

# Модель Кермака и МакКендрика для чумы в Бомбее и воспроизводимость типа с сезонностью

J. Math. Biol. 64 (2012) 403–422  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, France  
nicolas.bacaer@ird.fr

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

## резюме

Рисунок, показывающий, как модель Кермака и МакКендрика соответствует данным 1906 года по эпидемии чумы в Бомбее, является одной из наиболее часто воспроизводимых фигур в книгах по математическому моделированию в эпидемиологии. В этой статье мы покажем, что предположение о постоянных параметрах в этой модели приводит к нереалистичным численным значениям для этих параметров. Кроме того, опубликованные в то время отчеты показывают, что эпидемии чумы происходили в Бомбее с заметной сезонностью каждый год с 1897 года и, по крайней мере, до 1911 года. Таким образом, эпидемия 1906 года действительно не является Хороший пример остановки эпидемии, потому что число восприимчивых людей упало ниже определенного порога, как предлагают Kermack и McKendrick, но пример сезонной эпидемии. Мы представляем сезонную модель чумы в Бомбее и вычисляем чистую воспроизводимость, связанную с крысами и блохами. При этом понятие, введенное Робертсом и Хестербеком, распространяется на периодические модели.

## 1. Введение

Рисунок, показывающий, как модель Kermack и McKendrick (1927; 1991) соответствует данным 1906 года для эпидемии чумы в Бомбее, хорошо известен разработчикам эпидемиологических моделей (Рисунок 1). Он воспроизведен в книгах по математической эпидемиологии (Килинг и Рохани, 2008; Уолтман, 1974), математической биологии (Бэнкс, 1994; Бриттон, 2003; Кавалли-Сфорца и Фельдман, 1981; Эдельштейн-Кешет, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Mugaй, 2002; Olinick, 1978; Shigesada и Kawasaki, 1997), дифференциальные уравнения (Braun, 1993) и история математического моделирования (Bacaer, 2011; Израиль, 1996). Данные, происхождение которых Кермак и МакКендрик (1927) не уточняют, взяты из отчета об исследовании чумы в Индии, опубликованного в 1907 году (Advisory Committee, 1907b, p. 753).

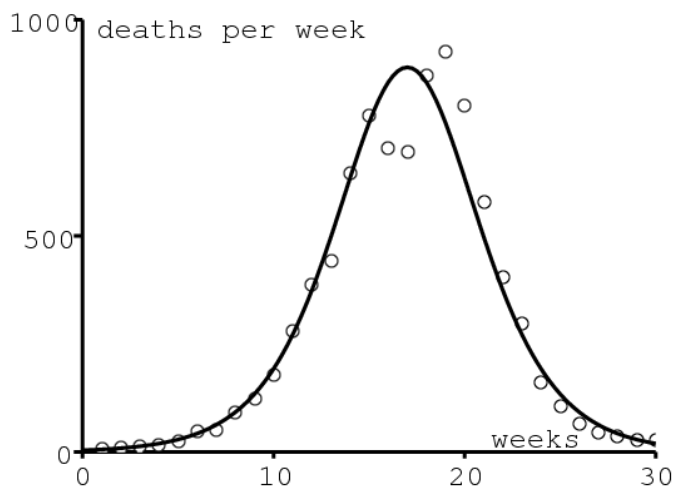


Рисунок 1. Число умерших от чумы в Бомбее за неделю с 17 декабря 1905 г. по 21 июля 1906 г. Advisory Committee, 1907b, p. 753). Уравнение кривой  $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$  как в (Kermack и McKendrick, 1927).

Однако Кермак и МакКендрик не получили кривую колокола на рис. 1 непосредственно из своей исходной модели, системы трех дифференциальных уравнений, поскольку они не имели явного решения. Вместо этого они использовали определенное приближение, для которого они получили явное решение: количество смертей за единицу времени  $dz/dt$  был в форме

$$\frac{dz}{dt} \simeq \frac{A}{\cosh^2(Bt - \phi)}, \quad (1)$$

где три параметра  $A$ ,  $B$  и  $\phi$  сложным образом зависят от параметров модели. Корректировка данных дала  $A = 890$  в неделю,  $B = 0,2$  в неделю и  $\phi = 3,4$ , Кермак и МакКендрик также упомянули несколько предположений, упрощающих их модель; например, их модель явно не учитывает крыс и блох, передающих чуму. Они заметили, что:

« Ни одно из этих предположений строго не выполняется, и, следовательно, численное уравнение может быть только очень грубым приближением. Точного совпадения не следует ожидать, и вычеты в отношении фактических значений различных констант не должны проводиться. »

Несмотря на это предостережение, возможно, стоит изучить это более внимательно. В частности, можно задаться вопросом:

- Какие значения параметров исходной модели соответствуют настройке рисунка 1?
- Что такое воспроизводимость  $R_0$  связано?

