

По окончательному размеру эпидемий с сезонностью

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Анри Вараньят, 32, 93413 Бонди, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Португалия
Центр математики и фундаментальных приложений, Университет Лиссабона, Португалия

резюме

Сначала мы изучаем систему дифференциальных уравнений SIR с периодическими коэффициентами, которая описывает эпидемию в сезонных условиях. В отличие от постоянной среды, окончательный размер эпидемии может не быть возрастающей функцией воспроизводимости \mathcal{R}_0 . Кроме того, крупные эпидемии могут возникнуть, даже если $\mathcal{R}_0 < 1$. Но, как и в постоянной среде, окончательный размер эпидемии сходится к 0, если $\mathcal{R}_0 < 1$ и если начальная доля зараженных людей сходится к 0. Окончательный размер эпидемии больше, чем доля $1 - 1/\mathcal{R}_0$ неиммунной начальной популяции, если $\mathcal{R}_0 > 1$. Таким образом, воспроизводимость сохраняет классическое пороговое свойство, но многие другие свойства больше не применяются в сезонных условиях. Эти теоретические результаты следует иметь в виду при анализе данных о новых трансмиссивных (вирус Западного Нила, денге, чикунгуния) или воздушных (SARS, пандемический грипп) заболеваниях. На все эти заболевания влияет сезонность.

1. Введение

Рассмотрим следующую систему SIR, которая описывает эпидемию:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

Скорость контакта $\beta(t)$ и скорость излечения $\gamma(t)$ являются непрерывными, положительными и периодическими функциями периода τ . Вот

- $S(t)$ это здоровая часть населения
- $I(t)$ это доля, которая заражена
- $R(t)$ это фракция, которая исцелилась от инфекции и является иммунной.

Итак, мы имеем $S(t) + I(t) + R(t) = 1$, Рассмотрим начальное условие

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

с $i > 0$, $r \geq 0$ а также $i + r < 1$. Обратите внимание, что тривиальные случаи $i = 0$ а также $i + r = 1$ исключены и что частный случай, когда $r = 0$ соответствует возникающему заболеванию, против которого у населения нет иммунитета. Мы определяем

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

$R^* - r$ это окончательный размер эпидемии. R^* зависит от функций $\beta(t)$ а также $\gamma(t)$ и параметры t_0 , i а также r . Чтобы подчеркнуть эту зависимость, мы можем написать $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. Система (1) с $\beta(t)$ периодические и постоянные γ можно использовать для вирусных заболеваний, таких как грипп и атипичная пневмония, которые передаются по воздуху и которые быстро распространяются по демографическим процессам и периоду иммунитета.

Если коэффициенты $\beta(t)$ а также $\gamma(t)$ являются постоянными, система (1) является упрощенной системой Kermack и McKendrick (1927) (Thieme, 2003). В этом случае есть неявная формула для R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r. \quad (3)$$

$\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ это воспроизводимость. Это следует из того R^* это возрастающая функция \mathcal{R}_0 , независим от t_0 и возрастающая функция i . Все эти свойства несколько интуитивно понятны. У нас есть $R^* \rightarrow r$ если $\mathcal{R}_0 < 1$ а также $i \rightarrow 0$, У нас есть

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

если $\mathcal{R}_0 > 1$, что легко проверить, изучив левую часть (3). См. Также (Thieme, 2003, теорема 18.6). R^* сходится, если $i \rightarrow 0$ к положительному пределу, если $\mathcal{R}_0 > 1$. В случае появляющегося заболевания, где $r = 0$, этот предел может быть идентифицирован с серопревалентностью после окончания эпидемии. Тогда (3) дает оценку \mathcal{R}_0 . Это дает оценку охвата вакцинацией, необходимой для предотвращения эпидемии того же заболевания в других регионах с аналогичными характеристиками. (Bacaër and Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër and Ouifki, 2007; Wang и Zhao, 2008; Bacaër, 2009) изучали проблему определения воспроизводимости для периодических систем. Таким образом, мы имеем для системы (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

Действительно, линеаризуя (1) близко к равновесию без болезни ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), Мы видим, что

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ очевидно, порог для этого простого периодического линейного уравнения. Но мы также можем показать, что \mathcal{R}_0 является спектральным радиусом интегрального оператора следующего поколения в пространстве периодических непрерывных функций

