \quad (18)$$

$c$  постоянная,

$$\bar{A} = \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt, \quad \bar{B} = \frac{1}{T} \int_0^T B(t) dt.$$

**Лемма 4.** Для  $n \geq 1$  а также  $t > t_0$ ,

$$J^{(n)}(t) = \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^{n-1} \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \quad (19)$$

**Доказательство.** Действуем по индукции по  $n$ . Для  $n = 1$  формула получается из (11) и из гипотезы о начальном условии  $P(t_0, \tau)$ , Предположим, что формула верна для  $n$ . Имеем с (12), (17) и (19)

$$\begin{aligned} J^{(n+1)}(t) &= \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_0^{t-t_0} A(t-\tau) \left[\int_{t_0}^{t-\tau} A(s) ds\right]^{n-1} d\tau\right] \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \\ &= \frac{A(t)}{n!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \end{aligned}$$

**Запись.** Конечно, мы имеем для общей заболеваемости

$$J(t) = \sum_{n=1}^{\infty} J^{(n)}(t) = A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

Согласно (Васаёг and Guernaoui, 2006), модель в этом разделе основана на уравнении для общего числа инфицированных людей.

$$\frac{dI}{dt} = A(t) I(t) - B(t) I(t).$$

С  $I(t_0) = 1$  решение

$$I(t) = \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

Общая заболеваемость  $J(t) = A(t) I(t)$ ,

Следующее свойство дает оценку размера генерации  $n$ .

**Предложение 1.** Для  $n \geq 1$ , у нас есть

$$(R_0)^n \frac{e^{-BT}(1 - e^{-BT})}{BT} \leq G^{(n)} \leq (R_0)^n \frac{e^{BT}(e^{BT} - 1)}{BT}.$$

Итак, мы имеем

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{G^{(n)}} = R_0.$$

**Доказательство.** Во-первых, интеграция по частям дает

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^{\infty} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!}.$$

Метод Лапласа для асимптотической оценки интегралов здесь, похоже, не применим напрямую. Однако мы можем написать

$$G^{(n)} = \sum_{k=0}^{+\infty} H_k$$

с

$$\begin{aligned} H_k &= \int_{t_0+kT}^{t_0+(k+1)T} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!} \\ &= \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!} \\ &= e^{-kBT} \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) \left[k\bar{A}T + \int_{t_0}^{t_0+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!}. \end{aligned}$$

Следовательно,

$$e^{-kBT} F_k \leq H_k \leq e^{-kBT} F_{k+1}$$

с

$$F_k = \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) [kAT]^n \frac{d\theta}{n!} = \frac{(kAT)^n}{n!} (1 - e^{-BT}).$$

С  $F_0 = 0$ , мы получаем

$$\sum_{k=1}^{+\infty} e^{-kBT} F_k \leq G^{(n)} \leq e^{BT} \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-kBT} F_k.$$

Но

$$e^{-BT} \int_{k-1}^k e^{-\theta BT} \theta^n d\theta \leq e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \int_k^{k+1} e^{-\theta BT} \theta^n d\theta.$$

С  $\int_0^\infty e^{-\theta BT} \theta^n d\theta = n! / (BT)^{n+1}$ , мы получаем

$$e^{-BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}} \leq \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}}.$$

Предложение 1 вытекает из этих оценок.

**Запись.** Частный случай этого раздела обладает еще одним интересным свойством, которое непосредственно следует из (18) и (19): для всех  $t > t_0$ ,

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n} = \frac{A(t)}{R} \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

$Z^{(R_0)}(t)$  является одним из собственных функций  $U(t)$  из (3), как в (18).

## 4. Периодические модели в дискретном времени

Очевидно, что мы можем адаптировать результаты и доказательства раздела 2 к случаю периодических популяционных моделей с дискретным временем (Васаёв, 2009).  $P(t)$  является вектором размера  $\omega$ , компоненты которого представляют разные времена с момента заражения или разные типы. Мы предполагаем

- $P(t+1) = M(t)P(t)$ ,  $\forall t \geq t_0$ ,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$  а также  $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0$ ,  $B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- спектральный радиус матрицы  $B(T-1)B(T-2)\dots B(0)$  строго меньше 1.

Чтобы упростить асимптотическое поведение населения, мы далее предполагаем

- матрица  $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2)\dots M(t_0)$  примитивно

$$\bullet \begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix} \quad (20)$$

неприводим.

