

Аппроксимация R_0 для трансмиссивных заболеваний с периодической популяцией переносчиков

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067 – 1091
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

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

резюме

Основная цель данной статьи - получить приближенную формулу воспроизводимости трансмиссивного заболевания, если популяция переносчиков имеет небольшие сезонные колебания: $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ с $\varepsilon \ll 1$. Первый член аналогичен случаю постоянной популяции векторов, но с заменой популяции на ее среднее значение. Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8$ и всегда имеет тенденцию к снижению воспроизводимости. Эта воспроизводимость является спектральным радиусом интегрального оператора. Четыре численных метода сравниваются, используя в качестве примера модель эпидемии чикунгуньи в Реюньоне в 2005-2006 годах. Приближенные формулы и численные методы могут быть использованы для многих других сезонно-эпидемических моделей.

1. Введение

С марта 2005 года эпидемия чикунгуньи впервые поражает остров Реюньон, французское заморское отделение, расположенное в Индийском океане. После первоначального пика с более чем 400 новых случаев заболевания людей в неделю в мае 2005 года эпидемия замедлилась (Рисунок 1a). Это происходит из-за австралийской зимы, которая является более прохладной и менее дождливой (рис. 1b) и, следовательно, менее благоприятной для распространения *Aedes albopictus*, москита, который передает вирус чикунгуньи людям. Обратите внимание, что Реюньон находится в южном полушарии.

Aedes albopictus также был ответственен за небольшую эпидемию лихорадки денге, которая продолжалась с апреля по июль 2004 года, то есть до начала южной зимы (Pierre et al., 2005). Это, вероятно, привело к тому, что местные эпидемиологи считают, что сценарий эпидемии денге повторится с чикунгуньей. Для предотвращения эпидемии до конца зимы будет достаточно мелкомасштабной борьбы с переносчиками в сочетании с активным поиском случаев заболевания людей. Это был не тот случай. После достижения как минимум менее 100 новых случаев в неделю в сентябре 2005 года эпидемия чикунгуньи снова начала расти и достигла удивительного пика в 40000 новых случаев в неделю в феврале 2006 года. Затем эпидемия стала предметом спора.

Почему эпидемиологи не смогли предсказать эпидемию? Почему министерство здравоохранения не начало достаточно масштабную кампанию по борьбе с переносчиками? На сегодняшний день (июль 2006 года) более 260 000 человек заразились этой болезнью с начала эпидемии, то есть около трети населения острова. Около 200 свидетельств о смерти назвали чикунгунью одной из причин смерти. Кроме того, эпидемия оказала значительное влияние на экономику острова, в частности на туризм, который является одной из основных отраслей. Благодаря комбинированному эффекту зимнего и векторного контроля число новых случаев в неделю сократилось до тысячи.

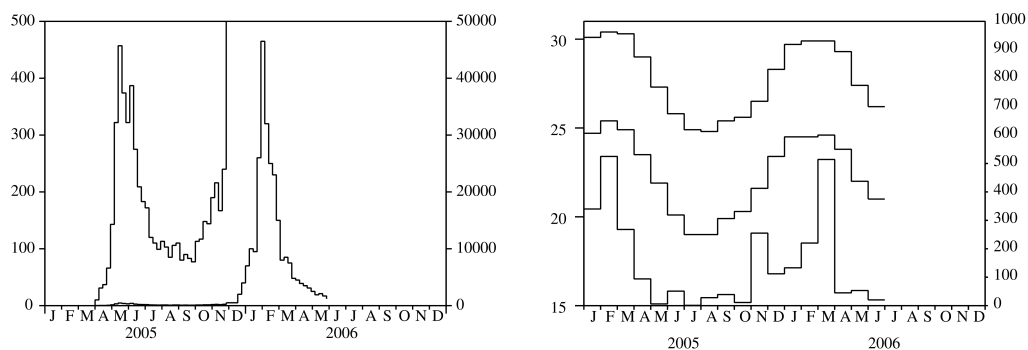


Рисунок 1. (a) Расчетное количество новых случаев в неделю, нанесенных на две разные шкалы. На вертикальной оси слева мы можем ясно видеть эпидемическую кривую за 2005 год. На вертикальной оси справа мы можем видеть, как она развивалась в 2006 году. Данные Института медицинского надзора. b) максимальные и минимальные температуры в градусах Цельсия (верхняя и средняя кривые, левая ось) и количество осадков в миллиметрах в месяц (нижняя кривая, правая ось) в городе Сент-Мари в Реюньоне. Метео Франция данные.

Важный, но трудный вопрос заключается в том, пройдет ли эпидемия снова через зиму и станет ли еще одним значительным пиком следующим летом. Ученые привыкли думать об этом вопросе упрощенно. Их интересует ключевой параметр, связанный с эпидемией, воспроизводимостью, неопределенно определяемая как среднее число вторичных случаев, вызванных первым случаем в начале эпидемии. Эпидемия развивается, если $R_0 > 1$, Эпидемия прекращается, если $R_0 < 1$. Следуя работе Рональда Росса (1911) по малярии, была получена следующая формула для воспроизводимости в случае трансмиссивных заболеваний:

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P}. \quad (1)$$

- β частота, с которой векторы кусаются
- q а также q' вероятности передачи во время укуса от вектора к человеку и от человека к вектору
- p это вектор населения
- P это человеческое население
- $1/\alpha$ средняя продолжительность инфекции у людей
- $1/\mu$ продолжительность жизни взрослых векторов.

См. (Bailey, 1982; Anderson and May, 1991) и (Heesterbeek, 2002) историческую перспективу. Эта формула показывает, в частности, что воспроизводимость пропорциональна совокупности векторов. Следовательно, если система эпиднадзора может отслеживать эволюцию плотности вектора до и во время эпидемии, если численное значение воспроизводимости было известно из предыдущей эпидемии или оценивалось по формуле (1), то эпидемия остановился бы, если бы плотность вектора была разделена на воспроизводимость. Но поскольку ни одна система мониторинга в настоящее время не

контролирует плотность *Aedes albopictus* в Реюньоне только что описанный метод не может работать. Поэтому кажется просто невозможным разумно ответить на вопрос о том, пройдет ли эпидемия чикунгуньи снова через зиму.