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t-x) dx.$$

$K(t, x) = \beta(t)(1-r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ скорость производства вторичных случаев во времени t человеком, зараженным в то время $t-x$ (Васаёв and Guettaoui, 2006, §5). Эта точка зрения близка к «обычному» определению воспроизводимости в постоянной среде как среднего числа вторичных случаев, созданных в первоначальном случае. Но сезонность вводит уровень сложности, сходный с уровнем возрастных моделей эпидемии, для которого воспроизводимость является спектральным радиусом интегрального оператора (Diekmann and Heesterbeek, 2000). Также легко видеть, что воспроизводимость является единственным положительным вещественным числом, для которого следующая периодическая линейная система имеет доминирующий множитель Флоке, равный 1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

См. (Васаёв, 2007, §3.4) и (Wang and Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 также появляется в анализе периодических процессов рождения и смерти (Васаёв, 2007, §5.2). Обратите внимание, что мы называем воспроизводимость, что некоторые авторы называют эффективной воспроизводимостью. Они будут держать \mathcal{R}_0 для частного $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. Во всех случаях воспроизводимость не зависит от начального условия.

В разделе 2 мы начнем с изучения того, какие свойства упрощенной системы Кермака и МакКендрика остаются верными в периодическом случае. Оказывается, что R^* не может быть возрастающей функцией воспроизводимости, что это периодическая функция начального момента и что она не может быть возрастающей функцией i . Первое и третье из этих наблюдений несколько нелогично. Первое наблюдение подразумевает, что может быть невозможно оценить воспроизводимость по данным серопревалентности. Моделирование также показывает, что крупные эпидемии могут возникать даже тогда, когда $\mathcal{R}_0 < 1$. Это происходит, если заболевание вводится в благоприятный период, если первоначальная доля инфицированных людей не слишком мала, если сезонность достаточно выражена, и если средний период заражения является коротким по сравнению с сезоном. Эпидемия чикунгуни в Италии в 2007 году, возможно, была таким случаем (ECDC, 2009). Не следует делать вывод, что воспроизводимость > 1 просто из наблюдения пика эпидемии, и следует обратить внимание на то, как определяется воспроизводимость, если важна сезонность. Моделирование также показывает, что окончательный размер эпидемии может быть очень чувствительным к небольшим изменениям в воспроизводимости. Это может объяснить, почему так трудно предсказать будущее эпидемия под влиянием сезонности. Это было замечено во время эпидемии чикунгуни в 2005 и 2006 годах в Реюньоне.

В разделе 3 мы показываем, что, как и в упрощенной системе Кермака и МакКендрика, $\mathcal{R}_0 = 1$ порог для периодической нелинейной системы (1). Точнее покажем, что

- $R^* - r \rightarrow 0$ если $\mathcal{R}_0 < 1$ а также $i \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ если $\mathcal{R}_0 > 1$ а также $0 < i < 1-r$,

Обратите внимание, что в случае, если $\mathcal{R}_0 > 1$, у нас есть $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$. Таким образом, эпидемия делит исходную неиммунную популяцию на число, превышающее \mathcal{R}_0 . В некотором смысле это похоже на классическую теорию вакцинации для систем с постоянными коэффициентами (Anderson and May, 1991). Подобные пороговые теоремы были или могут быть продемонстрированы для различных обобщений упрощенной системы Кермака и МакКендрика (1927) (Thieme, 2003; Diekmann and Heesterbeek, 2000; Anderson and May, 1991; Ma and Earn, 2006; Agino et al., 2007). Но наш демонстрационный метод будет другим, потому что мы не можем найти уравнение для конечного размера, подобное (3), когда система имеет периодические коэффициенты. В разделе 3 мы также показываем, что пороговая теорема остается в силе для периодической системы SEIR и для периодической системы, которая описывает трансмиссивное заболевание. Воспроизводимость определяется и рассчитывается каждый раз, как в (Васаёв, 2007, §3.4). Смотрите также (Ван и Чжао, 2008).