Если матрица  $M^*(t_0)$  неприводимо, особенно если оно примитивно и если (20) не имеет нулевой строки или столбца, то (20) неприводимо (Bergman and Plemmons, 1979, теорема 2.2.33). Мы определяем для  $t \geq t_0$

$$\begin{aligned} K(t, 1) &= A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2)\dots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2), \\ J^{(1)}(t) &= K(t, t-t_0+1)P(t_0), \quad J^{(n+1)}(t) = \sum_{\tau=1}^{t-t_0} K(t, \tau)J^{(n)}(t-\tau), \quad (n \geq 1), \\ G^{(n)} &= \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}. \end{aligned}$$

Like (Васаёв, 2009),  $R_0$  спектральный радиус матрицы

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & A(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & A(T-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & I & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -B(1) & I & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & & \ddots & \ddots & I \\ I & 0 & \dots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

$I$  это единичная матрица. Мы предполагаем  $P(t_0) \neq 0$ . Мы можем адаптировать доказательство раздела 2, заменив интегралы суммами.  $R_0$  - асимптотическая скорость роста на поколение: формула (4) остается верной.

## 5. $R_0$ и пандемия гриппа H1N1

Одной из самых простых сезонных моделей пандемии H1N1 является модель SIR

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S(t)I(t) - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t) \quad (21)$$

(Vasaer and Gomes, 2009).  $a(t)$  имеет период  $T = 1$  год.  $1/b$  средняя продолжительность заражения  $S(t)$  это доля здоровых людей,  $I(t)$  доля людей, инфицированных и  $R(t)$  доля людей, которые выздоровели и поэтому имеют иммунитет. У нас есть таким образом  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$  для всех  $t$ . Смертность в этой модели игнорируется. Мы представляем несколько зараженных людей, чтобы

$$S(t_0) = 1 - \varepsilon, \quad I(t_0) = \varepsilon, \quad R(t_0) = 0.$$

Одной из основных целей эпидемиологического моделирования является попытка предсказать окончательный размер эпидемии:

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t).$$

В постоянной среде (с  $a(t) = a$  независимо от  $t$ ), Кермак и МакКендрик (1927) нашли простую связь между  $R_0 = a/b$  а также  $R(\infty)$ ,  $R(\infty)$  это возрастающая функция  $R_0$ , независим от  $t_0$  и который очень мало меняется с  $\varepsilon$ , если  $\varepsilon$  достаточно мало. Более того,  $R_0$  может быть оценен путем корректировки экспоненты в начале эпидемической кривой. Начальная скорость роста

$$r = a - b.$$

Мы знаем среднюю продолжительность заражения  $1/b$ , Таким образом, мы можем рассчитать

$$R_0 = 1 + r/b.$$

Из-за этих свойств,  $R_0$  стала очень популярной среди эпидемиологов. Конечно, есть много факторов, которые усложняют ситуацию (неоднородное население, вмешательство ...) и которые обуславливают тот факт, что на практике математические модели редко правильно предсказывают окончательный размер эпидемии.

Вернемся к системе (21) с периодическим коэффициентом. Мы все еще можем корректировать экспоненту в начале кривой эпидемии. Этот метод используется (Voëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munauso et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009) для пандемии H1N1. Этот метод имеет смысл только потому, что корректировка производится с использованием данных об эпидемии за один или два месяца, а также потому, что сезонная функция контактов в течение одного года мало меняется в таком небольшом масштабе времени. Скорость роста тогда примерно

$$a(t_0) - b$$

а также

$$a(t_0)/b$$

это так называемая «воспроизводимость», оцененная в ссылках выше. Поскольку эти ссылки явно не учитывают влияние сезонности, некоторые авторы используют обозначения  $R_0$  для числа  $a(t_0)/b$ , Например, (Fraser et al., 2009) находит число от 1,4 до 1,6. Для системы (21) мы фактически имеем

$$R_0 = \bar{a}/b.$$

$\bar{a}$  среднее значение  $a(t)$ , Если мы линеаризуем систему (21) вблизи состояния равновесия без болезни ( $S = 1, I = 0, R = 0$ ), у нас есть

$$\frac{dI}{dt} = a(t)I(t) - bI(t).$$

Это именно тот случай, который рассматривается в разделе 3, но с постоянной  $b$ .