Мы получили эти вопросы от Янна Дартуа, профессора математики, который хотел показать своим ученикам моделирование исходной системы дифференциальных уравнений и то, как она соответствует данным, без необходимости объяснения сложных вычислений, которые приводят к приближению. (1). Относительно недавно (Dietz, 2009) также пытались найти параметры модели и рассчитать  $R_0$ , Однако в расчетах были допущены некоторые ошибки, и ничего особенного замечено не было.

В разделе 2 мы вспоминаем исторический контекст и формулы, полученные Кермаком и МакКендриком. В разделе 3 мы представляем расчеты, которые позволяют нам находить значения параметров из корректировки, мы применяем их к случаю чумы в Бомбее и объясняем, что полученные значения совершенно нереалистичны. Поэтому мы должны поставить под сомнение предположение о постоянных значениях параметров. В разделе 4 обсуждается роль сезонности, которая, несомненно, ответственна за снижение эпидемии в 1906 году, и предлагается периодическая модель этой эпидемии чумы. Модель включает блох, крыс и людей, как в (Килинг и Джиллиган, 2000; Килинг и Джиллиган, 2000; Монеке и др., 2009). Отметим, однако, что (Monecke et al., 2009) рассматривает эпидемии только на один год без учета сезонности. Одна из моделей в (Keeling and Gilligan, 2000) была сезонной, но смотрелась в масштабе столетия, так что

« Эффекты сезонных колебаний усредняются. »

В разделе 5 сначала дается определение воспроизводимости типа для периодических моделей. Это применимо к модели в предыдущем разделе. Это расширяет работу Робертса и Хистербека над моделями в постоянной среде (Heesterbeek and Roberts, 2007; Roberts and Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). Раздел 6 связывает воспроизводимость типа нашей периодической модели с воспроизводимостью приведенной модели. В последнем разделе упоминаются некоторые возможные направления будущей работы.

## 2. Бубонная чума в Бомбее и формулы, полученные Кермаком и Маккендриком

Бубонная чума появилась в Бомбее, ныне Мумбаи, в августе 1896 года (Gatacre, 1897). Она стала эндемичной и вновь появилась в последующие годы с сильной сезонностью, как мы увидим в разделе 4. Чума также распространилась по всей Индии, что привело к гибели более десяти миллионов человек в период с 1898 по 1918 год (Pollitzer, 1954, стр. 26). В январе 1905 года государственный секретарь Индии, *Королевское общество* и Институт Листера создал консультативный комитет. Его рабочая комиссия базировалась в Бомбее. Комиссия провела многочисленные лабораторные эксперименты и полевые исследования для изучения всех аспектов заболевания. В результате в период с сентября 1906 года по апрель 1917 года было опубликовано не менее восьмидесяти четырех «Отчетов об исследовании чумы в Индии» с сотнями таблиц, диаграмм и карт. *Journal of Hygiene*, Этот журнал теперь оцифрован и доступен бесплатно по адресу [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/). Большая часть информации в нашей статье взята из этих отчетов.

Сезонная эпидемия чумы 1906 года, которая продолжалась с января по июль 1906 года, была первой эпидемией, которую изучала комиссия, а также той, которая получила наибольшее внимание. Но на самом деле это была «умеренная тяжесть». Комиссия смогла окончательно установить роль крыс и их блох в распространении чумы. Можно отметить, что г-н Кесава Пай, с которым Маккендрик должен был написать статью в 1911 году, и директор Института Пастера в Индии в Казаули, где Маккендрик должен был работать между 1905 и 1920 годами, были членами комиссии.

