

Эпидемический порог трансмиссивных болезней с сезонностью

Случай кожного лейшманиоза в Чичауа в Марокко

J. Math. Biol. 53 (2006) 421-436
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Лаборатория экологии наземных животных
Факультет науки Semlalia, BP 2390 Марракеш, Марокко

резюме

Кожный лейшманиоз является трансмиссивным заболеванием, передаваемым человеку песчаными мухами. В этой статье мы разрабатываем математическую модель, которая учитывает сезонность популяции переносчиков и распределение латентного периода между инфекцией и симптомами у людей. Параметры приведены к данным из провинции Чичауа в Марокко. Мы также предлагаем обобщение определения воспроизводимости (R_0), подходит для периодических сред. Для эпидемии Чичауа, по оценкам, $R_0 \approx 1,94$. Модель предполагает, что эпидемия закончится, если популяция переносчиков будет разделена на $(R_0)^2 \approx 3,76$.

1. Введение

Лейшманиоз - это комплекс векторных заболеваний, вызываемых простейшими рода *Leishmania*. Паразит передается человеку от укусов самок мух (Diptera: Phlebotomidae: Phlebotominae). Заболевание является эндемичным во многих регионах Африки, Южной Америки, Центральной Америки, Южной Европы, Азии и на Ближнем Востоке. Лейшманиоз включает четыре основных объекта с эко-эпидемиологической точки зрения: висцеральный зоонозный или антропонотический лейшманиоз и зоонозный или антропонотический кожный лейшманиоз. В антропонотических формах люди являются единственным источником инфекции для переносчиков москитов; в зоонозных циклах передачи животные являются резервуарами, которые поддерживают и распространяют паразитов лейшманиоз. Примерно каждый год 500 000 новых случаев человеческого висцерального лейшманиоза и 1 до 1,5 миллион случаев кожного лейшманиоза во всем мире (Desjeux, 2004). Висцеральный лейшманиоз смертелен, если его не лечить. Кожный лейшманиоз обычно заживает сам по себе, но может оставить уродливые шрамы.

По данным Министерства здравоохранения Марокко (2001 г.), антропонотический кожный лейшманиоз, вызванный *Leishmania tropica*, является новым заболеванием в провинции Чичауа: между началом 2000 г. и концом 2004 г., 1877 г. случаи были официально зарегистрированы. На рисунке 1 показана месячная динамика числа зарегистрированных случаев в городе Иминтануте, что составляет примерно 80% случаев в провинции в период с начала 2001 года до конца 2004 года. Несколько случаев (43 в общей сложности) уже наблюдались в течение 2000 года, но подробный ежемесячный отчет не доступен.

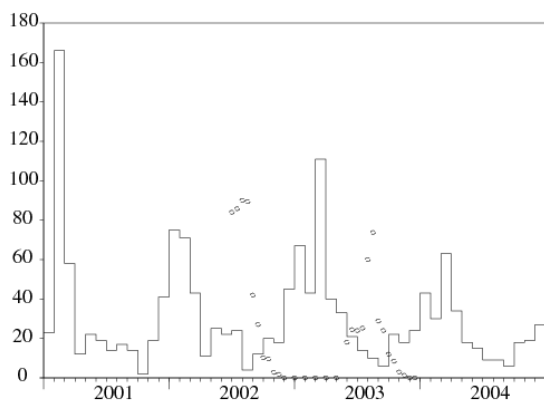


Рисунок 1. Горизонтальная ось: время. Вертикальная ось и лестничная кривая: ежемесячное число зарегистрированных случаев кожного лейшманиоза в Иминтануте в провинции Чичауа в Марокко. Раунды (незначительный масштаб): эволюция популяции *Phlebotomus sergenti*, вероятный вектор (Guernaoui et al., 2005).

