

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
Marrakech, Марокко

резюме

Кожный лейшманиоз - это трансмиссивное заболевание, передающееся человеку москитами. 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 в периодических средах. По оценкам, в отношении эпидемии Чичауа $R_0 \approx 1,94$, Эпидемия прекратилась бы, если бы популяция переносчиков была разделена на квадрат этого числа: $(R_0)^2 \approx 3,76$.

1. Введение

Лейшманиоз представляет собой комплекс трансмиссивных заболеваний, вызываемых простейшими рода *Leishmania*. Паразит передается человеку от укусов самок мух (Diptera: Psychodidae: 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. Ежегодно в мире регистрируется около 500 000 новых случаев висцерального лейшманиоза и от 1 до 1,5 миллиона случаев кожного лейшманиоза (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.

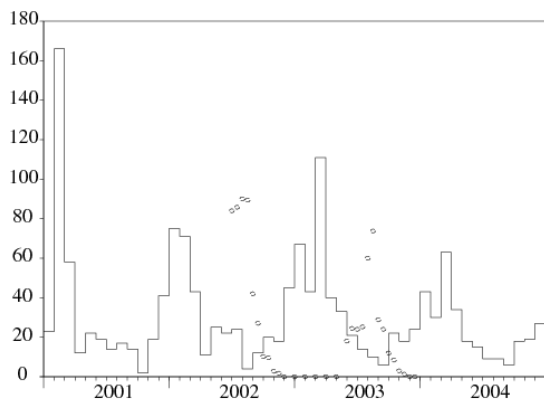


Рисунок 1. Горизонтальная ось: время. Вертикальная ось и лестничная кривая: ежемесячное число зарегистрированных случаев кожного лейшманиоза в Иминтануте, провинция Чичауа, Марокко. Раунды (незначительный масштаб): эволюция популяции *Phlebotomus sergenti*, вероятный вектор (Guernaoui et al., 2005).

Полевые исследования (Guernaoui et al., 2005) показали, что песчаные мухи вида *Phlebotomus sergenti* ответственны за передачу, и что передача является антропонотической. Для этой конкретной эпидемии не было обнаружено таких животных резервуаров, как собаки. 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. Гуернауи). 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, спрятавшиеся 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 воспроизводимости, которая 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 колеблющуюся популяцию векторов, но без математического анализа и без полевых данных.

Для нашей модели мы настаиваем на двух моментах. Во-первых, наблюдаются очень заметные сезонные колебания в популяции переносчиков. Простейшие модели получаются, если предположить, что популяция векторов 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 началом симптоматических случаев, которое является максимальным зимой и весной. Смотрите рисунок 1.

Самые ранние математические модели для трансмиссивных болезней датируются Рональдом Россом (1911), который изучал малярию. Наша модель в некотором роде является продолжением своей второй модели (Lotka, 1923). Векторная популяция 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 заболевания. (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. В (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.3) определение эпидемического порога, которое должно заменить воспроизводимость, когда популяция векторов является периодической, немного странно. В частном случае, когда заселенность вектора постоянна, определение представляет собой спектральный радиус аналогичной матрицы (в смысле теории матриц), но не равной 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 Иминтануте. Население вектора ненулевое в течение шести месяцев в году. Но человеческие случаи встречаются в течение всего 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. Так обстоит дело с (Williams and Dye, 1997). Но в основном речь идет об экспоненциальных распределениях. 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 с непрерывным временем
- 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, приведен алгоритм расчета воспроизводимости 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 месяцев и стандартное отклонение 1,5 месяца. $R_0 \simeq 1,94$, Модель предполагает, что эпидемия закончится, если популяция переносчиков будет разделена на квадрат этого числа: $(R_0)^2 \simeq 3,76$,

План статьи следующий. В разделе 2 представлена система дифференциальных уравнений, используемая для моделирования эпидемии. В разделе 3 анализируется модель, в частности стабильность ситуации без заражения. В разделе 4 представлена симуляция с параметрами, адаптированными к данным эпидемии в городе Иминтануте. Затем оценивается эпидемический порог для этой конкретной эпидемии. Раздел 5 вводит общее определение воспроизводимости в периодической среде и обсуждает его связь с предыдущей работой.

2. Модель

Мы определяем

- $s(t)$: количество здоровых moskitov в момент времени t ;
- $i(t)$: количество зараженных moskitov;
- $S(t)$: 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. Группа «иммунных» людей содержит как

- люди, чьи симптомы появились недавно и были покрыты тканью; они больше не могут передавать болезнь,
- люди, чьи шрамы зажили, а кто невосприимчив.