На данный момент, можно задаться вопросом, каковы преимущества и недостатки настаивать на  $a(t_0)/b$  а не воспроизводимость  $R_0 = \bar{a}/b$ , как это было сделано в исследованиях, уже цитированных по гриппу H1N1. С одной стороны  $a(t_0)$  имеет преимущество в том, что его можно легко оценить по данным эпидемии. Для сравнения, оценка воспроизводимости потребует априорных знаний  $a(t_0)/\bar{a}_0$  которым у нас на самом деле очень мало информации. Но с другой стороны, воспроизводимость обладает точными математическими свойствами. Согласно Vasaer and Gomes (2009), воспроизводимость служит пороговым значением для системы (21), и в настоящей статье показано, что это асимптотическая скорость роста на поколение для линеаризованных уравнений вблизи стационарного состояния без болезни.

$a(t_0)/b$  а также  $R_0 = \bar{a}/b$  похоже, плохо предсказывают окончательный размер эпидемии даже при относительно небольших сезонных амплитудах. Рассмотрим, например, случай, когда

$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$  год и  $b = 100$  в год. Продолжительность заражения  $1/b$  от 3 до 4 дней. Мы предполагаем  $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$ , Это типичное значение для пандемии H1N1 (Fraser et al., 2009). Мы также предполагаем,  $\varepsilon = I(t_0) = 10^{-4}$ : мы представляем случай в популяции из 10 000 человек, которые смешиваются однородно. Обратите внимание, что время  $t$  календаря было установлено так  $a(t)$  достигает максимума, когда  $t = 0$ ,  $t_0$  время с этого максимума.

На рисунке 1 показаны линии уровня окончательного размера эпидемии  $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$ , когда мы меняем время введения первого зараженного случая ( $0 \leq t_0 \leq T$ , горизонтальная ось) и уровень  $e$  сезонности ( $0 \leq e \leq 1$ , вертикальная ось). По выбору  $(t_0, e)$  окончательный размер варьируется от 38% до 94%. Подчеркните, что эти разные ценности  $R(\infty)$  соответствуют одному и тому же значению  $R_0$ , По горизонтальной оси  $e = 0$  (без сезонности), окончательный размер  $R(\infty)$  очевидно, не зависит от  $t_0$  а также  $R(\infty) = 58\%$ , Окончательный размер варьируется в зависимости от  $t_0$

- от 53% до 63%, если  $e = 5\%$
- от 48% до 67%, если  $e = 10\%$
- от 42% до 70%, если  $e = 15\%$ ,

Таким образом, даже относительно небольшие сезонные амплитуды оказывают значительное влияние на окончательный размер эпидемии.

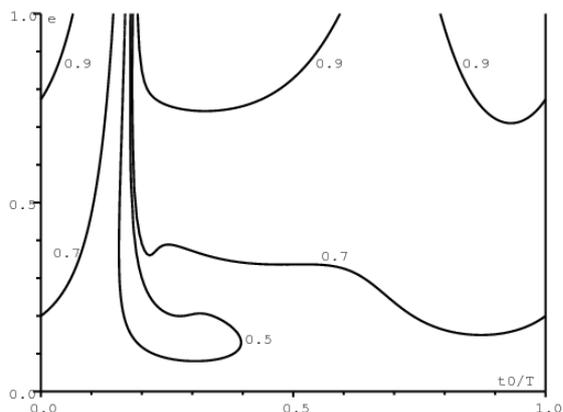


Рисунок 1. Контурные линии окончательного размера эпидемии  $R(\infty)$  когда время введения первого зараженного случая ( $t_0$ , горизонтальная ось) и амплитуда сезонности ( $e$  Вертикальная ось) варьируется. На всей этой фигуре мы имеем  $R_0 = 1,5$ ,

На рисунке 2 показаны линии уровня  $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$  так называемая «воспроизводимость», которая может быть оценена путем корректировки экспоненты в начале эпидемической кривой. Время введения первого зараженного случая варьируется ( $0 \leq t_0 \leq T$ , горизонтальная ось) и амплитуда сезонности ( $0 \leq e \leq 1$  вертикальная ось), как на рисунке 1.  $a(t_0)/b$  предсказывает окончательный размер эпидемии плохо. Самый яркий случай, когда  $t_0/T = 0,5$  а также  $e = 1$ , В таком случае,  $a(t_0)/b = 0$  (см. рисунок 2), но  $R(\infty) = 93\%$  (см. рисунок 1)!