В этой статье мы сосредоточимся на более теоретической части проблемы, а именно на оценке воспроизводимости. Поразительным аспектом эпидемии чикунгуньи является ее сезонность. Формула (1) предполагает, что популяция переносчиков постоянна в течение всего года. Возникает несколько вопросов: как определить воспроизводимость, если мы примем во внимание сезонность, например, если предположить, что популяция векторов является периодической функцией времени? Как рассчитать эту воспроизводимость? Существуют ли особые случаи, когда мы можем получить простую формулу, аналогичную (1)?

Эти вопросы явно не относятся к чикунгунье. Они возникают, например, при других трансмиссивных заболеваниях. В более общем плане эти вопросы возникают для проблем динамики населения с сезонностью, как, например, в эпидемиологии (Altizer et al., 2006), экологии, демографии, иммунологии и популяционной генетике.

Недавняя работа (Basaç and Guernaoui, 2006) начала отвечать на некоторые из этих вопросов. Он содержит определение воспроизводимости в периодической среде как спектрального радиуса интегрального линейного оператора на пространстве периодических функций. Определение основано на предыдущей работе по динамике населения, структурированной по возрасту с периодическими коэффициентами (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers and Nerman, 1985; Anita et al., 1998) и книгой Diekmann и Heesterbeek (2000), который выдвигает на первый план понятия «матрица следующего поколения» и «оператор следующего поколения» для определения воспроизводимости. (Basaç and Guernaoui, 2006) также содержит алгоритм, основанный на дискретизации интегрального оператора. Мы использовали этот алгоритм для оценки воспроизводимости во время эпидемии лейшманиоза в Марокко. Колебания популяции векторов были точно известны из полевых исследований.

Наша статья организована следующим образом. В разделе 2 мы вводим небольшую модификацию определения воспроизводимости, данного (Basaç and Guernaoui, 2006, §5). Мы называем здесь r_0 спектральный радиус "оператора следующего поколения", а $R_0 = r_0^n$, n - количество зараженных отсеков модели. (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) уже кратко обсудили этот момент «матриц следующего поколения». Мы также показываем для некоторого класса моделей, который мы называем «циклическим», что интегральная задача о собственных значениях в размерности n сводится к одномерной задаче. После этого каждый интересуется конкретным случаем, когда ядром уменьшенной проблемы является $K(x, t) = f(t)G(x)$, $f(t)$ является периодической функцией. Этот случай уже включает в себя множество моделей трансмиссивных и напрямую передаваемых заболеваний.

В разделе 3 представлены четыре численных метода расчета воспроизводимости в интегральных одномерных задачах на собственные значения. Первый метод уже описан в (Basaç and Guernaoui, 2006, §4): это простая дискретизация интегрального оператора. Второй метод использует ряд Фурье и вдохновлен (Williams and Dye, 1997), который изучает мальтузианский параметр, а не воспроизводимость. Эти два метода работают для общей функции $G(x)$ и периодической функции $f(t)$. Третий метод касается только частного случая, когда $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. Этот метод объединяет ряды Фурье с методом возмущений. Это напоминает (Coale, 1972, глава 6), который также интересуется мальтузианским параметром, а не воспроизводимостью. Четвертый метод работает для циклических операторов следующего поколения, связанных с линейными системами обыкновенных дифференциальных уравнений с периодическими коэффициентами. Метод использует теорию Флоке, как в (Heesterbeek and Roberts, 1995a, 1995b), но по-другому.

В разделе 4 мы рассмотрим трансмиссивные болезни и предположим, что популяция переносчиков определяется следующей формулой

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (2)$$

Используя сначала простую модель для малярии и результаты раздела 3.3, мы показываем, что с теми же обозначениями, что и в (1), воспроизводимость определяется как

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3)$$

Эта, по-видимому, новая формула обобщает формулу (1). Первый член аналогичен случаю постоянной популяции векторов, но с заменой популяции на ее среднее значение. Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8$ и всегда имеет тенденцию к снижению воспроизводимости. Затем мы обратимся к эпидемии чикунгуньи, используя немного более сложную модель. Упрощенная форма (2) для векторной заселенности не кажется слишком необоснованной, когда мы смотрим на кривые температуры и осадков в Реюньоне (рис. 1б). Оба имеют максимум каждый год в феврале. После оценки параметров этой модели, мы сравниваем четыре численных метода раздела 3 для расчета воспроизводимости. Однако полученное таким образом числовое значение не следует воспринимать слишком серьезно для воспроизводимости эпидемии чикунгуньи. Значения параметров точно не известны. Гипотеза (2) является упрощенной. Мы можем рассматривать это как упражнение для проверки различных численных методов. Это вдохновение для развития теории. Это первая попытка моделирования в ожидании полевых исследований колебаний популяции комаров.

В последнем разделе обсуждается применимость метода из раздела 3.3 для получения приближенных формул для воспроизводимости в рамках других математических моделей инфекционных заболеваний с периодическими коэффициентами, в частности для модели SIR с периодической скоростью контакта и фиксированный инфекционный период, а также для модели SEIR с периодической частотой контактов и периодами задержки и инфекционности, распределенными по экспоненте. Предварительные указания также представлены на значимость воспроизводимости в стохастических эпидемических моделях с сезонностью.

2. Определение R_0

С $t \in \mathbb{R}$ а также $x \geq 0$ мы предполагаем, что $K(t, x)$ является матрицей размера n с положительными или нулевыми коэффициентами. Мы предполагаем, что $K(t + \theta, x) = K(t, x)$ если $x \geq 0$,

Идея, лежащая в основе функции $K(t, x)$ это модель эпидемии с n зараженными отсеками (I_1, I_2, \dots, I_n) . Эти отсеки могут быть инфекционными или скрытыми. $K_{i,j}(t, x)$ представляет собой ожидание числа людей типа i , которых заражает человек типа j в начале эпидемии, за единицу времени в момент времени t , если это был тип j для x единиц времени. Это относится к случаю, когда люди типа j заражают людей, которые в конечном итоге относятся к типу i , но также к случаю, когда люди типа j просто меняют компартменты, чтобы оказаться в типе i . Предположение периодичности для ядра K представляет периодическую среду.