Полевое исследование (Guernaoui et al., 2005) показало, что за передачу ответственны песчаные мухи вида *Phlebotomus sergenti* и что передача является антропонотической: для этого не было обнаружено никаких резервуаров для животных, таких как собаки. особая эпидемия. Рисунок 1 также показывает оценки популяции *Phlebotomus sergenti* получено с ловушками один или два раза в месяц с июня 2002 года по декабрь 2003 года (докторская диссертация С. Гернауи). Обратите внимание, что популяция векторов падает до нуля в период с декабря по май. Это связано с особым жизненным циклом москитов в этом регионе: в эти месяцы выживают только яйца и личинки, спрятанные в земле. Когда температура повышается в начале каждого лета, личинки превращаются во взрослых особей, которые летают. Метаморфоза прекращается, когда появляется холодное время года.

Целью данной работы является разработка математической модели этой эпидемии, оценка определенных параметров цикла передачи и оценка эпидемиологического порога, отмеченного R_0 , который измеряет усилия, необходимые для прекращения эпидемии. Интересно отметить, что это конкретное исследование привело нас к новому общему определению воспроизводимости в периодической среде.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves and Hernandez, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich and Feliciangeli, 2004) уже разработали различные математические модели лейшманиоза. Только (Bensalah et al., 1994) моделирует флуктуирующую популяцию векторов, но без математического анализа и без полевых данных.

Для нашей модели мы настаиваем на двух моментах. Во-первых, существуют очень заметные сезонные колебания в популяции переносчиков; простейшие модели получаются, если предположить, что векторная популяция является периодической с периодом, равным одному году. Во-вторых,

существует задержка в несколько месяцев между заражением, которое происходит летом или осенью, когда популяция переносчиков не равна нулю, и появлением симптоматических случаев, которые наиболее высоки зимой и весной. (см. рисунок 1).

Самые ранние математические модели для трансмиссивных болезней датируются Рональдом Россом (1911), который изучал малярию. Наша модель является в некотором смысле продолжением «второй» модели Росса, согласно названию Лотки (1923). Популяция вектора распределяется между здоровыми и инфицированными векторами. Люди делятся между здоровыми, зараженными и иммунными. Кроме того, предполагается, что вектор населения периодически колеблется. (Anderson and May, 1991, p. 404) численно исследовали влияние сезонности на трансмиссивные болезни; (Heesterbeek and Roberts, 1995a и 1995b) и (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 148) дают математические результаты в связи с теорией Флоке для периодических дифференциальных уравнений. Примечание в (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2. 3) что определение эпидемического порога, который должен заменить воспроизводимость, когда популяция вектора является периодической, немного странно: в частном случае, когда популяция вектора постоянна, это спектральный радиус аналогичной матрицы (в смысле теории матриц), но не равно матрице следующего поколения. Кроме того, эта работа не содержит задержки между инфекцией и симптомами у людей, кроме экспоненциально распределенной задержки. На рисунке 1 мы видим, что фиксированная задержка плохо согласуется с данными эпидемии кожного лейшманиоза в Иммантануте, поскольку популяция переносчиков не равна нулю в течение шести месяцев в году, но случаи заболевания среди людей происходят повсеместно. года. Распределенная задержка необходима. Первые модели в эпидемиологии с распределенной задержкой восходят к Kermack и McKendrick (1927) и используют уравнения в частных производных. Немногие исследования объединяют эти распределенные задержки с периодическим влиянием в контексте эпидемиологии: это имеет место с (Williams and Dye, 1997), но обсуждение сосредоточено в основном на экспоненциальном распределении. Однако в нескольких работах обсуждаются общие распределения в других областях динамики населения: Коул (1972) использует ряд Фурье для изучения периодических рождений в линейных демографических моделях в непрерывном времени; Тим (1984) изучает интегральные уравнения Вольтерра с периодическим ядром в абстрактных рамках с применением к популяциям растений; (Jagers and Nerman, 1985) изучает ветвящиеся процессы в периодической среде; (Anita et al., 1998) изучает оптимальный урожай возрастной популяции с периодической фертильностью. Тим (1984) дает теоретическое обоснование для изучения нашей линеаризованной модели.