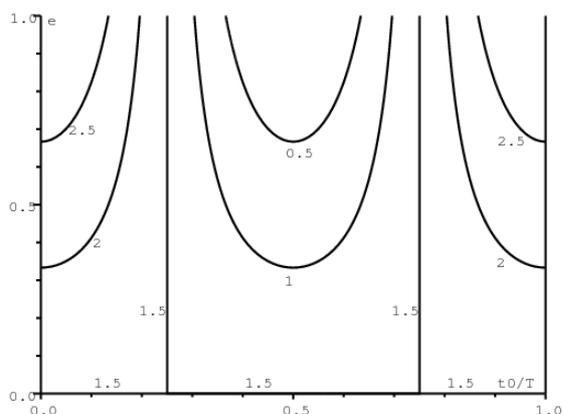


Рисунок 2. Линии уровня  $a(t_0)/b$  когда время введения первого зараженного случая ( $t_0$ , горизонтальная ось) и амплитуда сезонности ( $e$  Вертикальная ось) варьируется.

Трудно оценить амплитуду  $e$  сезонности для реальных эпидемий. (Dushoff et al., 2004) предполагают, что  $e = 4\%$  Достаточно объяснить сезонность гриппа. Но их эндемическая модель требует особого выбора значений параметров для получения резонансного явления. (Cauchemez et al., 2008) подсчитали, что зимние каникулы сокращают передачу инфекции детям примерно на 25%, предполагая, что  $a(t)$  может претерпеть большие изменения. Шаман и Кон (2009) недавно обнаружили сильную корреляцию между давлением паров и распространением гриппа у морских свинок. В Швеции давление пара снаружи колеблется от 5 миллибар зимой до 15 миллибар летом. Передача затем уменьшается с 80% до 20% (Shaman and Kohn, 2009, Рисунок 1). Поэтому ожидается, что довольно большие значения сезонной амплитуды  $e$  будут относительно частыми.

## Вывод

Эта статья показывает, что воспроизводимость в периодической среде, определенной или используемой (Васае́р and Guernaoui, 2006; Васае́р, 2007; Васае́р и Ouifki (2007), Васае́р and Abdurahman, 2008; Васае́р and Gomes, 2009; Васае́р, 2009; Nakata и Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang и Zhao, 2008) имеют то же биологическое значение, что и в классической теории в постоянной среде: это асимптотическая скорость роста на поколение.

Раздел 5 сравнивает  $R_0$  с оценкой «воспроизводимости», которая получается путем корректировки экспоненты в начале эпидемической кривой. Оказывается, что эти два числа не точно предсказывают окончательный размер эпидемии. Недавние оценки «воспроизводимости» для нынешней пандемии гриппа H1N1 не учитывают сезонность, в то время как сезонность, безусловно, важна для такого воздушного заболевания. Поэтому прогнозы, основанные на этих оценках и сравнениях с предыдущими пандемиями, следует рассматривать с осторожностью. Проблема определения и оценки воспроизводимости не будет иметь практических последствий, если эти оценки не влияют на решения общественного здравоохранения,

## Приложение 1

Вот доказательство леммы 1.

(i) Покажем, что линейный оператор  $L_s$  ограничен. Гипотеза (9) подразумевает

$$\|e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau)\| \leq \alpha \gamma e^{-(s+\beta)\tau} \|V\|_{\infty}.$$

Так что непрерывность функции  $t \mapsto (L_s V)(t)$  вытекает из теоремы о доминируемой сходимости.  $\mathcal{L}(\mathcal{P})$  пространство ограниченных линейных операторов. У нас тогда

$$\|L_s\|_{\infty} \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{\infty} e^{-s\tau} \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \frac{\alpha \gamma}{s + \beta}. \quad (22)$$