В работе (Kermack and McKendrick, 1927) Kermack и McKendrick изучили математическую модель с тремя отсеками:  $x(t)$  здоровые люди,  $y(t)$  люди, зараженные чумой и  $z(t)$  мертвые или невосприимчивые люди. Уравнения были

$$\frac{dx}{dt} = -kxy, \quad \frac{dy}{dt} = kxy - \ell y, \quad \frac{dz}{dt} = \ell y, \quad (2)$$

где  $k > 0$  является своего рода контактной скоростью и  $\ell > 0$  смертность или показатель излечения. Авторы смогли показать, что если начальные условия  $x(0) = x_0$ ,  $y(0) = y_0$  и  $z(0) = 0$  тогда

$$\frac{dz}{dt} = \ell \left( x_0 + y_0 - x_0 e^{-kz/\ell} - z \right),$$

уравнение, которое, кажется, не имеет явного решения. Они предполагали, что безразмерное выражение  $kz(t)/\ell$  остается относительно небольшим и использовал приближение  $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$  чтобы получить

$$\frac{dz}{dt} \simeq \ell \left[ y_0 + \left( \frac{kx_0}{\ell} - 1 \right) z - \frac{x_0 k^2}{2\ell^2} z^2 \right].$$

Это уравнение Риккати имеет явное решение  $z(t)$  который дает количество смертей за единицу времени, равное (1), где

$$A = \frac{\ell^3 Q^2}{2x_0 k^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{\frac{kx_0}{\ell} - 1}{Q}, \quad Q = \sqrt{\left( \frac{kx_0}{\ell} - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{k^2}{\ell^2}}.$$

Отметьте с (1), что  $A$  это максимум  $dz/dt$  (около 900 в неделю на рисунке 1) и что  $t^* = \phi/B$  это момент, когда достигается максимум (19 недель после начала на рисунке 1). Таким образом, в процессе настройки, на самом деле, есть только один неизвестный параметр, скажем,  $B$ , и Кермак и МакКендрик, вероятно, пытались использовать несколько значений. После первой оценки  $B$  они, вероятно, поняли, что их соответствие всей кривой можно улучшить, слегка изменив параметры:  $A = 890$  в неделю и  $t^* = \phi/B = 17$  недель.

Наконец, они выбрали  $B = 0,2$  в неделю и, следовательно,  $\phi = 3,4$ . Однако модель имеет четыре параметра:  $x_0$ ,  $y_0$ ,  $k$  и  $\ell$ . Как вывести четыре неизвестных параметра только из трех уравнений?

### 3. Значения параметров

с  $R = kx_0/\ell$  у нас есть

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2R^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2Ry_0/x_0}.$$

поэтому  $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$  и

$$x_0 = \frac{2Ry_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2Ry_0}{(R-1)^2 \left( \frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2Ry_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

Но уравнения для  $A$  и  $B$  также указывают, что  $\ell = 2B/Q$  и

$$x_0 = \frac{2R^2 A}{\ell Q^2} = \frac{R^2 A}{BQ} = \frac{R^2 A \tanh(\phi)}{B(R-1)} = \frac{R^2 A \sinh(\phi)}{B(R-1) \cosh(\phi)}. \quad (4)$$

С помощью уравнений (3) и (4) получаем

$$R(R-1) = \frac{2By_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{By_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

Единственный положительный корень этого квадратного уравнения в  $R$  является

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4By_0 \sinh(2\phi)/A}}{2}. \quad (6)$$

У нас есть четыре неизвестных, но три уравнения. Несколько вариантов параметров  $(x_0, y_0, k, \ell)$  соответствуют одному и тому же триплету  $(A, B, \phi)$ . Мы могли бы решить исправить один из параметров: средний инфекционный период  $1/\ell$  чума, начальный размер  $x_0$  здорового населения в Бомбее в 1905 году или первоначальное число людей, инфицированных  $y_0$ . Не представляется возможным исправить  $k$  a priori.

Сначала вы можете подумать, что выбор инфекционного периода относительно прост. Согласно (Advisory Committee, 1907b, p. 765), средняя продолжительность заболевания в смертельных случаях составляет примерно 5,5 дней. Однако в среднем инкубационный период составляет около 3 дней (Advisory Committee, 1907b, p. 765). Наконец, мы не должны забывать, что модель (2) является упрощением процесса заражения. Зараженные крысы заражают своих блох, которые заражают других крыс и иногда людей. Эпидемия чумы у людей полностью определяется эпизоотией у крыс с опозданием всего на несколько дней (Advisory Committee, 1907b, рисунок III).