Рассмотрим линейный интегральный оператор \mathcal{K} определяется

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

на пространстве периодических функций периода θ со значениями в \mathbb{R}^n . Чтобы быть более точным, отметим, что с гипотезами периодичности на ядре K и функции v можно записать уравнение (4)

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \hat{K}(t, s) v(s) ds$$

$$\widehat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

Мы предполагаем $\widehat{K} \in L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$. Простое расширение (Хохштадт, 1973, теорема 7, стр. 51) показывает, что \mathcal{K} является компактным линейным оператором $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n) \rightarrow L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$. Как и в (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 77), его можно назвать линейным оператором следующего поколения. $K(t, x)$ это ассоциированное ядро. r_0 спектральный радиус \mathcal{K} . Определяем воспроизводимость по формуле $R_0 = r_0^n$. См. (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) для обсуждения того, почему иногда удобнее брать $R_0 = r_0^n$ чем $R_0 = r_0$. См. Также (Васаёр and Guernaoui, 2006, §5) для обсуждения того, почему это определение воспроизводимости обобщает обычное определение без сезонности с матрицей следующего поколения (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74).

Линейный оператор \mathcal{K} положительно. В случае $r_0 > 0$ теорема Крейн и Рутман (Красносельский и др., 1980, теорема 9.2, стр. 87) показывает, что r_0 собственное значение \mathcal{K} и что есть положительная собственная функция $v \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ связана с r_0 . Расширяя V периодически \mathbb{R} мы можем написать

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

(Красносельский и др., 1980) и (Шефер, 1974, с. 377) обеспечивают условия, обеспечивающие $r_0 > 0$,

В оставшейся части этой статьи мы рассмотрим «циклические» модели, которые имеют следующую особую форму (рисунок 2): все элементы $K_{i,j}(t, x)$ ядра равны нулю, кроме $K_{1,n}(t, x)$ а также $K_{j+1,j}(t, x)$ с $1 \leq j \leq n - 1$,

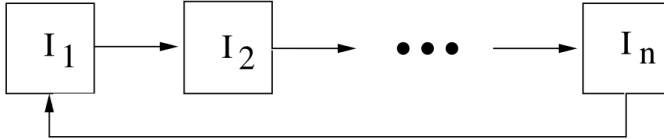


Рисунок 2. Зараженные отсеки в «циклической» модели.

Это включает в себя, в частности, в общем случае размерности $n = 1$ с произвольным ядром K . С $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$, интегральная задача (5) записана

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t - x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t - x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \end{aligned}$$

Мы последовательно заменяем уравнение на $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$ в первом уравнении. С $R_0 = r_0^n$, у нас есть

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) v_1(t - x_1 - \dots - x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

Следует отметить важное свойство: если ненулевой элемент из K умножается на определенную константу, то воспроизводимость также умножается на эту же константу. Смена переменной ($x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$) приводит к

$$\int_0^\infty \widehat{K}(t, x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t). \quad (6)$$

$\widehat{K}(t, x)$ является интегралом гиперповерхности

$$\widehat{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

а также $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$. Таким образом, интегральная задача (5) о собственном значении размерности n сведена к одномерной задаче (6).

В остальной части статьи, за исключением раздела 3.4, мы рассмотрим частный случай, когда

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \quad (7)$$

Уравнение (6) становится

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

с

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \dots g_n(x_n) d\sigma_x. \quad (9)$$

Обратите внимание, что если $n = 1$, ядро сводится к $K(t, x) = f(t) g_1(x)$ а также $G(x) = g_1(x)$. Также обратите внимание, что если

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

мы можем показать (см. приложение), начиная с (9), что

$$G(x) = a_1 \dots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

Эта формула остается в силе для $n = 1$ с обычным соглашением, что произведение на пустом множестве равно 1.

3. Численные методы расчета воспроизводимости

3.1 Дискретность интегральной задачи на собственные значения

Этот метод заключается в дискретизации интегральной задачи (8). Он представлен в (Basaer and Guernaoui, 2006, §4); поэтому это только кратко напомнил. Мы берем очень большое целое число N и $t_k = (k-1)\theta/N$, с $k = 1, 2, \dots, N$, Мы определяем

$$\widehat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x+k\theta). \quad (12)$$

\mathcal{R}_0 спектральный радиус матрицы задачи на собственные значения

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[\sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k. \quad (13)$$

\mathcal{V}_i это собственный вектор. У нас тогда $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ если $N \rightarrow +\infty$. Численный расчет \mathcal{R}_0 это можно сделать с помощью Scilab (www.scilab.org), бесплатного программного обеспечения, похожего на Matlab. Обратите внимание, что если $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$, $1 \leq j \leq n$ из (11) следует, что

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

3.2 Ряды Фурье: общий периодический случай

Разложение Фурье периодической функции дает

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad \omega = 2\pi/\theta. \quad (15)$$

\mathbb{Z} это набор целых чисел (положительных или отрицательных) и $i^2 = -1$, f_j комплексное число с $f_{-j} = f_j^*$, * обозначает комплексное сопряженное число. Мы ищем решение (8), которое является действительной и даже положительной функцией

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

c_j также комплексное число с $c_{-j} = c_j^*$, Заменяем (15) и (16) в (8):

$$\left(\sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left(\sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

с

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

Из (9) следует, что

$$G_j = \left(\int_0^\infty g_1(x) e^{-ji\omega x} dx \right) \cdots \left(\int_0^\infty g_n(x) e^{-ji\omega x} dx \right). \quad (19)$$

В случае $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ если $1 \leq j \leq n$ тогда мы имеем

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (20)$$

Уравнение (17) можно записать

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{ji\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}.$$

Это равенство верно тогда и только тогда, когда

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (21)$$

Это проблема собственного значения для бесконечной матрицы. Обратите внимание, что $f_k \rightarrow 0$ а также $G_k \rightarrow 0$ если $k \rightarrow \pm\infty$. Так что, если мы позволим N расти и если \mathcal{R}_0 спектральный радиус усеченной квадратной матрицы $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ тогда мы имеем $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ если $N \rightarrow +\infty$,

3.3 Ряд Фурье: синусоидальный случай

Мы предполагаем, что

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1, \quad 0 \leq \phi < 2\pi. \quad (22)$$

Это называется синусоидальной функцией. Для задачи на собственные значения (8) сдвиг по времени функции f не меняет воспроизводимости.