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 moskitov;
- $\Lambda(t)$: скорость появления moskitov;
- μ смертность от moskitov;
- β частота укусов moskitov;
- $\alpha(\tau)$: скорость прогрессирования заражения иммунитетом у человека;
- 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 $s(0), i(0), S(0), I(0, \tau)$ а также $R(0), p(t) = s(t) + i(t)$ это решение

$$p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ действительно постоянный. $f(\tau)$ является вероятностным распределением времени, прошедшего с момента заражения до появления симптомов у человека. $g(\tau)$ вероятность того, что симптомы не проявятся через единицу времени после заражения. У нас тогда

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

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

3. Анализ

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

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

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

с начальным условием $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ а также $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Эта система включает в себя как линейное обыкновенное дифференциальное уравнение, так и линейное уравнение в частных производных. Чтобы сделать обсуждение более симметричным, мы определяем

- $i(t, \tau)$, τ - время, прошедшее с момента заражения мухами,
- вектор столбца $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$,

У нас тогда

$$\frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau)$$

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

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

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

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

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

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

$A(t, \tau)$ является периодической функцией периода T относительно t . $\bar{u}(t)$ это заданная функция. Коэффициент $A_{i,j}(t, \tau)$ в строке i и столбце j матрицы $A(t, \tau)$ является ожиданием количества особей типа i (векторы типа 1, людей типа 2), которых зараженный индивидум типа j заразит за единицу времени в момент времени t , если он был заражен во время $t - \tau$,

\mathcal{E} множество периодических непрерывных функций периода T со значениями в \mathbb{R}^2 , Оснащенный стандартом \sup norm, это банахово пространство. Тим (1984) изучал асимптотическое поведение уравнений, таких как (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$, 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 определимся 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} , Этот линейный оператор положителен. R_0 характеризуется наличием $w \in \mathcal{E}$ положительный, а не тождественно ноль с

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

R_0 обладает свойствами эпидемического порога: $\lambda^* > 0$ если $R_0 > 1$, пока $\lambda^* < 0$ если $R_0 < 1$,

Действительно, для любого действительного числа λ мы определяем

$$\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} \rightarrow \mathcal{E}$$

$$v \mapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).$$

Спектральный радиус \mathcal{A}_λ отмечается R_λ . Обратите внимание, что это определение хорошо совпадает, когда $\lambda = 0$ с этим из R_0 . Для всех λ линейный оператор \mathcal{A}_λ положителен. Более того, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ подразумевает, что $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Свойства спектрального радиуса подразумевают, что $\lambda \mapsto R_\lambda$ из $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ является убывающей функцией. Но $R_{\lambda^*} = 1$ согласно уравнению (5). Итак, мы имеем $\lambda^* > 0$ если $R_0 > 1$, а также $\lambda^* < 0$ если $R_0 < 1$,

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

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

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

Если функция $p(t)$ не постоянная, а периодическая, давайте напишем $w = (w_1, w_2)$. Итак (6) написано

$$\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau = R_0 w_1(t)$$

$$\beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau = R_0 w_2(t).$$

Давайте вставим второе уравнение в первое. Если номер r_0 и положительная периодическая функция периода T , не тождественно равная нулю $w_1(t)$ являются решениями

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

тогда у нас

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

Формула (9) обобщает классическую формулу (7) для трансмиссивных заболеваний с сезонной сезонной популяцией. Обратите внимание, что r_0 это сложная функция $p(t)$, $g(x)$ и μ . Визуально, r_0 является убывающей функцией μ . Если функция $p(t)$ заменяется $\varepsilon p(t)$, так r_0 заменяется εr_0 . Таким образом, классический вывод о том, что трансмиссивное заболевание может быть искоренено, если популяция векторов делится на квадрат воспроизводимости, который априори действителен только для постоянной совокупности векторов, остается верным, если популяция векторов периодически.

Некоторые авторы используют обозначения R_0 для чего 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 Иминтануте составляет около 5000 человек. Тем не менее, некоторые части города страдают больше, чем другие, потому что 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 учитывать, что популяция P , которая изначально здорова, неизвестна, но с ограничением $P \leq 5000$, и ее следует определять при подборе эпидемической кривой к данным.