Представьте себе, что система (2) является моделью чумы у крыс. В лабораторных экспериментах крысы Бомбея, которым эффективно передавалась чума, умирали в среднем через 9 дней после первого контакта с зараженными блохами (Advisory Committee 1906a, стр. 445). Но, опять же, не следует забывать, что эта продолжительность может иметь мало общего с «очевидным инфекционным периодом», поскольку блохи покидают крыс только тогда, когда они уже мертвы. Согласно (Advisory Committee 1908, стр. 285), эксперименты показали, что блохи могут оставаться заразными в течение двух недель в течение сезона чумы, но только в течение одной недели вне этого сезона. Поэтому существуют значительные сезонные колебания, к которым мы вернемся в разделе 4. Следовательно, в рамках автономной модели, такой простой, как (2), выбор  $1/\ell$  не легко

Теперь рассмотрим начальный размер  $x_0$  в декабре 1905 г. в Бомбее было здоровое население. В то время население Бомбея было почти полностью сосредоточено на "острове Бомбей" и его 22 квадратных километрах. Перепись февраля 1906 года дала население около миллиона жителей (Advisory Committee, 1907b, p. 726). Мы выбираем  $x_0 = 10^6$ , Уравнение (4) показывает, что  $R$  является решением квадратного уравнения

$$(A \tanh \phi) R^2 - (Bx_0)R + Bx_0 = 0.$$

Численно мы получаем  $R \simeq 202$  и  $R \simeq 1,005$ , Но (5) показывает, что  $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$ , Что дает  $y_0 \simeq 446\,000$  и  $y_0 \simeq 0,06$ , оба решения абсурдны: первое, потому что от эпидемии 1906 года погибло около 10 000 человек, второе, потому что  $y_0$  это количество людей. Таким образом, невозможно принять все население как группу риска.

Осталось проверить, получим ли мы реалистичные значения для параметров с выбором  $y_0$ . Скажем для примера  $y_0 = 1$  в начале эпидемической кривой. Фактически (Kermack and McKendrick, 1927) (см. Рисунок 1) не указывает, какое событие соответствует моменту  $t = 0$ . Однажды выбранный  $y_0$ , уравнение (6) дает  $R$ . Мы можем рассчитать  $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$  и  $\ell = 2B/Q$ , в конце концов  $x_0$  дается (3) и  $k = R\ell/x_0$ , с  $y_0 = 1$  мы получаем  $\ell \simeq 4,32$  в неделю,  $x_0 \simeq 57\,368$  и  $k \simeq 0,0000823$  в неделю. Обратите внимание, что средний инфекционный период будет  $1/\ell \simeq 0,23$  либо неделя 1,6 дней. Население в опасности будет  $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$ , Воспроизводимость будет  $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$  и численно почти равен  $R$ , это  $R_0$  кажется довольно небольшим по сравнению с типичными значениями для других инфекционных заболеваний (Anderson and May, 1991; Keeling and Rohani, 2008, p. 21), особенно с учетом того, что эпидемия чумы не вызвана медленным увеличением плотности населения до порога  $R_0 = 1$  но почти наверняка по прибытии на лодке зараженных крыс. Третья пандемия чумы началась в 1894 году в Гонконге. Тем не менее, как «очевидный инфекционный период»  $1/\ell$  (чья интерпретация трудна, как мы видели выше) также очень коротка, время удвоения  $\log(2)/(kx_0 - \ell)$  на начало эпидемии принимает разумное значение, около 13 дней. Большая проблема возникает, когда мы рассматриваем население в опасности  $N \simeq 57\,000$ , Видел отчеты о географическом распределении случаев чумы у людей (Advisory Committee, 1907b, карта I, с.

727 и р. 787-794), как представляется, эпидемия затронула все густонаселенные районы острова Бомбей. Нет очевидной причины, по которой риску подвергаются только 57 000 человек, когда общая численность населения составляет около миллиона человек.

Можно задаться вопросом, немного ли отличается выбор  $y_0$  (предполагается, что это целое число) может привести к более разумным значениям параметров. Это показано в таблице 1, где мы включаем  $R_0$  а не  $k$ . Соответствующие эпидемические кривые (не показаны) все остаются близкими к кривым на фиг. 1, но аппроксимация ухудшается по мере того, как  $y_0$  увеличивается.