Действительно, если R_0 спектральный радиус для функции f с собственной функцией $v_1(t)$, R_0 еще спектральный радиус для функции $\hat{f}(t) = f(t-h)$ со своей собственной функцией $\hat{v}_1(t) = v_1(t-h)$, Поэтому для расчета воспроизводимости можно предположить $\phi = 0$ а также

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Очевидно, у нас есть

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Система (21) становится

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (23)$$

$G_{-j} = G_j^*$ потому что функция $G(x)$ с реальными ценностями. Уравнение (23) с c_{-j} в правой части находится просто сопряженный комплекс уравнения (23) с c_j в правой части. Поэтому мы можем забыть уравнение (23) при $j < 0$. У нас есть $c_{-1} = c_1^*$ а также $G_{-1} = G_1^*$, Задача на собственные значения (23) с $j \in \mathbb{Z}$ сводится к следующей системе

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

функция $v_1(t)$ можно нормализовать так, чтобы $c_0 = 1$, Это возможно потому что $v_1(t)$ строго положительно и $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$, Посмотрим на решение системы (24) вида

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

что мы ожидаем, чтобы быть действительным по крайней мере для малых значений ε . С $c_0 = 1$, у нас есть $c_{0,0} = 1$ а также $c_{0,k} = 0$ если $k \geq 1$. Вставляем (25) в первое уравнение (24) и разделяем степени ε^k , Мы получаем $G_0 = \rho_0$ а также

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k, \quad \forall k \geq 1. \quad (26)$$

Аналогично, вставляя (25) во второе уравнение (24), получим

$$G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}, \quad \forall j \geq 1$$

а также

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l}, \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (27)$$

У нас есть $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$, $\forall j \geq 1$, Итак, мы имеем $c_{j,0} = 0$ потому что $G(x)$ является положительным, а не тождественно нулевым, так что $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$, С

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 \quad (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 \quad (k \geq 1),$$

Из (26) и (27) видно, что коэффициенты ρ_k а также $c_{j,k}$ Рекурсивно рассчитываются:

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}) \quad \forall k \geq 1, \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (29)$$

$\Re(z)$ обозначает действительную часть комплексного числа z . Более конкретно, если коэффициенты ρ_l а также $c_{j,l}$ рассчитаны на $l \leq k-1$ а также $j \geq 1$ тогда формулы дают выражение для ρ_k а также $c_{j,k}$ с $j \geq 1$, Этот алгоритм может начать, потому что ρ_0 и коэффициенты $c_{j,0}$ известны. Используя (28) - (29), мы имеем

- $c_{j,k} = 0$ для всех $j > k$,
- $\rho_k = 0$ для любого нечетного числа k ,
- $c_{j,k} = 0$ если $j \geq 1$ нечетное число в то время как $k \geq 1$ четное число

На практике давайте исправим целое число $\kappa > 1$ и рассмотрим вектор $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$ и прямоугольная матрица $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$, Мы ставим $\rho_0 = G_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{j,k} = 0$ с $j > k$ в матрице, и $c_{0,k} = 0$ если $1 \leq k \leq \kappa$, Алгоритм работает так:

для всех $k = 1$ до κ ,
 высчитывает ρ_k используя (28)
 для $j = 1$ к κ ,
 высчитывает $c_{j,k}$ используя (29)
 конец;
 конец.

Таким образом, мы можем легко увидеть, что

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

Наконец мы находим

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (31)$$

Это самая низкая поправка к воспроизводимости, когда учитываются сезонные изменения малой амплитуды. Давайте сделаем несколько дополнительных комментариев:

- У нас есть

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

Таким образом, изменение ε на $-\varepsilon$ соответствует сдвигу времени $f(t)$, Таким образом, в соответствии с замечанием, сделанным в начале раздела 3.3, воспроизводимость должна оставаться неизменной. Это объясняет, почему нечетные коэффициенты ρ_{2k+1} в серийном развитии воспроизводимость равна нулю.

- Синусоидальная функция (22) не такая особенная, как может показаться на первый взгляд. Действительно, для любой периодической положительной функции f , например, со средним значением, равным 1, первые члены развития Фурье

$$1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$$

$$c \varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2} \text{ а также } \phi = \arctan(f_1'/f_1),$$

- Кажется, трудно определить радиусы сходимости (25). Общие теоремы об аналитических возмущениях линейных операторов (Като, 1984) показывают, что эти радиусы сходимости строго положительны, поскольку r_0 это простое и изолированное собственное значение. (Като, 1984) также разработал нетривиальные методы для получения нижних оценок для этих радиусов: необходима дополнительная работа, чтобы попытаться применить их в настоящем случае. На практике алгоритм в этом разделе легко дает ρ_k для $k \leq 20$ или $k \leq 50$. Если мы наблюдаем это ρ_k сходится к 0, когда $k \rightarrow +\infty$ тогда есть большая вероятность, что радиус сходимости ряда для воспроизводимости больше или равен 1.
- Формальный метод возмущений, используемый в этом разделе, можно рассматривать с точки зрения общей математической теории, разработанной (Като, 1984). Рассмотрим, например, левую часть (8) с функцией f , заданной (22), как линейный оператор \mathcal{L}_ε на гильбертовом пространстве периодических вещественных функций, квадрат которых интегрируем. Точечный продукт

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Рассмотрим невозмущенную проблему собственных значений $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ то есть

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Мы ищем решение

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Мы получаем

$$(\lambda - G_k) a_k = 0, \quad \forall k.$$

Таким образом, собственные значения определяются $\lambda_k = G_k, \quad \forall k \in \mathbb{Z}$, Соответствующее подпространство генерируется

$$\psi_k(t) = e^{ki\omega t}.$$

Функции ψ_k сформировать базу. Рассмотрим двойную основу

$$\widehat{\psi}_k(t) = \frac{e^{-ki\omega t}}{\theta}, \quad k \in \mathbb{Z},$$

с $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$ если $j = k$ и 0, если $j \neq k$. У нас есть

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

Мы заинтересованы в нарушении $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$ для собственного значения $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$, чья собственная собственная функция $\psi_0 = 1$ положительно. Мы используем формулы (Като, 1984, р. 81) в конечной размерности. Эти формулы остаются в силе в бесконечных измерениях и хорошо известны в квантовой механике для операторов самосодействия (Cohen-Tannoudji et al., 1986, глава XI). Мы получаем

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

а также

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}'\psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right), \end{aligned}$$

который идентичен (30). Выражения для поправок более высокого порядка являются более сложными: специальный метод и алгоритм, который мы использовали для расчета ρ_k кажется более практичным.