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

Данные на рисунке 1 показывают сезонные колебания в популяции векторов с точностью до мультипликативной константы в период с июня 2002 г. по декабрь 2003 г. Данные за период с января по декабрь 2003 г. взяты за основу периодической популяции нашей модели. между июнем и декабрем 2002 года было не совсем то же самое, что и между июнем и декабрем 2003 года. Например, среднемесячная температура может немного отличаться от года к году. Мы определяем

- 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 шагов которой равна времени между двумя наблюдениями за популяцией москитов. Мы легко настраиваем высоту шага так, чтобы $\bar{p}(t)$ дано $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ совпадает с данными. Смотрите рисунок 2а и рисунок 2б. Точнее, за два последовательных момента наблюдения $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

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

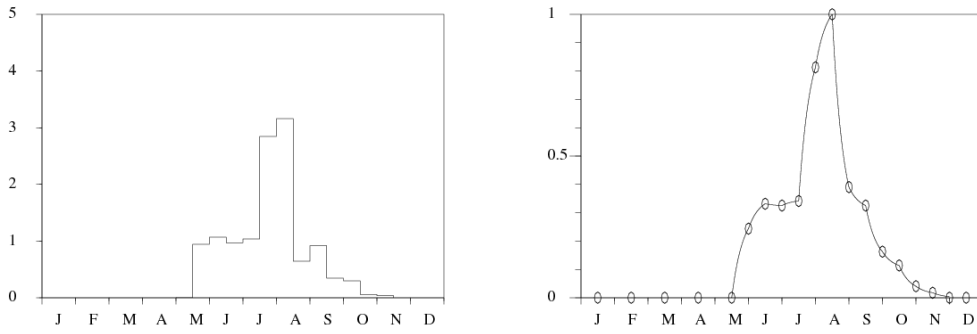


Рисунок 2. (а): скорость появления москитов $\bar{\Lambda}(t)$, (б): популяция москитов $\bar{p}(t)$ с $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$, Точки представляют данные из (Guernaoui et al., 2005).

Мы предполагаем, что в момент времени $t = 0$ в начале 2000 года человек импортирует инфекцию в здоровую популяцию. 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 $\tau = 0$) а также $R(0) = 0$,

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

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}, \quad \tau \rightarrow +\infty.$$

Рассмотрим систему (1) - (2). Разделите первые два уравнения на p_{\max} , У нас есть

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

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

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

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

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

Система (11) - (12) была смоделирована 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, $\nu/a = 6$ месяцы и $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ месяцев (см. рисунок 3).

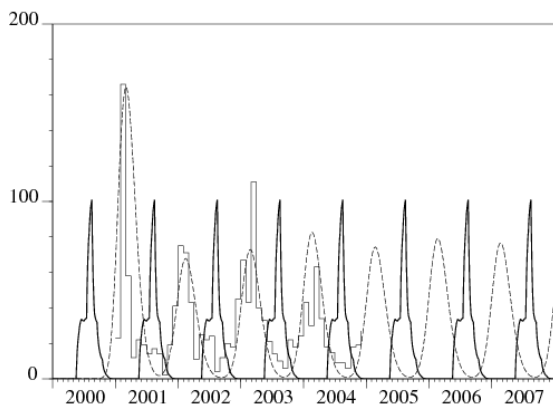


Рисунок 3. Ежемесячное число новых случаев кожного лейшманиоза, рассчитанное по модели (пунктирная линия) и число зарегистрированных случаев (функция лестницы). Популяция песчаных мух также показана (жирным шрифтом, произвольный масштаб).

Используя эти значения параметров, воспроизводимость, определенную в предыдущем разделе, может быть рассчитана численно. Во-первых, чтобы упростить уравнение (8), мы используем изменение переменной $\theta = \tau + \sigma$, У нас есть

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

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

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

с

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

$w_1(t)$ является периодической функцией с периодом T . Итак, мы имеем

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

c

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

Таким образом, задача на собственные значения (13) эквивалентна

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

Это уравнение включает в себя только значения $w_1(t)$ на интервале $(0, T)$. Мы берем целое число N , которое является большим. Мы принимаем $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$. Мы определяем $\bar{\rho}_0$ спектральный радиус матричной задачи на собственные значения

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

Эта проблема имеет вид $AW = \bar{\rho}_0 W$, A является матрицей размера N с положительными или нулевыми коэффициентами и $W = (W_1, \dots, W_N)$. Рассмотрим соотношение (9) между R_0 а также r_0 , Мы заключаем, что

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

Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Расчетная воспроизводимость. N это число 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

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu, \quad \theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}.$$