(ii) Компактность  $L_s$ , Как (Jagers and Nerman, 1985, p. 260) и (Васаёр, 2007) уже заметили, используя периодичность ядра, простой расчет дает

$$(L_s V)(t) = \int_0^T \widehat{K}_s(t, \theta) V(\theta) d\theta, \quad 0 \leq t \leq T,$$

c

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t,$$

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T,$$

$$K_s(t, \tau) = e^{-s\tau} K(t, \tau).$$

У нас есть

$$\forall t, \quad \forall \theta \in [0, T], \quad 0 \leq \|K_s(t, t - \theta + nT)\| \leq \alpha \gamma e^{-(\beta+s)(t-\theta+nT)} \leq \alpha \gamma e^{-(\beta+s)(n-1)T}.$$

$\widehat{K}_s(t, \theta)$  поэтому непрерывная функция на  $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$  и функция, ограниченная на  $[0, T] \times [0, T]$ ,  $\widehat{K}_s(t, \theta)$  поэтому «слабо сингулярное» ядро и интегральный оператор  $L_s$  компактен (Kress, 1999, теорема 2.22).

(iii) Монотонность  $s \mapsto \rho(s)$ , Компоненты матрицы ядра  $K(t, \tau)$  положительны или ноль. Линейный оператор  $L_s$ . Поэтому также положительно: если  $V_i \geq 0$  для всего  $i$  что мы отмечаем  $V \geq 0$  тогда мы имеем  $L_s V \geq 0$ . Более того,  $s \leq s'$  подразумевает, что  $L_s \geq L_{s'}$ ,  $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_{\infty})$  является банаховым пространством, а также банаховой решеткой: если  $|V_i| \leq |V'_i|$  для всего  $i$  тогда мы имеем  $\|V\|_{\infty} \leq \|V'\|_{\infty}$ . Монотонность спектрального радиуса для положительных операторов в банаховых решетках показывает, что  $s \mapsto \rho(s)$  уменьшается (Бурландо, 1991).

(iv) Преемственность  $s \mapsto \rho(s)$ ,  $s \mapsto L_s$  из  $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$  является непрерывной функцией, потому что

$$\|L_s - L_{s'}\|_{\infty} \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{\infty} |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \alpha \gamma \int_0^{\infty} |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| e^{-\beta\tau} d\tau$$

и потому что правая сторона сходится к 0, когда  $s' \rightarrow s$ . Спектральный радиус непрерывен в пространстве компактных линейных операторов (Дегла, 2008).  $s \mapsto \rho(s)$  поэтому непрерывная функция.

(v) Наличие  $r$ , с неравенством (22) имеем  $\|L_s\|_{\infty} \rightarrow 0$  если  $s \rightarrow +\infty$ ,  $C\rho(s) \leq \|L_s\|_{\infty}$ , у нас также есть  $\rho(s) \rightarrow 0$  если  $s \rightarrow +\infty$ , Преемственность  $s \mapsto \rho(s)$  и предположение  $\rho(s_0) > 1$  подразумевает, что есть  $r \geq s_0$  с  $\rho(r) = 1$ ,

(vi) Лог-выпуклость  $s \mapsto \rho(s)$ , Мы могли бы использовать теорему 2.5 (Като, 1982) для функции  $s \mapsto L_s$  который является «полностью монотонным» и, следовательно, «чрезмерно выпуклым» (Thieme, 1998, теорема 2.5). Однако, немного другое доказательство, основанное на случае конечной размерности (Бапат и Рагхаван, 1997, теорема 3.3.4), может быть интересным. Мы предполагаем  $-\beta < s_1 < s_2$  а также  $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$  с  $0 < \lambda < 1$ , Мы хотели бы показать

$$\rho(s) \leq \rho(s_1)^{\lambda} \rho(s_2)^{1-\lambda}.$$

Благодаря непрерывности спектрального радиуса над пространством компактных линейных операторов и с учетом оператора, связанного со следующим модифицированным ядром

$$K_{i,j}^{\varepsilon}(t, \tau) = K_{i,j}(t, \tau) + \varepsilon e^{-\beta\tau},$$