3.4 Применение теории Флоке

В этом разделе мы рассмотрим линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

где все функции $\alpha_j(t)$ а также $\beta_j(t)$ периодические с тем же периодом θ . Эта система может исходить от линеаризации вблизи равновесия без болезней нелинейной эпидемической модели. Ядро связанного с ним оператора следующего поколения определяется

$$\begin{aligned} K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(t, x) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1, \end{aligned}$$

а также $K_{i,j}(t, x) = 0$ для всех остальных показателей. Поэтому это «циклическая» модель в значении раздела 2. Замечание в этом разделе показывает, что если, например, $\beta_n(t)$ умножается на определенную константу, затем воспроизводимость умножается на эту же константу.

Теория Флоке, примененная к системе (32) - (33), показывает, что нулевое равновесие неустойчиво тогда и только тогда, когда спектральный радиус «матрицы следующего года», также называемой матрицей монодромии, больше 1.

Следовательно, воспроизводимость также является единственным положительным вещественным числом, для которого $\rho(X(\theta)) = 1$, ρ спектральный радиус матрицы и

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \dots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

с начальным условием $X(0) = 1_n$ (единичная матрица размера n). R_0 рассчитывается методом дихотомии. Мы используем программное обеспечение, такое как Scilab, для численного решения обыкновенных дифференциальных уравнений.

4. Трансмиссивные заболевания

4.1 Малярия

В этом разделе мы рассмотрим очень простую модель малярии, а именно вариацию одной из первых моделей, предложенных Рональдом Россом (1911), с периодической совокупностью векторов. Давайте введем следующие обозначения:

- $S(t)$ это здоровая человеческая популяция
- $I(t)$ это инфицированная человеческая популяция
- $P = S(t) + I(t)$ это общая численность населения
- $s(t)$ это здоровый вектор населения
- $i(t)$ это зараженный вектор популяции
- $p(t) = s(t) + i(t)$ общая численность населения

Кроме того, учитываются следующие параметры:

- α скорость исцеления людей
- β частота, с которой векторы кусаются
- q (или q') - вероятность передачи от вектора к человеку (или от человека к вектору)
- $\lambda(t)$ это число новых взрослых векторов, которые появляются за единицу времени. Это периодическая функция периода θ .
- μ это вектор смертности.

Модель выглядит следующим образом:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

Добавляя (34) и (35), мы видим, что $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$, Мы предполагаем, что $p(t)$ дан кем-то

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Поскольку μ известен, это определяет $\lambda(t)$, Линеаризуя систему (34) - (37) вблизи равновесия без болезни, получим

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

Ядро связанного оператора следующего поколения

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

Он является «циклическим» определенной формы (7) с функциями $g_j(x)$, $1 \leq j \leq 2$ вида (10) и $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$, Формула (20) дает

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (40)$$

Наконец (31) имеет вид

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (41)$$

Это самая низкая поправка к формуле (1). Обратите внимание, что у нас есть неравенство

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

Верхний предел достигается, когда $\alpha \simeq \mu \gg \omega$, Итак, мы приходим к следующему выводу:

Первый член в формуле для R_0 такой же, как для постоянного населения p векторов, но с p заменяется средним вектором населения. Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8$ и всегда имеет тенденцию к снижению воспроизводимости. Таким образом, трансмиссивным болезням немного сложнее проникнуть в популяцию с колебаниями.

Мы также напоминаем два фундаментальных свойства воспроизводимости в контексте трансмиссивных болезней:

- эпидемия может развиваться тогда и только тогда, когда $R_0 > 1$
- Эпидемию можно избежать, если популяция переносчиков будет равномерно разделена на воспроизводимости в течение года.

4.2 Эпидемия чикунгуни в Реюньоне

Чикунгуния - это вирусное заболевание, которое, по-видимому, приводит к длительному иммунитету. Если мы также хотим принять во внимание инкубационный период у людей и переносчиков, следующая модель кажется подходящей:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t). \quad (45)$$

- $e(t)$ является инфицированным, но неинфекционным переносчиком
- $E(t)$ это инфицированное, но не заразное человеческое население
- $1/\gamma$ средний инкубационный период в векторах
- $1/\delta$ средний инкубационный период у людей
- $R(t)$ это иммунная популяция человека.

Обратите внимание, что вероятности передачи в отсеках e а также E недействительны и те, в отсеках i а также I равен 1. Общая численность населения $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ постоянна, в то время как общая численность населения $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ это решение $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$,

Эта модель используется для оценки воспроизводимости эпидемии чикунгуния 2005 и 2006 годов в Реюньоне. Поскольку флуктуации заселенности вектора неизвестны, мы принимаем простой вид

$$p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)).$$

Это не является слишком необоснованным, когда мы наблюдаем кривые температуры и осадков в Реюньоне (рис. 1b), где два имеют один годовой максимум около февраля и минимум около июля. У нас есть таким образом $\theta = \frac{2\pi}{\omega} = 1$ год, и мы можем взять $\phi = \frac{2\pi}{12}$, функция $s(t)$ могут быть исключены из системы (42) - (45), так как $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$, Другие значения параметров, использованных для моделирования, приведены в таблице 1. Обратите внимание, например, что (chikungunya.net, # 83) относится к вопросу 83 в списке часто задаваемых вопросов на сайте chikungunya.net. Этот веб-сайт, написанный эпидемиологами, посвящен эпидемии чикунгуни в Реюньоне.

Подсчитано, что инкубация у человека длится от 3 до 7 дней (Duhamel et al., 2006, с. 6) или от 4 до 7 дней (chikungunya.net, # 101). Но согласно (# 156), люди могут заразиться за 2 или 3 дня до появления симптомов. Поэтому мы выбрали 4 дня для инкубационного периода. По оценкам, инфекционный период после появления симптомов у человека составляет приблизительно 5 дней (Duhamel et al., 2006, р. 7) или от 5 до 7 дней (# 49,52). Учитывая предыдущее замечание, мы берем значение 7 дней за весь инфекционный период.