2. Численное моделирование

Для простоты и из-за текущего интереса к пандемическому гриппу мы используем систему (1), хотя обсуждение также будет распространено на трансмиссивное заболевание, чикунгуни. Мы можем проверить, что подобные качественные замечания остаются в силе для системы §3.3. Поэтому рассмотрим (1) с, например, $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$, $\tau = 1$ представляет сезонность и не может быть изменено. В этом разделе предполагается, что $r = 0$, как с новой болезнью, и мы изучаем, как R^* зависит от других параметров: $\bar{\beta}$, ε , γ , t_0 а также i ,

Рисунок 1а показывает, что окончательный размер эпидемии R^* может не расти с воспроизводимостью $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Значения параметров $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ неделя = $1/52$ год, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-3}$ и мы взяли два значения для $\bar{\beta}$ которые соответствуют $\mathcal{R}_0 = 2$ а также $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Эпидемия с наивысшей репродуктивной ценностью развивается в неблагоприятное время года. $0,5 < t/\tau < 1$, когда $\beta(t)$ ниже среднего. Когда наступит благоприятный сезон ($1 < t/\tau < 1,5$), поставки здоровых людей уже значительно сокращены, так что никакой новой эпидемии не происходит. Что касается наименьшей репродуктивной ценности, то снабжение здоровых людей было начато недостаточно, возникает вторая эпидемическая волна, и окончательный размер эпидемии больше. Именно эта последняя ситуация и произошла в 2005 и 2006 годах в Реюньоне, небольшом острове в Индийском океане, который является заморской территорией Франции. Первый небольшой пик произошел в мае 2005 года, незадолго до наступления южной зимы. Эпидемия прошла зиму на низком уровне. Второй гораздо больший эпидемический пик произошел в начале следующего лета в январе 2006 года и заразил около 250 000 человек, то есть треть населения острова. Наконец, обратите внимание, что если окончательный размер эпидемии не является монотонной возрастающей функцией воспроизводимости, то невозможно оценить воспроизводимость по данным серопревалентности. Тем не менее, мы покажем в разделе 3, что $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Итак, мы знаем, по крайней мере, что $\mathcal{R}_0 \leq (1-r)/(1-R^*)$, что дает верхнюю оценку воспроизводимости.

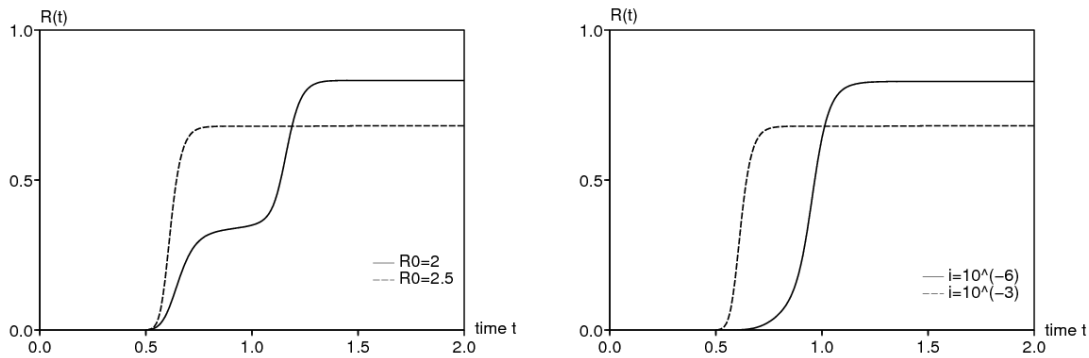


Рисунок 1. Окончательный размер эпидемии может не увеличиться: а) с воспроизводимостью \mathcal{R}_0 ; б) с начальной долей i инфицированных людей.

Аналогично, на рисунке 1б показано, что окончательный размер эпидемии может не увеличиться с начальной долей i инфицированных людей. Значения параметров $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ год, $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (который определяет β). Мы взяли $i = 10^{-6}$ а также $i = 10^{-3}$, Снова, $i = 10^{-6}$ сокращает количество здоровых людей медленнее в неблагоприятное время года.

Рисунок 2а показывает, что крупные эпидемии возможны, даже если $\mathcal{R}_0 < 1$, Значения параметров $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ год, $t_0/\tau = 0$ а также $i = 10^{-3}$, Дело в том, что $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ а также $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ дает представление о том, что происходит. В более общем смысле (1) показывает, что $dI/dt < 0$ если $\beta(t)/\gamma(t) < 1$, Эпидемия происходит в благоприятное время года и просто прекращается, когда наступает неблагоприятный период. Дело в том, что начальная доля зараженных людей не слишком мала ($i = 10^{-3}$) также играет роль. Действительно, пороговая теорема с $r = 0$ показывает, что $R^* \rightarrow 0$ если $i \rightarrow 0$ а также $\mathcal{R}_0 < 1$, Из этих замечаний мы выводим, что мы должны быть осторожны, прежде чем $\mathcal{R}_0 > 1$ как только наблюдается эпидемический пик.