Таким образом, с общей точки зрения динамики населения, наш вклад состоит в том, чтобы сделать более четким определение эпидемического порога трансмиссивных заболеваний с периодической популяцией переносчиков. Определение кажется новым даже в случае, когда инкубационный период распределен экспоненциально, так что модель сводится к системе обыкновенных дифференциальных уравнений. Кроме того, мы даем алгоритм для расчета R_0 в общем случае. С точки зрения эпидемиологии, наш вклад заключается в оценке определенных параметров передачи кожного лейшманиоза во время эпидемии в Марокко: время между инфекцией и симптомами оценивается по гамма-распределению в среднем 6 месяц и стандартное отклонение 1,5 месяца; мы наконец приходим к оценке $R_0 \simeq 1,94$, Модель предполагает, что эпидемия закончится, если популяция переносчиков будет разделена на $(R_0)^2 \simeq 3,76$,

Краткое содержание статьи заключается в следующем. В разделе 2 представлена система дифференциальных уравнений, используемая для моделирования эпидемии. В разделе 3 анализируется модель, в частности стабильность состояния без заражения. В разделе 4 представлена симуляция с параметрами, адаптированными к данным эпидемии в городе Иммантануте. Затем мы оцениваем эпидемический порог R_0 для этой конкретной эпидемии. Раздел 5 вводит общее определение воспроизводимости R_0 в периодической среде и обсуждает его связь с предыдущей работой.

2. Модель

позволять

- $s(t)$: количество здоровых москитов в момент времени t ;
- $i(t)$: количество зараженных москитов;
- $S(t)$: количество здоровых людей;
- $I(t, \tau)$: люди инфицированы во время t структурированы по времени τ с момента заражения;
- $R(t)$: количество людей, иммунизированных.

Чтобы упростить модель, мы не принимаем во внимание период времени, в течение которого люди или переносчики заражены, но еще не заразны. В группу «иммунных» людей входят как люди, симптомы которых появились недавно и которые были покрыты тканью, чтобы они больше не могли передавать болезнь, так и люди, у которых зажили шрамы и которые иммунны. Сообщенные случаи люди, которые входят в состоянии R . Предполагается, что шрамы покрыты, как только они появляются; это, очевидно, упрощение реальной ситуации. Общее количество зараженных людей $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$, Давайте введем обозначения

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$: общая численность населения;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: общая численность москитов;
- $\Lambda(t)$: скорость появления москитов;
- μ смертность от москитов;
- β частота укусов москитов;
- $\alpha(\tau)$: скорость развития иммунитета у людей;
- γ : скорость потери иммунитета;
- π : вероятность передачи кожного лейшманиоза от москита человеку во время укуса;
- $\hat{\pi}$: вероятность передачи кожного лейшманиоза от человека москиту во время укуса.

Модель состоит из следующих уравнений:

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

с начальными условиями $s(0), i(0), S(0), I(0, \tau)$ и $R(0)$, Обратите внимание, что $p(t) = s(t) + i(t)$ провер $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ и это $P = S(t) + I(t) + R(t)$ действительно постоянный. если $f(\tau)$ распределение вероятности времени, прошедшего с момента заражения до появления симптомов у человека, и если $g(\tau)$ вероятность того, что симптомы не развились τ единицы времени после заражения, то

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

таким образом $\alpha(\tau) = f(\tau) / [1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$,

3. Анализ

Мы предполагаем, что $\Lambda(t)$ является периодической функцией периода T , Тогда система (1) - (2) имеет периодическое решение без заболевания, определяемое как $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ и $I(t) = R(t) = 0$ где $p(t)$ является единственным периодическим решением $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. Его устойчивость изучается путем линеаризации системы. У нас есть

$$\begin{aligned}\tilde{i}'(t) &= \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \\ \tilde{I}(t, 0) &= \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),\end{aligned}$$

с начальным условием $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ и $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Эта система включает в себя как линейное обыкновенное дифференциальное уравнение, так и линейное уравнение в частных производных. Чтобы сделать обсуждение более симметричным, давайте представим (t, τ) где τ время с момента заражения москитами и вектор столбца $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$, то

$$\begin{aligned}\frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau,\end{aligned}$$