Предполагается, что инкубационный период в векторах составляет от 9 до 14 дней (chikungunya.net, # 83), от 4 до 5 дней (# 253) или от одной до двух недель (# 395). Мы выбрали 7 дней. После заражения оказывается, что векторы остаются инфицированными до самой смерти (# 83). Предполагается, что продолжительность жизни взрослого вектора составляет от 4 до 10 недель (№ 83) или «несколько» недель (№ 404). Мы выбрали месяц. Вектор может кусать 5 или 6 раз в течение своей жизни (# 404): мы выбрали в среднем один укус каждые 4 дня. Неизвестно, может ли зараженный вектор передавать вирус в яйца (# 83/385/442): наша модель не учитывает эту возможность.

Инфекция у людей приводит к состоянию иммунитета (# 10/385), которое, вероятно, длится, по крайней мере, несколько лет, так как, кажется, никто не страдал дважды от чикунгуни во время эпидемии в Реюньоне. Бессимптомные случаи составляют от 10 до 15% случаев в соответствии с (# 385), но, похоже, не включены в оценку числа случаев на рисунке 1; это не учитывается в модели.

Таблица 1. Значения параметров, используемых для моделирования

установка	символ	ценность
инкубационный период в векторах	$1/\gamma$	7 дней
вектор жизни	$1/\mu$	1 месяц
инкубационный период у людей	$1/\delta$	4 дня
инфекционный период у людей	$1/\alpha$	7 дней
период между двумя укусами	$1/\beta$	4 дня
человеческая популяция	P	785 000
сдвиг сезонности	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

Первый случай чикунгуни в Реюньоне был обнаружен 22 февраля 2005 года. Вероятно, он был завезен с Коморских Островов, где уже было заражено несколько тысяч человек. Принимая во внимание инкубационный период и длительность заражения, для моделирования предполагается, что человек в отсеке E входит в популяцию Реюньона в начале пятой недели 2005 года. Мы продолжаем моделирование модели до начала февраля 2006 года, то есть до внедрения крупномасштабного векторного управления после высокого пика; этот элемент управления не включен в модель. Предполагается, что векторный контроль до этой даты незначителен в модели.

p_0 а также ε неизвестные параметры, которые должны быть оценены с использованием эпидемической кривой (рисунок 1). Мы определяем $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ а также $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$, Используя элементарный метод методом проб и ошибок, мы находим правильное соответствие эпидемической кривой, учитывая простоту модели, с максимальным числом укусов, получаемых человеком в неделю, равным $\beta p_{\max}/P = 1,2$ и минимальное количество укусов на человека и в неделю, равное 6% от этого максимума, то есть $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (рисунок 3). Мы получаем от этого p_{\max} , p_{\min} , $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$ а также $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$, Численно $\varepsilon \simeq 0,887$, Мы можем легко проверить, что $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ остаются позитивными, потому что $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$,

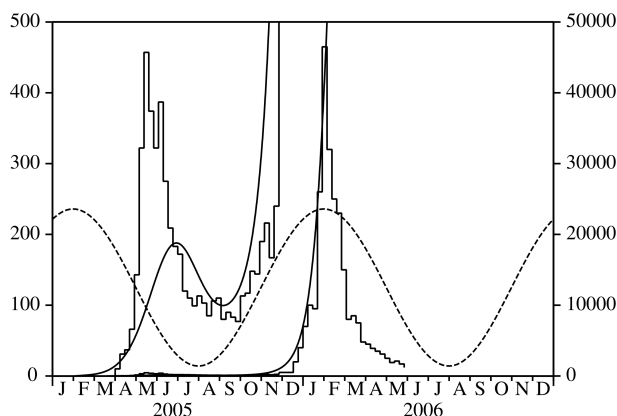


Рисунок 3. Оценка параметров p_0 а также ϵ путем подбора гладкой кривой, полученной моделью, к эпидемической кривой до крупномасштабного векторного контроля в феврале 2006 года. Пунктирная кривая показывает предполагаемое изменение популяции вектора (без масштаба).

Теперь, когда все параметры этой модели фиксированы, мы переходим к оценке воспроизводимости. Линеаризуя уравнения (43) и (44) вблизи равновесия без болезни, мы получаем

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

Ядро связанного оператора следующего поколения

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

Это "циклический" и особой формы (7) с $f(t) = 1 + \epsilon \cos(\omega t - \phi)$ в то время как функции $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) имеют вид (10). $G(x)$ определяется выражением (11), $\hat{G}(x)$ по (14) и G_k по (20).

С числовыми значениями параметров, как указано выше, и с любым из четырех методов в разделе 3, мы получаем $R_0 \simeq 3,4$, Программу можно скачать со следующего сайта

www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci.

В таблицах ниже показана сходимость первых трех методов. Первый метод (раздел 3.1), кажется, сходится медленнее, чем другие. Вероятно, это связано с тем, что она заменяет функцию f на функцию шага $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$. Это не очень хорошее приближение для частного случая, когда f - синусоидальная функция. Второй метод (раздел 3.2) использует коэффициенты Фурье от f , которые в нашем конкретном случае просто

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\epsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Из-за этого сходимость метода очень быстрая. Эти два метода требуют расчета спектрального радиуса определенной матрицы. Напротив, третий метод (раздел 3.3) требует только элементарных операций и может быть практически выполнен с помощью простого калькулятора. Напомним, что κ - это число членов, которые мы сохраняем в выражении воспроизводимости в рядах степеней ϵ . Можно заметить, что приближение, определяемое формулой (1), с населением p заменен на среднее значение вектора популяции, соответствует $\kappa = 0$ в таблице. Разница с точным значением воспроизводимости составляет 14%. Если мы включим в ϵ квадратичный член, как в формуле (31), разница будет уменьшена до 2%, даже если ϵ не очень мало. Сходимость четвертого метода (раздел 3.4) определяется дискретизацией дифференциального уравнения. Это решатель дифференциальных уравнений, как правило, контролирует это. С Scilab вы можете легко найти правильное значение $R_0 \simeq 3,389$ после ряда итераций дихотомии.