достаточно продемонстрировать лог-выпуклость с дополнительной гипотезой о том, что  $L_s$  «сильно положительно»: если  $\mathcal{C}$  является замкнутым выпуклым конусом положительных функций в  $\mathcal{P}$  тогда мы имеем  $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$  входит в интерьер  $\mathcal{C}$ , Согласно «сильной версии» теоремы Krein и Рутман (Драбек и Милога, 2007, теорема 5.4.33), есть строго положительные собственные функции  $V^{(1)}(t)$  а также  $V^{(2)}(t)$  связано с собственными значениями  $\rho(s_1)$  а также  $\rho(s_2)$  линейные операторы  $L_{s_1}$  а также  $L_{s_2}$ . Мы определяем

$$W_i(t) = (V_i^{(1)}(t))^{\lambda} (V_i^{(2)}(t))^{1-\lambda}.$$

Из дискретной версии неравенства Гельдера с  $p = 1/\lambda$  а также  $q = 1/(1 - \lambda)$ ,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &= \int_0^{\infty} \sum_j \left[ e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^{\lambda} \left[ e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau \\ &\leq \int_0^{\infty} \left[ \sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^{\lambda} \left[ \sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau. \end{aligned}$$

Согласно неравенству Гельдера для интегралов,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^{\infty} \left[ \sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^{\lambda} \\ &\quad \left\{ \int_0^{\infty} \left[ \sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^{1-\lambda} \\ &= [\rho(s_1) V_i^{(1)}(t)]^{\lambda} [\rho(s_2) V_i^{(2)}(t)]^{1-\lambda} = \rho(s_1)^{\lambda} \rho(s_2)^{1-\lambda} W_i(t). \end{aligned}$$

Наконец, из теоремы 2.4 (Drmovsek, 2000) (верхняя граница Коллатца и Виландта) следует, что  $\rho(s) \leq \rho(s_1)^{\lambda} \rho(s_2)^{1-\lambda}$ ,

(vii) Предположим, что есть  $r_1 < r_2$  с  $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$ ,  $s \mapsto \rho(s)$  является убывающей и (лог-) выпуклой функцией. Итак, мы имеем  $\rho(s) = 1$  за  $s \geq r_1$ . Это противоречит тому факту, что  $\rho(s) \rightarrow 0$  если  $s \rightarrow +\infty$ . Так что есть уникальный  $r > -\beta$  с  $\rho(r) = 1$ . Есть два случая:

- на интервале  $(-\beta, +\infty)$  функция строго убывает
- через интервал  $(-\beta, r_0)$ , функция строго уменьшается и  $\rho(s) = 0$  если  $s \geq r_0$ ,

Это доказывает следствие 1.

## Приложение 2

Мы обобщаем доказательство (Мишель и др., 2005) для асимптотического поведения популяции одного типа в периодической среде в случае популяций нескольких типов. В качестве альтернативы, это можно рассматривать как обобщение дифференциальных уравнений в частных производных по замечанию 6.2 (Perthame, 2007), касающихся популяций нескольких типов, моделируемых обычными дифференциальными уравнениями.  $A'(t, \tau)$ ,  $B'(t, \tau)$  а также  $K'(t, \tau)$  матрицы транспонированы из  $A(t, \tau)$ ,  $B(t, \tau)$  а также  $K(t, \tau)$ . Обобщая теорему 5.1 (Мишель и др., 2005), мы начнем со следующей леммы:

**Лемма.** *Есть одна тройка  $(r, N, \phi)$  решение двойственных задач на собственные значения*

$$\frac{\partial N}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial N}{\partial \tau}(t, \tau) + r N(t, \tau) + B(t, \tau)N(t, \tau) = 0, \quad \forall t, \forall \tau > 0, \quad (23)$$

$$N(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) N(t, \tau) d\tau \quad (24)$$

$$N(t + T, \tau) = N(t, \tau), \quad N(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^\infty N_i(t, \tau) d\tau dt = 1,$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \phi}{\partial \tau}(t, \tau) - r \phi(t, \tau) - B'(t, \tau) \phi(t, \tau) = -A'(t, \tau) \phi(t, 0), \quad (25)$$

$$\phi(t + T, \tau) = \phi(t, \tau), \quad \phi(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^\infty N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau) d\tau = 1.$$

**Доказательство.** (23) - (24) с одной стороны и (25) с другой стороны сводятся к задачам двойных собственных значений

$$N(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K(t, \tau) N(t - \tau, 0) d\tau,$$

$$\phi(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K'(t + \tau, \tau) \phi(t + \tau, 0) d\tau,$$

чьи свойства вытекают из добавления 1 и теоремы Крейн и Рутман.