Летом 2007 года небольшая эпидемия чикунгуни произошла недалеко от Равенны в Италии. Лето - лучшее время года для комаров в этом регионе, и эпидемия, вероятно, никогда бы не прошла зимой. По нашему мнению, оценки воспроизводимости, все значительно выше 1, представленные в ходе совещания по моделированию чикунгуни в Европейском центре по контролю и профилактике заболеваний (ECDC, 2009), следует рассматривать с осторожностью. Проблема возникает в основном из определения воспроизводимости и предположений модели. Модель, которая предполагает постоянную среду, подобную летним условиям, не может объяснить, почему эпидемия прекращается осенью; это, безусловно, не подходит, когда эпидемия длится два года, как в Реюньоне.

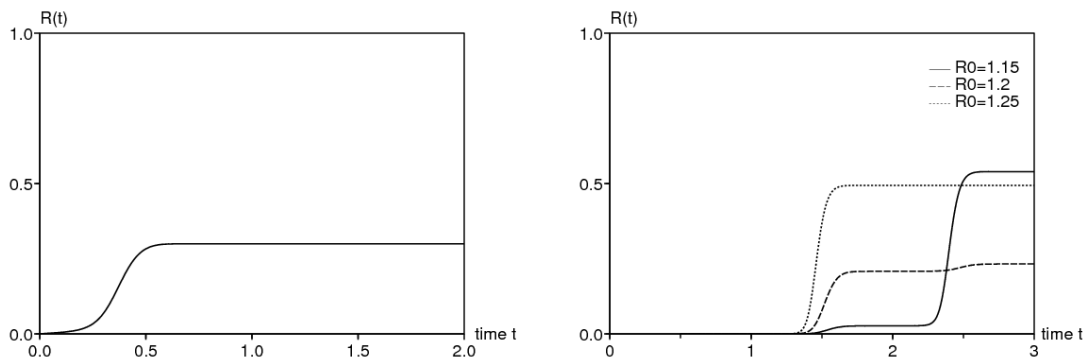


Рисунок 2. (а) Крупные эпидемии могут возникнуть, даже если $\mathcal{R}_0 < 1$, (б) R^* может быть очень чувствительным к небольшим изменениям в воспроизводимости.

На рисунке 2б показано, что окончательный размер эпидемии может быть очень чувствительным к небольшим колебаниям воспроизводимости. Значения параметров $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ год, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$, в то время как воспроизводимости принимает одно из трех значений: 1,15 (сплошная линия), 1,2 (пунктирная линия) и 1,25 (пунктирная линия). Мы получаем $R^* \simeq 54\%$ если $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ если $\mathcal{R}_0 = 1,2$ а также $R^* \simeq 50\%$ если $\mathcal{R}_0 = 1,25$, На практике невозможно различить такие близкие значения воспроизводимости. Однако окончательный размер соответствующей эпидемии варьируется в 2 раза. В системах с периодическими коэффициентами, такими как (1), предсказать окончательный размер эпидемии кажется очень трудным. Возможно, это ответ на критику, направленную против эпидемиологов, которые следили за эпидемией чикунгуни в Реюньоне. Хотя сеть эпиднадзора внимательно следила за эпидемией с момента ее возникновения в апреле 2005 года, эпидемиологи не смогли предсказать основной пик, который произошел в январе и феврале 2006 года. Таким образом, население подверглось давлению со стороны Французского института эпиднадзора за общественным здравоохранением, ответственного за мониторинг заболеваний во Франции и на ее заморских территориях. Наши расчеты показывают, что это давление могло быть необоснованным. В некотором смысле, прогнозы эпидемий на несколько недель в сезонной среде, возможно, столь же неопределенны, как и прогнозы погоды на несколько дней. Анализ эндемических заболеваний в сезонной среде, связанной с хаосом, отличается от того, что изучалось здесь.

Для рисунка 2б мы выбрали $i = 10^{-6}$, На практике трудно оценить исходную фракцию I зараженных людей. Проблема в том, что система SIR предполагает однородные контакты. Если эпидемия начинается в городе из одного первоначального случая, мы можем думать, что доля i просто равна обратной численности населения города. Но если город большой, то может быть неразумно предполагать однородные контакты, и можно подумать об использовании населения городского округа, где был представлен первоначальный случай. Проблема та же, что и в случае эпидемий на таком маленьком острове, как Ла Реюньон, но около 800 000 жителей сосредоточены вдоль побережья.