Таблица 1.  
Чувствительность параметров к выбору  $y_0$ .

$y_0$	$x_0$	$1/\ell$ (дни)	$R_0$
1	57 368	1,6	1,09
2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

Таблица 1, кажется, предполагает, что наш процесс оценки не очень надежен. Но давайте вспомним, что  $R_0$  предполагается, что он чуть выше 1, где модель очень чувствительна к небольшим изменениям значений параметров. Во всех случаях разные значения  $x_0$  и  $N = x_0 + y_0$  в таблице 1 все слишком малы, чтобы быть реалистичными.

До сих пор неявно предполагалось, что все инфекции приводят к смерти. Но (Advisory Committee, 1907b, p. 762) упоминает 11010 смертей среди 12245 инфекций, что составляет 90% смертности. потому что  $z(t)$  включает в себя как мертвых, так и исцеленных, кривая для  $dz/dt$  (рисунок 1) должен быть масштабирован с новым максимумом  $A$  равно  $890/90\% \simeq 989$  параметры  $B$  и  $\phi$  оставаясь идентичными. с  $y_0 = 1$  новые параметры  $x_0 \simeq 69\ 183$ ,  $1/\ell \simeq 1,5$  дни и  $R_0 \simeq 1,08$ , Существует небольшая разница со случаем, когда смертность составляет 100%. население, которое, по оценкам, находится в опасности, остается слишком маленьким

Таким образом, кажется, что корректировка эпидемической кривой в предположении постоянных параметров приводит к нереалистичным значениям параметров. Недостаточно, как пишут Кермак и МакКендрик (1927, с. 715), что

*« Расчетная кривая, которая подразумевает, что показатели не менялись в течение периода эпидемии, примерно соответствует наблюдаемым цифрам. »*

## 4. Сезонность

Решение проблемы в предыдущем разделе на самом деле очень просто. Модель (2) должна быть оставлена. Кривая на рисунке 1 может быть получена с более реалистичными значениями параметров, включая сезонность. Наша цель сейчас состоит в том, чтобы разработать реалистичную сезонную модель эпидемии чумы и оценить соответствующую воспроизводимость. Мы включим двух основных хозяев, крыс и блох, для которых воспроизводимость типа  $T$  является лучшим показателем усилий, необходимых для борьбы с эпидемией. Поэтому мы также обсудим расчет  $T$  для сезонных моделей, которые могут представлять более широкий интерес.

Чума появилась в Бомбее в августе 1896 года, но первая настоящая эпидемия началась весной 1897 года. Она стала эндемичной. Смертность от чумы регистрировалась почти каждый месяц, по крайней мере, до 1911 года, с пиками в марте или апреле каждого года (рис. 2). Высокая смертность неизменно наблюдалась в период с декабря по июнь, низкая смертность в период с июля по ноябрь. Чума оставалась частой в Бомбее до 1923 года (Pollitzer, 1954, p. 28). Эта регулярная сезонность очень отличается от эпидемий чумы в XIV-XVIII веках в Европе, которые происходили нерегулярно и были предметом более ранних моделей (Keeling and Gilligan, 2000; Keeling and Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).

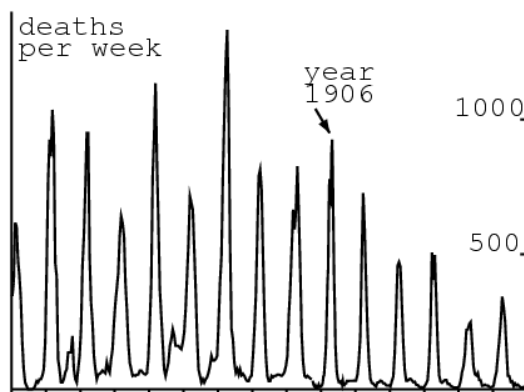


Рисунок 2. Недельное число смертей от чумы в Бомбее в период с января 1897 года по декабрь 1911 года. Данные взяты из (Advisory Committee, 1907b, p. 753), (Advisory Committee 1908, рисунок I), и (Advisory Committee 1912, с. 222–226).