Сходимость первого метода:

N	12	25	50	100	200
R_0	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

Сходимость второго метода:

N	0	1	2	3	4
R_0	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

Сходимость третьего метода:

κ	0	2	4	10	12
R_0	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Повторим: численное значение, полученное для воспроизводимости чикунгуни, не следует воспринимать слишком серьезно. Значения параметров неточные. Гипотеза (2) слишком проста. Мы можем рассматривать это как упражнение для проверки различных численных методов, как источник вдохновения для развития теории или как первую попытку моделирования в ожидании полевых исследований относительно колебаний популяции *Aedes albopictus*.

5. Заключительные замечания

5.1 Другие приложения

Эпидемические модели с $n = 1$

Рассмотрим модель эпидемии с инфицированным компарментом и ядром следующей формы.

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

У нас тогда $G(x) = g(x)$ как уже отмечалось в разделе 2. R_0 можно аппроксимировать формулой (31). Ядро (46) появляется, например, в эпидемических моделях SIS / SIR / SIRS с синусоидальной скоростью контакта.

Если инфекционный период распределен экспоненциально, как в (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov and Piccardi, 1994), то мы имеем $G(x) = a e^{-bx}$. Мы можем легко проверить, что $G_0 = a/b$ и что коэффициент ε^2 в (31) отменяется, так что $R_0 \simeq a/b$. При том же определении воспроизводимости, что и в настоящей статье, Бакаер и Гернауи (2006, § 5) продемонстрировали в этом случае точную формулу $R_0 = a/b$. Конечно, этот результат уже давно замечен, так как ядро (46) появляется в связи с уравнением

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - b I(t).$$

Мы можем решить это явно. Легко показать, что состояние нулевого равновесия неустойчиво тогда и только тогда, когда $a/b > 1$. По аналогии с тривиальным случаем, когда $\varepsilon = 0$, несколько авторов поставили $R_0 = a/b$ как определение. Они заметили, что R_0 было среднее время функции $R_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$. Они полагали, что это свойство усреднения остается в силе для более сложных моделей. Это не вариант.

Если инфекционный период представляет собой фиксированную постоянную τ , как в (Кук и Каплан, 1976; Смит, 1977; Нуссбаум, 1977; Нуссбаум, 1978; Гроссман, 1980), мы имеем

$$G(x) = a \quad \forall x < \tau, \quad G(x) = 0 \quad \forall x > \tau.$$

У нас тогда $G_0 = a\tau$, $G_1 = a \frac{1 - e^{-\omega\tau}}{i\omega}$ и (31) дает

$$R_0 \simeq a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[\frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

В отличие от модели для малярии в разделе 4.1, сезонность может увеличить или уменьшить воспроизводимость. Это зависит от числового значения $\omega\tau$. Обратите внимание, что для исключительного случая, когда $\omega = 2\pi$ а также $a = 1$ Рассмотренный (Кук и Каплан, 1976; Смит, 1977; Нуссбаум, 1977; Нуссбаум, 1978), формула (47) говорит, что $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$ если $\tau = 1$. Мы ожидаем, чтобы иметь точную формулу $R_0 = 1$ для всех ε , если $\tau = 1$, поскольку (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) показали, что периодические решения полной нелинейной эпидемической модели существуют тогда и только тогда, когда $\tau > 1$,

Эпидемические модели с $n = 2$

Рассмотрим эпидемическую модель с двумя зараженными компарментами, которая после линеаризации, близкой к равновесной, без болезни

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Отметим, что система (38) имела такой вид. Ядро связанного оператора следующего поколения

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

Формула (31) дает

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left(1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

Одним из таких примеров является модель малярии (Anderson and May, 1991, p. 404). Числовые значения, используемые в этой ссылке: $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ в год, $a_2 = 20 \times 25$ в год, $b_1 = 50$ в год и $b_2 = 4$ в год. Четыре численных метода раздела 3, а также приближенная формула (49) дают $R_0 \simeq 49,4$. Обратите внимание, что самый низкий срок заказа $\rho_0 = 50$,

Другим примером является модель эпидемии SEIR или SEIRS с синусоидальной частотой контактов, рассмотренная, например, в (Schwartz and Smith, 1983; Aron и Schwartz, 1984; Kuznetsov and Piccardi, 1994; Altizer et al., 2006, Box 1; Ма и Ма, 2006, §4). Численные значения, используемые (Ма и Ма, 2006, §4): $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$, а также $b_2 = 0,99$ (единицы не указаны). Численное моделирование показало, что в этом случае эпидемия не может быть установлена. Но с $\varepsilon = 0$ Авторы отметили, что $\rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. Был сделан вывод, что усреднение частоты контактов не является правильным способом определения эпидемического порога. Действительно, четыре численных метода раздела 3 дают $R_0 \simeq 0,973 < 1$ если $\varepsilon = 0,8$. Примерная формула (49) дает $R_0 \simeq 0,974$,

Другим примером является модель для холеры с частотой контакта или степенью загрязнения воды, которая является синусоидальной (Codeço, 2001). В этой ссылке также рассматривается случай, когда коэффициент b_2 , которая представляет собой скорость исчезновения *Vibrio cholerae* в воде, является синусоидальной функцией времени. Эта статья не дает приближительную формулу воспроизводимости в последнем случае, но R_0 все еще можно рассчитать численно, используя, например, метод в разделе 3.4.

Мы также упоминаем гипотезу (Moneim and Greenhalgh, 2005), которая предполагает, что воспроизводимость (с порогом 1) для модели SEIRS с вакцинацией и периодической частотой контактов рассчитывается путем усреднения периодических коэффициентов. Эта ссылка не дает числового примера. Но если мы предположим, что скорость контакта постоянна и что здоровая популяция в ситуации без болезней синусоидальна, то $K(t, x)$ точно в форме (48) и R_0 дается формулой (49). Если усреднение было правильным, результат не должен зависеть от ε . Так что предположение кажется неправильным.

5.3 Стохастический случай

Для эпидемии чикунгунья в Реюньоне было бы полезно иметь оценку вероятности того, что эпидемия вымернет из-за зимы, зная размер зараженной человеческой популяции в начале зимы. Чтобы ответить на этот вопрос, нам, очевидно, нужна стохастическая модель. Но стохастические модели для векторных болезней с сезонностью трудно анализировать. В этом разделе мы показываем связь между вероятностью вымирания в момент времени t и воспроизводимостью с использованием очень простой эпидемической модели с сезонностью.