На рисунке 3а показана зависимость конечного размера эпидемии от времени ее начала. Конечно, окончательный размер всегда является периодической функцией t_0 поскольку система (1) инвариантна по смещению t во времени. Значения параметров на рисунке 3а $\mathcal{R}_0 \in \{1; 5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ неделю или 3 недели и $i = 10^{-3}$, Зависимость от t_0 важно, если воспроизводимости близка к 1, а инфекционный период короткий по сравнению с периодом τ . В таком случае эпидемия не может развиваться в неблагоприятное время года.

Рисунок 3б показывает для $\mathcal{R}_0 = 1$ "репродуктивная ценность" $V(t_0)$ («Инфекционное значение» было бы более подходящим выражением) начального случая, введенного в то время t_0 , рассчитанный с помощью линеаризованного уравнения вблизи равновесия без болезни:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I(t) - \gamma(t)I(t). \quad (4)$$

Мы рассматриваем здесь общий случай, а не только частный случай с $r = 0$ а также $\gamma(t)$ постоянная. Напомним, что асимптотическая скорость роста (4) равна $\rho = \bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}$ и что это единственное действительное число, для которого следующее уравнение имеет ненулевое периодическое решение

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t)(1-r)J(t) - \gamma(t)J(t)$$

как мы можем видеть с $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ в (4). (Васаёг and Abdurahman, 2008, §2) показали, что репродуктивная ценность в периодических линейных популяционных моделях во времени, таких как (4), не зависит от «возраста» (здесь, время с момента заражения) и это дается любым ненулевым решением присоединенного уравнения

$$-\frac{dV}{dt} + \rho V(t_0) = \beta(t_0)(1-r)V(t_0) - \gamma(t_0)V(t_0).$$

Это дает

$$V(t_0) = \exp \left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1-r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

с точностью до мультипликативной константы. Рисунок 3б по сравнению с рисунком 3а, где $\mathcal{R}_0 = 1$ показывает, что репродуктивная ценность дает лишь смутное представление о зависимости конечного размера эпидемии от t_0 : мы просто ожидаем, что максимум R^* достигается рядом $t_0 = 0$ и минимум, близкий к $t_0 = 0,5$, с $\mathcal{R}_0 = 1,5$ внешний вид $V(t_0)$ похож, с максимумом в $t_0 = 0$ и минимумом $t_0 = 0,5$ (не показано), но рисунок 3а показывает, что это вводит в заблуждение: нелинейные эффекты становятся значительными. С более длительным периодом инфекции ($1/\gamma = 3$ недели), разница между эпидемией, начинающейся в неблагоприятное время года, и другой, начинающейся в благоприятное время года, менее выражена, чем в случае более короткого периода инфекции ($1/\gamma = 1$ неделя).

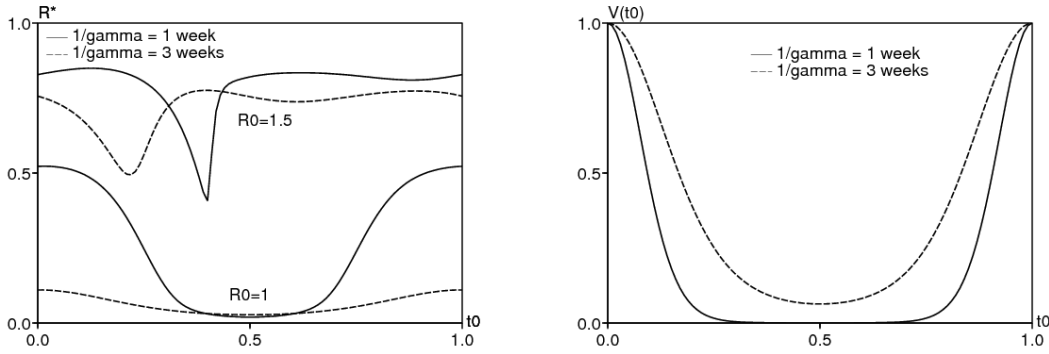


Рисунок 3. (а) Если \mathcal{R}_0 близко к 1, окончательный размер эпидемии сильно зависит от t_0 если инфекционный период короткий по сравнению с продолжительностью сезона. (б) Нормализованная «репродуктивная ценность» $V(t_0)$ дает смутное представление о зависимости конечного размера эпидемии от t_0 (Вот, $\mathcal{R}_0 = 1$).