(Advisory Committee 1908; Сент-Джон Брукс, 1917) изучал происхождение этой сезонности. Сравнение с метеорологической статистикой показало, что эпидемия не может быть устойчивой, когда средняя температура превышает  $80^\circ \text{F}$  или  $26,7^\circ \text{C}$ . Аналогичный вывод был сделан для других частей Индии, где влажность играет второстепенную роль (Сент-Джон Брукс, 1917).

Чумные палочки чувствительны к температуре. Лабораторные эксперименты показали, что доля блох в желудке, от которых происходит обильное размножение чумных палочек, может быть в несколько раз больше в прохладную погоду, чем в теплую погоду (Advisory Committee 1908, стр. 283-285). Соответственно, блохи могут оставаться заразными гораздо дольше в прохладную погоду, чем в жаркую погоду. Аналогичные результаты были получены с использованием холодной комнаты или отапливаемой комнаты.

Другим фактором было сезонное присутствие крысиных блох. В период с января по март с использованием морских свинок в качестве аппликаций может быть получено больше, чем в другие месяцы года (Advisory Committee 1908, стр. 296). Среднее число блох, обнаруженных у крыс, пойманных в период с февраля по май, также было самым высоким (Advisory Committee 1908, стр. 297). Однако изменения в количестве блох могли быть вызваны тем, что блохи покидали мертвых чумных крыс, чтобы найти нового хозяина.

Сезонность фертильности крыс, оцененная по доле молодых крыс и беременных крыс среди отловленных крыс, казалась менее важной (Advisory Committee, 1907b, p. 748). Однако популяции крыс, безусловно, колебались из-за смертности от чумы.

Со всеми этими элементами ясно, что снижение эпидемии в 1906 году в июне не должно объясняться снижением числа здоровых людей ниже определенного порога, как это было предложено моделью Кермака и Маккендрика, а просто сезонный фактор, влияющий на бациллы и блох. В качестве альтернативной модели мы могли бы попытаться сохранить те же уравнения (2), но с периодическими коэффициентами. Но на данный момент, немного более сложная и более реалистичная модель кажется подходящей. Мы будем использовать стандартную запись  $(S, I, R)$  вместо  $(x, y, z)$ ,  $S(t)$  количество здоровых крыс,  $I(t)$  количество зараженных крыс и  $R(t)$  количество крыс, иммунизированных.  $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  общее количество живых крыс. Более конкретно, будет рассматриваться только черная крыса, хотя в отчетах четко указывается, что эпидемии чумы среди этих крыс всегда предшествовала, с разницей всего в несколько недель, аналогичная эпизоотия среди бурых крыс.  $F(t)$  число свободно живущих зараженных блох, то есть еще не прикрепленных к крысе или человеку.  $H(t)$  количество людей, зараженных  $D(t)$  частота случаев смерти от чумы у людей. Здоровые люди и здоровые блохи не принимаются во внимание, потому что они, вероятно, были в избытке: следует помнить, что ежегодно было около 10 000 смертей от чумы у людей в популяции, составляющей один миллион. Поскольку бубонная чума является главным эпизоотическим заболеванием у крыс, а люди являются лишь редким хозяином крысиных блох, то учитывается количество восприимчивых и иммунных крыс. Мы суммируем процесс заражения следующим образом:

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F + \varepsilon m' I, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F - m' I, \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - mR,$$

$$\frac{dF}{dt} = f\pi'(1 - \varepsilon - \varepsilon')m' I - cF, \quad (9)$$

$$\frac{dH}{dt} = c\omega\pi(\theta(t))F - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (10)$$

В таблице 2 приведены значения параметров и их числовые значения.

Таблица 2. Значения параметров.