с $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$, таким образом

$$\begin{aligned}J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{t-\tau}^t \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau.\end{aligned}$$

С обозначениями $u(t) = J(t, 0)$ предыдущее уравнение имеет вид

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

где $A(t, \tau)$ является T -периодический в t и $\bar{u}(t)$ это заданная функция. Обратите внимание, что коэффициент $A_{i,j}(t, \tau)$ на линии i и колонна j матрицы $A(t, \tau)$ является ожиданием числа людей типа i (векторы типа 1, люди типа 2), чем зараженный индивидуальный тип j заражает за единицу времени t если он был заражен в то время $t - \tau$,

Все непрерывные функции T -периодический со значениями в \mathbb{R}^2 отмечаются \mathcal{E} ; обеспеченная супремумовой нормой, это банахово пространство. Тим (1984) изучил асимптотическое поведение уравнений, таких как (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ где λ^* является реальным числом и $v \in \mathcal{E}$ является положительной функцией, а не тождественно нулевой и такой, что

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

В частности, существует уникальный реальный номер λ^* для которого мы можем найти $v \in \mathcal{E}$ который является положительным и не тождественно равен нулю (Thieme, 1984; Jagers and Nerman, 1985).

Давайте определим R_0 в качестве спектрального радиуса линейного оператора, который $w \in \mathcal{E}$ сочетает в себе функцию $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$ также в \mathcal{E} . Напомним, что линейный оператор положительный, R_0 характеризуется наличием $w \in \mathcal{E}$ положительный, а не тождественно ноль, такой как

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

то R_0 обладает свойствами эпидемического порога: $\lambda^* > 0$ если $R_0 > 1$ в то время как $\lambda^* < 0$ если $R_0 < 1$,

Действительно, для любого действительного числа λ давайте определим

$$\begin{aligned}\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).\end{aligned}$$

Спектральный радиус \mathcal{A}_λ отмечаются R_λ . Обратите внимание, что это определение хорошо совпадает, когда $\lambda = 0$ с этим из R_0 . Также обратите внимание, что для всего λ линейный оператор \mathcal{A}_λ положительно. Кроме того, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ подразумевает, что $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Из свойств спектрального радиуса следует, что функция $\lambda \mapsto R_\lambda$ из \mathbb{R} в \mathbb{R} уменьшается. но $R_{\lambda^*} = 1$ согласно уравнению (5). Так что если $R_0 > 1$ тогда $\lambda^* > 0$, А если $R_0 < 1$ тогда $\lambda^* < 0$,

Обратите внимание, что если $p(t)$ постоянная p тогда $A(t, \tau)$ не зависит от t . В этом случае рассмотрим постоянную функцию $w(t)$ равен положительному собственному вектору положительной матрицы $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. Мы видим, что R_0 является спектральным радиусом этой матрицы, называемой матрицей следующего поколения (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74). Более конкретно, мы получаем

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

где мы видим произведение среднего числа людей, зараженных зараженной мухой $\frac{\beta \pi}{\mu}$ со средним количеством москитов, зараженных зараженным человеком $\frac{\beta \hat{\pi} p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$,

если $p(t)$ не является постоянным, но T -периодический, напомним $w = (w_1, w_2)$, И так (6) написано

$$\begin{aligned}\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu \tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t).\end{aligned}$$

Давайте вставим второе уравнение в первое. Мы можем видеть, что если r_0 такое, что есть функция T -периодический положительный и не тождественно ноль $w_1(t)$ кто проверяет

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu\sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

то

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P}} \times r_0. \quad (9)$$

Формула (9) обобщает классическую формулу (7) для переносчиков болезней с периодической сезонной популяцией переносчиков. Обратите внимание, что r_0 это сложная функция $p(t)$, $g(x)$ и μ , очевидно, r_0 является убывающей функцией μ . Если иначе $p(t)$ заменяется $\varepsilon p(t)$ тогда r_0 заменяется εr_0 . Таким образом, классический вывод о том, что переносчик болезней может быть искоренен, если популяция переносчиков делится на $(R_0)^2$, которая действительна априори только для постоянной совокупности векторов, остается верной, если совокупность векторов является периодической, при условии, что определение R_0 представлено выше.