Рассмотрим процесс рождения и смерти с коэффициентами $a(t)$ а также $b(t)$ которые являются периодическими функциями периода θ

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t) (k - 1) W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)] k W_k(t) + b(t) (k + 1) W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

а также $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$, $W_k(t)$ вероятность заражения k человек в момент времени t . Если Z -инфицированные люди представлены или отсутствуют в момент времени T , то

$$W_Z(T) = 1, \quad W_k(T) = 0 \quad \forall k \neq Z.$$

Вероятность исчезновения в момент времени t рассчитывается путем решения уравнения в частных производных первого порядка, проверяемого производящей функцией

$$g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k.$$

Результат, представленный (Bartlett, 1960), остается действительным, даже если коэффициенты не являются периодическими:

$$W_0(t) = \left[1 - \frac{e^{-\int_0^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_0^t a(\tau) e^{-\int_0^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

Ожидаемое количество людей, инфицированных в момент времени t , определяется как

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)I(t) - b(t)I(t).$$

Как можно догадаться с помощью этого дифференциального уравнения и как показано (Vasaer and Guernaoui, 2006, §5) для функций $a(t)$ а также $b(t)$ которые являются периодическими, воспроизводимость, определенная в разделе 2, определяется как

$$R_0 = \frac{\int_0^\theta a(\tau) d\tau}{\int_0^\theta b(\tau) d\tau}.$$

Обратите внимание, что если $R_0 < 1$ тогда мы имеем

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 1.$$

Эпидемия заканчивается. Если наоборот $R_0 > 1$ тогда мы имеем

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[1 - 1 / \int_0^\infty a(\tau) e^{\int_0^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z.$$

Существует определенная вероятность того, что эпидемия сохранится.

Таким образом, воспроизводимость также служит порогом между двумя ситуациями:

- эпидемия заканчивается с вероятностью, равной 1, независимо от начального времени заражения первого зараженного случая
- Эпидемия заканчивается с вероятностью строго между 0 и 1 и зависит от начального времени.

Мы можем надеяться получить аналогичное пороговое явление для моделей случайных векторных болезней с сезонностью. Но требуется больше работы, чтобы проверить этот момент.

Этот раздел избегает введения зависящей от времени воспроизводимости, $R_0(t)$. Определенные, например, в случае трансмиссивных заболеваний по формуле (1) с p заменяется на $p(m)$. Это выражение, по-видимому, является хорошим кандидатом для обсуждения вторжения в зависимости от времени введения возбудителя. Но пример (Hale, 1980, p. 121), упомянутый в (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 149), уже предполагает, что следующие случаи вполне могут происходить одновременно:

- $R_0(t) < 1$ для всех m
- баланс без болезней нестабилен: $R_0 > 1$ с R_0 определяется как в настоящей статье.

Кроме того, воспроизводимость обычно не является средней по времени $R_0(t)$ (за исключением случаев, когда $K(t, x) = a(t)e^{-bx}$ изучено в разделе 5.1.1). С биологической точки зрения способность проникновения патогена в сезонно изменяющуюся среду, очевидно, зависит от даты введения патогена в течение года. Поскольку инвазия полностью определяется воспроизводимостью в детерминированных моделях, в отличие от стохастических моделей, создается впечатление, что детерминированные модели просто не подходят для обсуждения инвазии в соответствии с датой введения возбудителя.

Вспомогательный расчет

Начиная с определения (9) $G(x)$ и предполагая (10), покажем (11) по индукции. Конечно, мы обычно не проигрываем, полагая, что $a_j = 1 \forall j$. Для $n = 2$ простой расчет показывает, что

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x - x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Предположим, что (11) верно для некоторого целого числа n . У нас тогда

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left(\int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left(\sum_{\substack{j=1 \\ k \neq j \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j (x - x_{n+1})}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \neq j \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \neq j \\ k \leq n+1}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

Вторая сумма последней строки - это разложение на простые элементы следующей рациональной дроби.

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}.$$

Итак, мы имеем

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

и формула (11) верна для $n + 1$,

Библиографические ссылки

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- 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.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality – The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- chikungunya.net. www.chikungunya.net/faq/faq.htm
- Coale A. J., 1972. *The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation*. Princeton University Press.
- Codeproitivo, C. T., 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.* 289, 2801–2810.
- Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F., 1986. *Mécanique quantique*, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L., Kaplan, J. L., 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. *Math. Biosci.* 31, 87–104.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester.
- Dietz, K., 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In: *Mathematical Modelling in Medicine*, Berger J., Bühler W., Regges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d'appui в la lutte contre l'épidémie de chikungunya в la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris. www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf.
- Grossman, Z., Gumowski, I., Dietz, K., 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In: *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (Ed.), Academic Press, New York, p. 525–546.
- Grossman, Z., 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. *Theor. Popul. Biol.* 18, 204–243.
- Hale, J. K., 1980. *Ordinary Differential Equations*. Krieger, New York.
- 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.
- Heesterbeek, J. A. P., 2002. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheor.* 50, 189–204.
- Hochstadt, H., 1973. *Integral Equations*. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya.
- Jagers, P., Nerman, O., 1985. Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
• Kato, T., 1984. *Perturbation Theory for Linear Operators*, 2e édition. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A., Lifshits, Je. A., Sobolev, A. V., 1980. *Positive Linear Systems: The Method of Positive Operators*. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A., Piccardi, C., 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. *J. Math. Biol.* 32, 109–121.
- Ma, J., Ma, Z., 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Météo France, www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html
- Moneim, I. A., Greenhalgh, D., 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. *Math. Biosci. Eng.* 2, 591–611.
- Nussbaum, R. D., 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In: *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (éd.), Academic Press, New York, p. 235–257.
- Nussbaum, R. D., 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. *SIAM J. Math. Anal.* 9, 356–376.
- Pierre, V., Thiria, J., Rachou, E., Sissoko, D., Lassalle, C., Renault, P., 2005. Epidémie de dengue 1 à la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13. www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf
- Ross, R., 1911. *The Prevention of Malaria*, 2e édition. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H., 1974. *Banach Lattices and Positive Operators*. Springer, New York.
- Schwartz, I. B., Smith, H. L., 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. *J. Math. Biol.* 18, 233–253.
- Smith, H. L., 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. *J. Math. Biol.* 4, 69–80.
- 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.