давайте вспомним это $\bar{p}(t)$ 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 $h(\tau)$ мы используем уравнения (3) и (14) и интегрирование по частям, чтобы получить более практичный вид

$$h(\tau) = \frac{1}{\mu} \left[e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma \right].$$

- 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 была уменьшена на квадрат этого числа: $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Мы подтвердили численно, что моделирование системы (11) - (12) уравнений в частных производных все еще дает эпидемию, если $\beta \pi p_{\max}$ делится на 3,7. Нет эпидемии, если этот продукт делится на 3,9. Если вместо использования несколько сложного метода этого раздела, мы использовали в качестве приближенной формулы (7) с заменой символа p на среднее значение функции $p(t)$ мы бы получили $R_0 \simeq 2,76$. Мы бы переоценили усилия, необходимые для прекращения эпидемии.

В настоящее время не существует профилактического препарата или вакцины, которые можно было бы использовать для предотвращения лейшманиоза. Места вылупления москитов вообще неизвестны. Усилия по контролю, которые сосредоточены только на незрелых стадиях, как правило, неосуществимы (Feliciageli, 2004). Поэтому борьба с лейшманиозом основывается на мерах, принимаемых для снижения плотности москитов. Такое сокращение может быть достигнуто с помощью инсектицидов. Но провинция Чичауа 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

Представленное в данной работе определение воспроизводимости обобщается следующим образом. Мы предполагаем, что $A(t, \tau)$ является матрицей размера n с положительными или нулевыми коэффициентами, которая является непрерывной функцией. $A_{i,j}(t, \tau)$ представляет собой ожидание количества индивидуумов типа i , инфицированных в единицу времени в момент времени t индивидуумом типа j , инфицированным в момент времени $t - \tau$. Мы предполагаем, что

$$A(t + T, \tau) = A(t, \tau), \quad \int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty \quad \forall t.$$

С подходящими гипотезами положительности для матричной функции $A(t, \tau)$ есть одно действительное число R_0 такой, что существует положительная непрерывная векторная функция, не тождественно равная нулю, периодическая периода T , отмеченная $w(t)$, с

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

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

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

тогда у нас

$$u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty.$$

$v(t)$ является положительной периодической вектор-функцией периода T с

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

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

Если мы имеем $A(t, \tau) = A(\tau)$, тогда мы берем за $w(t)$ собственный вектор матрицы $\int_0^{\infty} A(\tau) d\tau$, R_0 следовательно, спектральный радиус этой матрицы. В противном случае, λ^* является единственным действительным числом, для которого спектральный радиус следующей матрицы равен 1

$$\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau.$$

Любой собственный вектор этой матрицы, связанный с собственным значением 1, может быть выбран для $v(t)$, так что это решение (18).

Есть еще один частный случай, когда воспроизводимость легко вычисляется. Это тот случай, когда $n = 1$ а также

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

с функциями $p(t)$ а также $\phi(t)$ которые являются периодическими с периодом T . 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

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

Итак, мы имеем

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

K - положительная постоянная. $w(t)$ является периодической функцией, если $w(t + T) = w(t)$ для всех m . Но функции $p(t)$ а также $\phi(t)$ периодические. $w(t + T) = w(t)$ если и только если

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

Наоборот, (21) с (22) является решением уравнения (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 использовать обозначения R_0 для правой части (22). Они используют \mathcal{R} потому что они не имеют общего определения воспроизводимости. 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 является периодической тогда и только тогда, когда

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

Эпидемический порог ($R_0 > 1$ или $\lambda^* > 0$) зависит в этом случае только от средних значений коэффициентов. 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!

Отметим также, что линейную устойчивость эпидемической модели SEIR с периодической частотой контактов (Ma и Ma, 2006, § 2) можно представить в виде (17) с матрицей $A(t, \tau)$ размером 2 аналогичен размеру раздела 3. Как и в этой статье, нельзя надеяться на явную формулу воспроизводимости, но возможны численные оценки.

С точки зрения применения предложенное нами определение воспроизводимости может быть использовано для оценки риска трансмиссивных заболеваний, возникающих в регионах, которые до сих пор не были инфицированы. Необходима достаточная информация 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-fbproject.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 выполнена, когда первый автор посетил Лабораторию Стохастических Процессов и Динамических Систем в Университете Кади Айяд в Марракеше, Марокко. Мы также благодарим анонимного репортера за указание ссылок (Williams and Dye, 1997; Ma and Ma, 2006), которые помогли нам с разделом 5.

Библиографические 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.