Чтобы избежать путаницы, помните, что некоторые авторы называют R_0 что здесь $(R_0)^2$, (Heesterbeek and Roberts, 1995b, § 2.1) кратко обсуждает этот момент.

4. Моделирование и оценка R_0

Оценим параметры модели. Общая численность населения Imintanoute составляет около 5 000 жителей. Тем не менее, некоторые части города страдают больше, чем другие, потому что песчаные мухи предпочитают места, где они могут отложить яйца, например, возле мусорных свалок. В нашей модели есть только одна однородная группа. Один из способов решения этой проблемы состоит в том, чтобы считать, что популяция P , которая изначально здорова, неизвестна, но с ограничением $P \leq 5 000$ и должен быть определен при подборе эпидемической кривой к данным.

Продолжительность жизни $1/\mu$ взрослой мухи, согласно современным знаниям, около 10 дней. Поэтому мы выбираем $\mu = 3$ в месяц

Данные на рис. 1 показывают сезонные колебания численности векторов с точностью до мультипликативной константы в период с июня 2002 г. по декабрь 2003 г. В качестве основы для периодической совокупности нашей модели мы берем данные за период с января по декабрь 2003 г. Конечно, В период с июня по декабрь 2002 года популяция переносчиков не была строго такой же, как между июнем и декабрем 2003 года, поскольку, например, средняя месячная температура может немного отличаться в зависимости от года. Давайте определимся

- p_{\max} : максимальное количество москитов в год,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$,

Мы предполагаем, что скорость появления песчаных мух за месяц $\bar{\Lambda}(t)$ - лестничная функция, ширина ступеней которой равна времени между двумя наблюдениями за популяцией москитов. Вы можете легко настроить высоту шага так, чтобы $\bar{p}'(t)$ дано $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ совпадает с данными (см. рисунок 2а и рисунок 2б). Более конкретно, если $\theta_k < \theta_{k+1}$ два последовательных момента наблюдения, то

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

на интервале (θ_k, θ_{k+1}) , Этот выбор оказывается совместимым с данными в том смысле, что мы нашли $\bar{\Lambda} \geq 0$ на каждом интервале, кроме, конечно, последнего интервала в конце сезона передачи, для которого $\bar{p}(\theta_k) > 0$ и $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ и за что мы взяли $\bar{\Lambda}(t) = 0$,

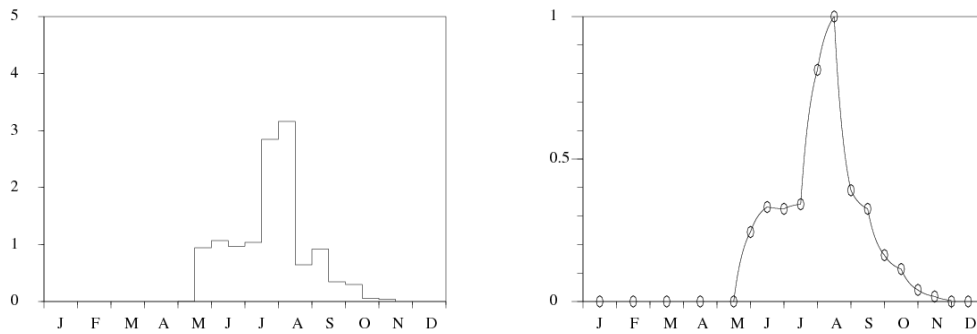


Рисунок 2. (а): скорость появления москитов $\bar{\Lambda}(t)$, (б): популяция москитов $\bar{p}(t)$, Линия рассчитывается с использованием $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. Точки представляют данные из (Guernaoui et al., 2005).