Вот несколько комментариев о методе оценки воспроизводимости по данным без использования окончательного размера эпидемии. В самом начале эпидемии, $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ а также $R \simeq 0$, Итак, мы имеем $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ а также $I(t)$ имеет тенденцию расти в геометрической прогрессии со скоростью $\beta(t_0) - \gamma$. Этот показатель можно оценить по началу эпидемической кривой. Зная среднюю продолжительность инфекции, мы можем вывести $\beta(t_0)$ и, следовательно, частное $\beta(t_0)/\gamma$. Но наш анализ показывает, что этот коэффициент не связан с пороговыми свойствами системы. Поэтому это не очень хороший кандидат, чтобы называться «воспроизводимостью». Если однако $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$, и если $f(t)$ является известным и периодическим со средним значением, равным 1, то можно вычислить $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Обратите внимание, что $\beta(t_0)/\gamma$ переоценивать (или недооценивать) \mathcal{R}_0 если $f(t_0) > 1$ (или $f(t_0) < 1$), т.е. если эпидемия начинается в благоприятный (или неблагоприятный) период, когда $\beta(t)$ выше (или ниже) своего среднего $\bar{\beta}$. Для болезней, передающихся воздушно-капельным путем, трудно узнать форму $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ потому что трудно количественно оценить влияние температуры и влажности на проницаемость. Для трансмиссивных болезней можно измерить сезонные изменения в популяции переносчиков. Поэтому мы можем оценить воспроизводимость. См. Например (Васаёг and Guernaoui, 2006).

3. Пороговые теоремы

3.1 Периодическая система S-I-R

Предварительные замечания. Из (Thieme, 2003, § A.1) следует, что (1) - (2) имеет одно решение, определенное для всех t , и что $S(t) > 0$ а также $I(t) > 0 \forall t \geq t_0$. Кроме того, функция $S(t)$ уменьшается, $R(t)$ увеличивается и $S + I + R = 1$, Итак, мы имеем $S(t) \rightarrow S^*$ а также $R(t) \rightarrow R^*$ если $t \rightarrow +\infty$. Потому что $I = 1 - S - R$, Мы видим, что $I(t) \rightarrow I^*$, Но $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$, Так что этот интеграл сходится, если $t \rightarrow +\infty$, У нас есть $\bar{\gamma} > 0$ и так $I^* = 0$,

Ниже порога. предполагать $\mathcal{R}_0 < 1$, $C S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ а также $R(t) \geq r \forall t \geq t_0$, у нас есть

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1-r) - \gamma(t)]I(t).$$

С $I(t_0) = i$, мы получаем

$$I(t) \leq i \exp \left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1-r) - \gamma(u)] du \right).$$

Но $dR/dt = \gamma(t)I$ а также $R(t_0) = r$, Итак, мы имеем

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

У нас есть

$$\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}]u, \quad u \rightarrow +\infty.$$

Но $\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma} < 0$ потому что $\mathcal{R}_0 < 1$, Таким образом, интеграл в правой части (5) сходится, если $t \rightarrow +\infty$ а также

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Итак, мы имеем $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ если $i \rightarrow 0$,

Выше порога. Мы предполагаем $\mathcal{R}_0 > 1$, Доказательство сделано абсурдом. Мы предполагаем $R^* - r < (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$, У нас тогда $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$, Потому что $R(t)$ это возрастающая функция, мы видим, что $R(t) \leq R^* \forall t \geq t_0$, У нас тогда

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-I-R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

с $\alpha(t) = \beta(t)(1-R^*) - \gamma(t)$, Более того,

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1-R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Давай выберем η с $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$, Потому что $I(t) \rightarrow 0$ если $t \rightarrow +\infty$, мы можем найти $t_1 > t_0$ с $0 \leq I(t) \leq \eta \forall t \geq t_1$, Теперь из уравнения (6) следует, что

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I \quad \forall t \geq t_1.$$

Итак, мы имеем

$$I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du\right), \quad \forall t \geq t_1.$$

Из-за выбора η мы получаем $I(t) \rightarrow +\infty$ если $t \rightarrow +\infty$ что противоречит $I(t) \leq 1$, У нас есть таким образом $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$,