У нас есть следующая лемма, которая обобщает уравнение (5.11) из (Michel et al., 2005):

**Лемма 5.**  $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  является выпуклой функцией. Мы предполагаем, что  $P(t, \tau)$  является решением (5) - (6). Мы определяем

$$\mathcal{H}(t) = \sum_i \int_0^\infty \phi_i(t, \tau) N_i(t, \tau) H\left(\frac{P_i(t, \tau) e^{-rt}}{N_i(t, \tau)}\right) d\tau. \quad (26)$$

У нас тогда

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0, \quad \forall t.$$

**Доказательство.** Утомительный расчет, аналогичный расчетам (Michel et al., 2005) и (Perthame, 2007), дает

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) - \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau, \end{aligned} \quad (27)$$

с

$$\mu_{i,j}(t, \tau) = \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)}, \quad g_j(t, \tau) = \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)}. \quad (28)$$

Действительно, производная (26)

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[ \frac{\partial \phi_i}{\partial t} N_i + \phi_i \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[ \frac{\partial P_i}{\partial t} - r P_i - \frac{P_i}{N_i} \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Замена  $\partial P_i / \partial t$ ,  $\partial N_i / \partial t$  а также  $\partial \phi_i / \partial t$  согласно (5), (23) и (25) получаем

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[ -\frac{\partial \phi_i}{\partial \tau} + r \phi_i + \sum_j \phi_j B_{j,i} - \sum_j \phi_j(t, 0) A_{j,i} \right] N_i H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ & - \phi_i \left[ \frac{\partial N_i}{\partial \tau} + r N_i + \sum_j B_{i,j} N_j \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \\ & - \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[ \frac{\partial P_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} P_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \frac{P_i}{N_i} \left[ \frac{\partial N_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} N_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Введем с помощью (28) обозначение  $g_j$ , Мы группируем выражения, которые содержат производные по  $\tau$  с одной стороны, выражения, которые содержат  $B_{i,j}$  на другой стороне. Мы меняем индексы  $i$  и  $j$  в суммах, которые содержат коэффициенты  $B_{j,i}$  а также  $A_{j,i}$ , Мы получаем

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & - \sum_i \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left[ \phi_i N_i H(g_i) \right] d\tau - \sum_{i,j} \phi_i(t, 0) \int_0^\infty A_{i,j} N_j H(g_j) d\tau \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Интегрируя первый интеграл, мы приходим к

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H(g_i(t, 0)) - \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j} N_j}{N_i(t, 0)} H(g_j) d\tau \right\} \\ &+ \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Это приводит к (27), если принять во внимание условие на ребре (6), которое показывает, что

$$g_i(t, 0) = \frac{P_i(t, 0) e^{-rt}}{N_i(t, 0)} = \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)} \frac{P_j(t, \tau) e^{-r\tau}}{N_j(t, \tau)} d\tau.$$

Вернемся к доказательству леммы 5. Из неравенства Дженсена с  $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$  и из дискретной версии этого неравенства

$$H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) \leq \int_0^\infty H\left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} g_j}{\sum_j \mu_{i,j}}\right) \left(\sum_j \mu_{i,j}\right) d\tau \leq \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau.$$

Итак, первая строка в (27) отрицательна. Вторая строка (27) также отрицательна, потому что

- термин, соответствующий  $i = j$ , отменяется
- для  $i \neq j$  выпуклость  $H$  означает, что выражение внутри фигурных скобок положительно, в то время как  $B_{i,j} \leq 0$ ,  $\phi_i \geq 0$  а также  $N_j \geq 0$ ,

Итак, мы имеем  $\frac{dH}{dt} \leq 0$ ,

Таким образом, мы приходим к обобщению теоремы 5.2 (Мишель и др., 2005).

**Лемма 6.** *Предположим*

- $P(t, \tau)$  является решением (5) - (6) с начальным условием  $P(t_0, \tau)$ ,
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$ ,

У нас тогда

$$\sum_i \int_0^\infty |P_i(t, \tau) e^{-r(t-t_0)} - c N_i(t, \tau)| \phi_i(t, \tau) d\tau \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (29)$$

**Доказательство.** Обратите внимание, что

$$e^{rt_0} P_i(t, \tau) - c N_i(t, \tau) e^{rt}$$

также является решением линейных уравнений (5) - (6). С выпуклой функцией  $H(x) = |x|$  Применим лемму 5 к этому решению.  $H(t)$  правая часть (29) убывает со временем  $t$  и поэтому сходится к пределу  $\ell$ , Дело в том, что  $\ell = 0$  демонстрируется с аргументами, аналогичными аргументам (Michel et al., 2005, p. 1259) или (Perthame, 2007, §3.6).