Предположим, что $t = 0$ скажем, в начале 2000 года человек заносит инфекцию в здоровое население. В это время заселенность вектора равна нулю. Начальное условие: $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Масса Дирака в $\tau = 0$) и $R(0) = 0$,

определить $\alpha(\tau)$, Мы предполагаем, что распределение вероятностей $f(\tau)$ времени между инфекцией и симптомами у человека является гамма-распределением:

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

Для численных расчетов обратите внимание, что

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

если $\tau \rightarrow +\infty$,

Рассмотрим систему (1) - (2). Разделите первые два уравнения на p_{\max} , Мы видим, что

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t), \\ I(t, 0) &= \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau), \\ R'(t) &= \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \end{aligned} \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$ и μ известны. Единственные неизвестные параметры: P , продукт $\beta \hat{\pi}$, продукт $\beta \pi p_{\max}$, γ и два параметра a и ν кто определяет $\alpha(\tau)$, Помните, что для гамма-распределения, ν/a это среднее и $\sqrt{\nu}/a$ стандартное отклонение.

Система (11) - (12) моделировалась с различными значениями параметров. Мы получаем хорошую корректировку числа случаев, зарегистрированных каждый месяц в период с января 2001 года по декабрь 2004 года, то есть данных на рисунке 1, с $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ в месяц, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ в месяц, $1/\gamma = 1,2$ год $\nu/a = 6$ месяца и $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ месяцев (см. рисунок 3).

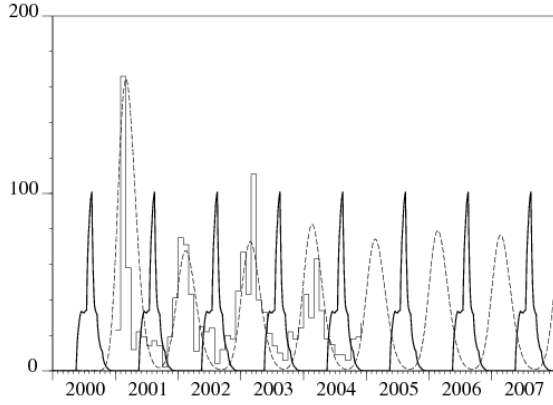


Рисунок 3. Ежемесячное число новых случаев кожного лейшманиоза, рассчитанное по модели (пунктирная линия) и количество зарегистрированных случаев (функция лестницы). Мы также показываем популяцию москитов (жирным шрифтом, произвольный масштаб).

Используя эти значения параметров, мы можем рассчитать численно R_0 , определенный в предыдущем разделе. Во-первых, чтобы упростить уравнение (8), мы используем изменение переменной $\theta = \tau + \sigma$ чтобы получить

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

Мы интегрируем по частям и замечаем, что интегрированный термин исчезает. Мы приходим к

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

куда мы положили

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

поскольку $w_1(t)$ является T -периодический, мы видим, что

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

куда мы положили

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (15)$$

Таким образом, задача на собственные значения (13) эквивалентна

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

к которому можно легко приблизиться, так как он включает в себя только значения $w_1(t)$ на интервале $(0, T)$. Действительно, давайте возьмем целое число N , которое является большим. Давайте возьмем $t_i = (i-1)T/N$ для $i = 1 \dots N$. Давайте определимся $\bar{\rho}_0$ спектральный радиус матричной задачи на собственные значения

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (16)$$

который имеет форму $\mathcal{A} W = \bar{\rho}_0 W$ где \mathcal{A} это матрица размеров $N \times N$ с положительными или нулевыми коэффициентами и $W = (W_1, \dots, W_N)$, Рассмотрим соотношение (9) между R_0 и r_0 , Мы заключаем, что

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Расчетная R_0 , N количество точек, дискретизирующих интервал $(0, T)$, который представляет год.