3.2 Периодическая система SEIR

Модель и определение \mathcal{R}_0 , Рассмотрим систему

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

с $S + E + I + R = 1$ а где ставка $\delta(t)$ перемещение из латентного отделения в инфекционное отделение также может быть периодическим с $\bar{\delta} > 0$, Рассмотрим начальное условие

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

с $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ а также $e + i + r < 1$, Если $\lambda > 0$, мы определяем $\Phi(t, t_0; \lambda)$ оператор эволюции, связанный с периодической линейной системой периода τ

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Спектральный радиус $\sigma(\lambda)$ из $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ является доминирующим множителем Флоке (7) и не зависит от t_0 , Недиагональные коэффициенты (7) положительны. (Аронссон и Келлогг, 1978, лемма 2) подразумевает, что $\Phi(t, t_0; \lambda)$ это положительная матрица $\forall t > t_0$, Более того, $\sigma(\lambda)$ является убывающей функцией λ (Ван и Чжао, 2008). В (Васаёр, 2007, §3.4) (см. Также (Wang and Zhao, 2008) воспроизводимость \mathcal{R}_0 определяется как уникальное $\lambda > 0$ с $\sigma(\lambda) = 1$,

Несколько комментариев. Из (Thieme, 2003, § A.1) следует, что

- периодическая система SEIR имеет одно решение, определенное для всех t
- $S(t) > 0, E(t) > 0$ а также $I(t) > 0 \forall t > t_0$,

$S(t)$ уменьшается и сходится к S^* , $R(t)$ растет и сходится к R^* , Потому что $\frac{d}{dt}(I+R) = \delta(t)E$ функция $I+R$ растет и сходится. Итак, мы имеем $I(t) \rightarrow I^*$, Более того, $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ сходится, если $t \rightarrow +\infty$, У нас есть $\bar{\gamma} > 0$ и так $I^* = 0$, Но $E = 1 - S - I - R$, Итак, мы имеем $E(t) \rightarrow E^*$, Потому что $\frac{d}{dt}(S+E) = -\delta(t)E$, интеграл $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ сходится. С $\bar{\delta} > 0$, у нас есть $E^* = 0$, Давайте покажем $S^* > 0$, Представь это $S^* = 0$, С

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

у нас есть $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$, С неравенством

$$\int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du \leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du,$$

$$\int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du = R(t) - r \leq 1 - r$$

у нас есть

$$\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du < +\infty.$$

У нас есть таким образом $S^* > 0$ а также $R^* = 1 - S^* < 1$,

Ниже порога. С $S = 1 - E - I - R$, у нас есть

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

где неравенство между векторами означает компонентное неравенство. Итак, мы имеем $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$ где знак ' указывает на транспозицию. В случае $\mathcal{R}_0 < 1$, у нас есть $\sigma(1) < 1$ а также

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

с $K > 0$ а также $\xi > 0$ (Hale, 1980, теорема 7.2). Итак, мы имеем $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t) I(t) dt$ сходится к 0, если e и i сходятся к 0.

Выше порога. $\mathcal{R}_0 > 1$, Представьте, что следующее неравенство ложно: $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$, У нас есть

$$1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$$

$$\sigma((1-r)/(1-R^*)) > \sigma(\mathcal{R}_0) = 1.$$

По непрерывности спектрального радиуса и потому $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

с $\lambda = (1-r)/(1-R^* - \eta)$, У нас есть $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ если $t \rightarrow +\infty$, Итак, мы имеем

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

Следовательно,

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

а также $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))' \forall t \geq t_1$, В частности,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

для любого целого числа $n \geq 1$. Собственные значения положительной матрицы $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ находятся μ_1 а также μ_2 , $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ является доминирующим собственным значением, согласно теореме Перрона и Фробениуса (Berman and Plemmons, 1979). Согласно формуле Лиувилля

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^{\tau} [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Потому что $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$, у нас есть $\mu_2 \in \mathbb{R}$ а также $0 < \mu_2 < 1$, Согласно теореме Перрона и Фробениуса, можно найти положительный собственный вектор $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ с

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

Мы выбираем $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ с

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Положительные собственные векторы могут быть связаны только с доминирующим собственным значением (Berman and Plemmons, 1979, теорема 2.1.4). Итак, мы имеем $p_{1,2} p_{2,2} < 0$, Таким образом, мы можем предположить, что $p_{2,2} > 0$ а также $p_{1,2} < 0$, Мы определяем