$b(P)$	фертильность крыс $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/$ месяц	(Лесли, 1945)
		$K = 50\ 000$	регулировка
$1/m$	продолжительность жизни крыс	$m = 0,03/$ месяц	(Лесли, 1945)
$1/c$	время для бесплатных блох, чтобы найти хозяина	$c = 30/$ месяц	(Advisory Committee 1907a, стр. 475)
$\omega$	доля свободных блох, которые находят человека-хозяина	$\omega = 2\%$	регулировка
$\pi(\theta)$	вероятность передачи блох крысам или людям ( $\theta$ в $^{\circ}F$ )	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	(Advisory Committee 1908, стр. 283)
		$\pi_0 = 90\%$	регулировка
$\theta(t)$	температура ( $^{\circ}F$ )	рисунок 3	(Advisory Committee 1908, рисунок 1)
$1/m'$	продолжительность чумы у крыс	$m' = 3/$ месяц	(Advisory Committee 1906a, стр. 445)
$\varepsilon$	доля крыс, выздоравливающих без иммунитета	$\varepsilon = 10\%$	(Advisory Committee 1908, стр. 284)
$\varepsilon'$	пропорция иммунных крыс	$\varepsilon' = 10\%$	(Advisory Committee 1908, стр. 284)
$f$	среднее количество блох на крысу	$f = 4$	(Advisory Committee, 1907b, p. 752)
$\pi'$	вероятность передачи от крысы к блохе	$\pi' = \pi_0$	гипотеза
$1/a$	продолжительность чумы у людей	$a = 4/$ месяц	(Advisory Committee 1906b, стр. 526)
$\sigma$	смертность	$\sigma = 90\%$	(Advisory Committee, 1907b, p. 762)

Вот некоторые комментарии к модели и параметрам:

- Читатель может заметить сходство между этой моделью и моделями внутри хозяина в отношении ВИЧ-инфекции: зараженные крысы высвобождают блох, когда они умирают, как зараженные клетки CD4, высвобождая вирионы ВИЧ, когда они взрываются (Новак и Май 2000).
- Модель подходит для бубонной чумы, безусловно, наиболее распространенной в Индии (Pollitzer, 1954, p. 28), но, конечно, не для легочной чумы, которая была основной формой эпидемии в Харбине (Dietz, 2009), Легочная чума может передаваться непосредственно между людьми.
- Лабораторные эксперименты показали, что прямая передача бубонной чумы не может происходить в отсутствие блох (Advisory Committee 1906a, стр. 466).
- Данные из классической статьи PH Leslie (1945) касаются коричневой крысы (обратите внимание, что  $\log(2)/m \simeq 23$  это период полураспада). Однако экспериментальные фермы черных крыс, популяция которых растет как  $e^{(r-m)t}$ , дал похожие результаты (Advisory Committee 1911, с. 199). Параметр  $K$  в выражении  $b(P)$ , который связан с размером популяции крыс, является свободным параметром, который был использован для корректировки кривой чумы у людей.
- Мы взяли среднее время, необходимое для чипа, чтобы найти хозяина  $1/c \simeq 1$  день, из-за следующего наблюдения: « в здании в Бомбее, в котором была серьезная смертность крыс, которая оказалась из-за чумы, мы в больших количествах принимали крысиных блох на ногах мужчин, которые вошли в некоторые из комнат в этом здании даже на короткое время (Advisory Committee 1907a, стр. 475). принимать  $1/c \simeq 0,5$  день почти не имеет значения (см. также раздел 6 ниже).
- Пропорция  $\omega$  свободных блох, которые находят человека-хозяина, зависит от санитарных условий в Бомбее (Advisory Committee 1907b). Он использовался в качестве параметра для корректировки, отмечая, что число смертей от чумы почти пропорционально  $\omega$ .
- Вероятность передачи  $\pi(\theta)$  моделирует температурную зависимость развития бактерий в желудке блох. Мы выбрали гладкую функцию с относительно отмеченным порогом при  $80^\circ \text{F}$ , чтобы, как указано (Advisory Committee 1908, стр. 283), блохи примерно в два раза чаще передают чуму в жаркую погоду, чем в прохладную погоду. Максимальная вероятность передачи  $\pi_0$  это свободный параметр, который был использован для корректировки кривой чумы у людей. (Gatacre, 1897, стр. 11) упоминает вероятность передачи при укусе менее 15%; обратите внимание, однако, что  $\pi(\theta)$  вероятность глобальной передачи, которая подразумевает множественные укусы блох на крысу-хозяине.
- На рисунке 3 показана средняя температура, зарегистрированная в Бомбее с января 1897 года по декабрь 1906 года с временным шагом в две недели. Это близко к периодической функции. Для нашей модели мы делаем упрощающее предположение, что  $\theta(t)$  реальная периодическая функция с периодом  $\tau = 1$  год и со значениями, полученными путем усреднения данных за десять лет на рисунке 3. Обратите внимание, что нет очевидной корреляции между отклонением месячной температуры от ее среднего значения и изменениями размера пиков сезонные эпидемии на рисунке 2.
- Пропорции  $\epsilon'$  и  $\epsilon$  Нелегко оценить зараженных крыс, которые пережили чуму с иммунитетом или без него, поскольку многие из крыс, использованных в лабораторных экспериментах, уже были иммунизированы. Но аналогичные эксперименты, проведенные на неиммунизированных морских свинках с благоприятными температурными условиями, позволяют предположить, что 10-20% могут выжить (Advisory Committee 1908, стр. 283–284). Для упрощения мы предположили, что  $\epsilon = \epsilon' = 10\%$ . Таким образом, зараженная крыса, пережившая чуму, с вероятностью 50% будет иммунизирована.
- Количество блох, обнаруженных у черных крыс, зависит от сезона (Advisory Committee, 1907b, p. 752; см. также (Otten, 1932) для данных Java). Мы только держали в среднем  $f \simeq 4$  блох на крысу.
- Крыса, являющаяся теплокровным животным, предполагала, что вероятность передачи чумы крысы блохе не зависит от температуры наружного воздуха и равна максимуму вероятности передачи блох крысе:  $\pi' = \pi_0$ ,