N	25	50	100	200	400
R_0	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

На практике мы рассчитываем условия (16) из следующего материала:

- Для стандартного векторного населения $\bar{p}(t_i)$, уравнение $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ и предположение, что $\bar{\Lambda}(t)$ лестничная функция, определяемая формулой (10), подразумевает, что $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$ если $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$, Помни что $\bar{p}(t)$ показано на рисунке 2 (б).
- Для функции $H(\tau)$ сумма (15) усекается, сохраняя только первые два слагаемых. Взятие более двух слагаемых в сумму не меняет ни одно из чисел в таблице 1. Для функции $h(\tau)$, который используется для расчета $H(\tau)$ мы используем уравнения (3) и (14) и интегрирование по частям, чтобы получить более практичный вид $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$,
- Спектральный радиус $\bar{\rho}_0$ рассчитывается с использованием программного обеспечения цифровой математики, такого как Scilab (www.scilab.org).

Наконец, кажется, что $R_0 \simeq 1,94$, Мы могли бы остановить эпидемию, если бы популяция переносчиков сократилась в несколько раз ($R_0^2 \simeq 3,76$, Мы численно убедились, что моделирование системы (11) - (12) уравнений в частных производных с произведением $\beta \pi p_{\max}$ делится на 3,7 все еще дает эпидемию, в то время как нет эпидемии, если этот продукт делится на 3,9. Если бы вместо использования несколько сложного метода этого раздела мы использовали в качестве приближенной формулы (7) с символом p заменить на среднее $p(t)$ колеблюсь, мы бы получили $R_0 \simeq 2,76$, что переоценивает усилия, необходимые для прекращения эпидемии.

В настоящее время не существует профилактического препарата или вакцины, которые можно было бы использовать для профилактики лейшманиоза. Места вылупления moskitov вообще неизвестны. Усилия по контролю, которые сосредоточены только на незрелых стадиях, как правило, неосуществимы (Felicisageli, 2004). Поэтому борьба с лейшманиозом основывается на мерах, принимаемых для снижения плотности moskitov. Такое сокращение может быть достигнуто с помощью инсектицидов. Но провинция Чичау является бедным сельским регионом, и это решение, вероятно, требует слишком много денег и усилий по сравнению с местными ресурсами. Тем не менее, его географическое положение, на полпути между двумя важными туристическими районами Марокко, Марракешем и Агадиром, безусловно, оправдывает вмешательство такого типа.

5. Обобщение и другие возможные применения

Определение воспроизводимости R_0 Представленная в данной работе обобщается следующим образом. Мы предполагаем, что $A(t, \tau)$ это матрица размеров $n \times n$ с положительными или нулевыми коэффициентами и непрерывным. $A_{i,j}(t, \tau)$ представляет собой ожидание числа людей типа i заражен за единицу времени t по типу лица j зараженный в то время $t - \tau$, Мы предполагаем, что $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$ для всего τ и это $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$ для всего t , С подходящими гипотезами положительности для матричной функции $A(t, \tau)$ есть одно действительное число R_0 такой, что существует положительная векторная функция, не тождественно равная нулю, непрерывная и T -périodique $w(t)$ в качестве

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

Кроме того, если $\bar{u}(t)$ является заданной вектор-функцией и $u(t)$ такие как

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

то $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ если $t \rightarrow +\infty$ где $v(t)$ является положительной векторной функцией и T -периодический, такой как

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

И, наконец, $\lambda^* > 0$ если $R_0 > 1$ и $\lambda^* < 0$ если $R_0 < 1$, Это определение R_0 также может использоваться в других областях динамики населения, например, в демографии, где глагол «рожать» заменяет глагол «заражать».

если $A(t, \tau)$ не зависит от t , т.е. если $A(t, \tau) = A(\tau)$, тогда мы видим, принимая для $w(t)$ собственный вектор матрицы $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ что R_0 спектральный радиус этой матрицы. Кроме того, λ^* является единственным действительным числом, для которого спектральный радиус матрицы $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$ равен 1. Любой собственный вектор этой матрицы, связанный с собственным значением 1, может быть выбран для $v(t)$, чтобы он проверял (18).