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

У нас тогда $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ для любого целого числа $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$ определитель P . У нас тогда

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ = \frac{1}{\Delta} \left(\mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right) \\ + \frac{1}{\Delta} \left(\mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right).$$

Потому что $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ а также $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$, у нас есть

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Но это противоречит тому факту, что $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ если $t \rightarrow +\infty$, Итак, мы имеем $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$,

3.3 Периодическая система для трансмиссивной болезни

Рассмотрим систему трансмиссивных болезней

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SJ}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SJ}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

с

- $V(t)$: периодическая совокупность векторов
- H : общая численность населения, $S + I + R = H$,
- J : количество зараженных векторов,
- δ : векторная смертность,
- β (соответственно β'): скорость, с которой векторы кусаются, умноженная на вероятность передачи от вектора к человеку (соответственно от человека к вектору).

Это разумная модель эпидемии арбовируса: лихорадка денге, лихорадка Западного Нила, желтая лихорадка, чикунгунья и т. Д. Начальное условие

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

с $i > 0, r \geq 0, i + r < 1$ а также $0 \leq j \leq V(t_0)$, Воспроизводимость \mathcal{R}_0 такова, что следующая система имеет доминирующий множитель Флоке, равный 1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Васаёр, 2007). Некоторые авторы предпочитают использовать $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$, Как показано в п. 3.2, мы можем показать, что:

- $R^* - r \rightarrow 0$ если $\mathcal{R}_0 < 1, i \rightarrow 0$ а также $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ если $\mathcal{R}_0 > 1$,

Давайте кратко изложим доказательства. В случае $\mathcal{R}_0 < 1$, это вытекает из

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

В случае $\mathcal{R}_0 > 1$, у нас есть

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

предполагать $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$, У нас тогда

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta'(V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Доминирующий множитель Флоке на правой стороне строго больше 1. Это приводит, как в п. 3.2, к противоречию с $I(t) \leq 1$, Итак, мы имеем $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$,

4. Вывод

Наш анализ показывает, что пороговая теорема для систем с постоянными коэффициентами (с двумя классическими случаями, $\mathcal{R}_0 < 1$ а также $\mathcal{R}_0 > 1$) обобщается на системы с периодическими коэффициентами, которые представляют сезонность, при условии, что воспроизводимость \mathcal{R}_0 быть определенным как в нашей предыдущей работе (Васаёр and Guernaoui, 2006; Васаёр, 2007; Васаер and Ouifki, 2007). Несколько неожиданно, периодические системы могут вызвать довольно крупные эпидемии, даже когда $\mathcal{R}_0 < 1$, Окончательный размер эпидемии может не увеличиться с \mathcal{R}_0 или с начальной дробью i инфицированных людей.

Эти наблюдения, основанные на простых системах, должны служить предупреждением для интерпретации эпидемий, подверженных сезонности. Новые эпидемии трансмиссивных заболеваний, которым теория изменения климата уделяет особое внимание, должны быть проанализированы с осторожностью, как мы видели в случае чикунгуньи в Реюньоне и Италии.

Сегодня еще один интересный случай - пандемический грипп у людей, следующий за птицами. Пандемия 1918-1919 годов произошла в несколько волн под влиянием сезонности. Попытки оценить воспроизводимость этой пандемии предполагали постоянные коэффициенты и использовали начало эпидемической кривой или окончательный размер эпидемий с одной волной. См. Например (Vynnycky et al., 2007).

Наша работа предполагает, что эти анализы могут нуждаться в пересмотре. Соотношение между \mathcal{R}_0 и поведение эпидемий, подверженных влиянию сезонности, не является очевидным обобщением того, что известно в случае постоянной окружающей среды.

Спасибо

Эта работа началась, когда Н.Б. посещал Научный институт Гулбенкяна при финансировании Португальского исследовательского совета (FCT) и Европейской комиссии (МЕХТ-СТ-2004-14338). NB также благодарит Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний за приглашение на встречу по моделированию чикунгуньи.

Библиографические ссылки

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Васаёр, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.

- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, *B. Math. Biol.* 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, *Math. Biosci.* 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, *J. Dyn. Diff. Equat.* 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *B. Math. Biol.* 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, *B. Math. Biol.* 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, *Math. Biosci. Eng.* 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, *J. Math. Biol.* 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, *Math. Biosci.* 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) *Ordinary Differential Equations*, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, *Int. J. Epidem.* 36, 881–889.