**Следствие.**  $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$  если  $t \rightarrow +\infty$ ,

## Библиографические ссылки

- Aronsson G, Kellogg RB (1978) On a differential equation arising from compartmental analysis. Math Biosci 38 : 113–122.
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. J Math Biol 53 : 421–436.
- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number  $R_0$  for vector-borne diseases with a periodic vector population. Bull Math Biol 69 : 1067–1091.
- Bacaër N, Ouifki R (2007) Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor. Math Biosci 210 : 647–658.
- Bacaër N, Abdurahman X (2008) Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment. J Math Biol 57 : 649–673.
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. Bull Math Biol 71 : 1954–1966.
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number, and entropy. Bull Math Biol 71 : 1781–1792.
- Bapat RB, Raghavan TES (1997) Nonnegative matrices and applications. Cambridge University Press.
- Berman A, Plemmons RJ (1979) Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. Academic Press, New York.
- Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC (2009) A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. Euro Surveill 14(19) : pii = 19205.
- Burlando L (1991) Monotonicity of spectral radius for positive operators on ordered Banach spaces. Arch Math 56 : 49–57.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. Nature 452(7188) : 750–754.
- Coale AJ (1970) The use of Fourier analysis to express the relation between time variations in fertility and the time sequence of births in a closed human population. Demogr 7 : 93–120.
- Coale AJ (1972) The Growth and Structure of Human Populations, A Mathematical Investigation. Princeton University Press, Princeton.
- Degla G (2008) An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. J Math Anal Appl 338 : 101–110.
- Diekmann O, Heesterbeek, JAP (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Wiley, Chichester.
- Drabek P, Milota J (2007) Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations. Birkhäuser, Bvle.
- Drnovsek R (2000) Bounds for the spectral radius of positive operators. Comment Math Univ Carol 41 : 459–467.
- Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD (2004) Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. Proc Nat Acad Sci 101 : 16915–16916.
- Feller W (1941) On the integral equation of renewal theory. Ann Math Stat 12 : 243–267.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. Science 324 : 1557–1561.
- Grassly NC, Fraser C (2006) Seasonal infectious disease epidemiology. Proc R Soc B 273 : 2541–2550.
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (1995) Threshold quantities for helminth infections. J Math Biol 33 : 415–434.
- Inaba H, Nishiura H (2008) The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population : the impact of population growth rate on the eradication threshold. Math Model Nat Phenom 3(7) : 194–228.
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. Ann Prob 13 : 254–268.
- Kato T (1982) Superconvexity of the spectral radius, and convexity of the spectral bound and the type. Math Z 180 : 265–273.

- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc A 115 : 700–721.
- Kress R (1999) Linear Integral Equations, 2e éd. Springer, New York.
- Lipsitch M, Viboud C (2009) Influenza seasonality : lifting the fog. Proc Nat Acad Sci 106 : 3645–3646.
- Lotka AJ (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
- Michel P, Mischler S, Perthame B (2005) General relative entropy inequality : an illustration on growthmodels. J Math Pures Appl 84 : 1235–1260.
- Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA et al (2009) Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting : Peru. Euro Surveill 14(32) pii : 19299.
- Nakata Y, Kuniya T (2010) Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. J Math Anal Appl 363 : 230–237.
- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. Euro Surveill 14(22) : pii = 19227.
- Perthame B (2007) Transport Equations in Biology. Birkhäuser, Biele.
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B et al (2009) Initial human transmission dynamics of the pandemic(H1N1) 2009 virus in North America. Influenza Other Respi Viruses 3(5) : 215–222.
- Shaman J, Kohn M (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. Proc Nat Acad Sci 106 : 3243–3248.
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. J Integral Equ 7 : 253–277.
- Thieme HR (1998) Remarks on resolvent positive operators and their perturbation. Discrete Contin Dynam Syst 4 : 73–90.
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite population structure and time-heterogeneity. SIAM J Appl Math 70 : 188–211.
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. J Dyn Differ Equ 20 : 699–717.
- Wesley CL, Allen LJS (2009) The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. J Biol Dyn 3 : 116–129.
- Williams BG, Dye C (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. Math Biosci 145 : 77–88.