Есть еще один особый случай, когда воспроизводимость R_0 легко рассчитывается, т.е. в случае, когда $n = 1$ и

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

с функциями $p(t)$ и $\phi(t)$ кто T -Periodicals. Действительно, проблема собственного значения написана

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

Получив это уравнение и интегрируя по частям, получим

$$\begin{aligned}
R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t-\tau) d\tau \\
&\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\
&= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t-\tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau \\
&\quad - p(t) \left[e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) \right]_0^\infty \\
&\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\
&= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t)
\end{aligned}$$

Это уравнение также написано

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

что вписывается в

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

где K является положительной константой. Функция $w(t)$ таким образом получается T -периодическое, если $w(t+T) = w(t)$ для всего t . Но функции $p(t)$ и $\phi(t)$ находятся T -Periodicals. Условие проверяется тогда и только тогда, когда

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

И наоборот, функция $w(t)$ определяется по (21) с R_0 с учетом (22) проверяет уравнение (20). Формула (22) представлена в (Ma и Ma, 2006, § 3.1) для модели эпидемии SIR с периодической частотой контактов и смертностью; анализ его линейной устойчивости принимает вид (17) с $A(t, \tau)$ формы (19). Но авторы стесняются звонить R_0 правая часть (22), они называют это \mathcal{R} потому что они не имеют общего определения R_0 , Это выражение появляется только в конце их анализа.

Тот же расчет (вывод, интегрирование по частям и т. Д.), Начиная с (18), показывает, что

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Эта функция T -периодический, если и только если

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

Эпидемический порог ($R_0 > 1$ или $\lambda^* > 0$) в этом случае зависит только от средних значений $p(t)$ и из $\phi(t)$, В еще более конкретном случае, когда $\phi(t)$ является постоянной величиной, формула (23) является результатом, "продемонстрированным" в (Williams and Dye, 1997) с использованием рядов Фурье и расходящихся рядов!

Следует также отметить, что линейную устойчивость эпидемической модели SEIR с периодической частотой контактов (Ma и Ma, 2006, § 2) можно представить в виде (17) с матрицей $A(t, \tau)$ размера 2×2 аналогично описанному в разделе 3. Как и в этой статье, нельзя ожидать явной формулы для R_0 но численные оценки возможны.

С точки зрения приложения, определение R_0 который мы предлагаем, может быть использован для оценки риска трансмиссивных заболеваний, возникающих в районах, которые ранее не были инфицированы, при условии наличия достаточной информации о популяции переносчиков и заболевании. Это стало очень популярным предметом в эпидемиологии, потому что многие люди думают, что климат потеплеет, и что тропические болезни "Юга" могут появляться или вновь появляться на "Севере". В частности, упоминается проект EDEN « Новые болезни в меняющейся европейской среде » (www.eden-frbproject.net).

спасибо

Мы благодарим д-ра A. Laamrani Elidrissi (Департамент паразитарных болезней, Министерство здравоохранения, Рабат, Марокко) за данные, касающиеся зарегистрированных случаев кожного лейшманиоза. Часть этой работы была сделана, когда первый автор посетил Лабораторию Стохастических Процессов и Динамических Систем в Университете Кади Айяд в Марракеше, Марокко. Мы также благодарим анонимного репортера за указание на ссылки (Williams and Dye, 1997; Ma and Ma, 2006), которые помогли нам с разделом 5.

ССЫЛКИ

- Anderson R. M., May R. M. (1991) Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford,
- Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. (1998) Optimal harvesting for periodic age – dependent population dynamics, SIAM J. Appl. Math. 58, 1648 – 1666,
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. Archs. Inst. Pasteur Tunis 71, 431–438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. J. Biol. Syst. 6, 337–356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. Acta Tropica 92, 245–252.
- Coale A. J. (1972) The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 27, 305–318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation. Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. Med. Vet. Entomol. 18, 71–80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. J. Med. Entomol. 42, 697–701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. Parasitology 105, 43–53.

- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995a) Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995b) Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria*. John Murray, London.
- Thieme H. R. (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams B. G., Dye C. (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.