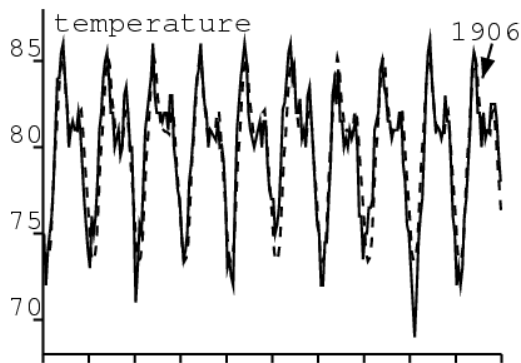


Рисунок 3. Средняя температура в  $^\circ \text{F}$  в Бомбее с января 1897 года по декабрь 1906 года (Advisory Committee, 1908, рисунок I) и его периодическое среднее значение в пунктирных линиях.

В итоге мы сохранили три основных свободных параметра ( $K$ ,  $\omega$  и  $\pi_0$ ) отрегулировать количество смертей от чумы. Эти параметры были скорректированы методом проб и ошибок, чтобы получить максимальное число смертей менее 1000 в неделю, иметь пик эпидемии в марте или апреле и иметь сезонную эпидемию, которая длится около 5 месяцев. Мы наконец выбрали:  $K = 50\,000$ ,  $\omega = 2\%$  и  $\pi_0 = 90\%$ . Таким образом, популяция черных крыс в отсутствие чумы  $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\,000$ , менее чем одна черная крыса на душу населения. С нашим выбором значений параметров и с зараженной крысой, введенной в начале августа 1896 года, модель (7) - (10) сходится к периодическому решению, которое мы сравниваем с данными за 1904-1907 годы на рисунке 4,

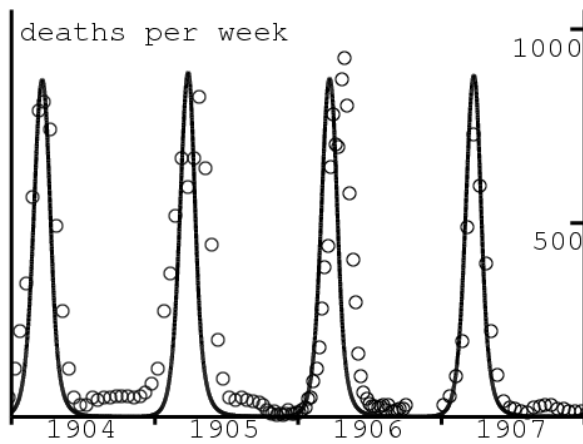


Рисунок 4. Недельное число смертей от чумы с января 1904 г. по декабрь 1907 г. и компонента  $D(t)$  периодического решения сезонной модели.

Выходные данные модели не могут быть адаптированы ко всему временному ряду на рисунке 2 по следующим причинам. Первый эпидемический пик, вызванный моделью после введения зараженного случая, в несколько раз превышает пики следующих лет, поскольку все крысы вначале были здоровы. Это не то, что мы наблюдаем на рисунке 2. Мы можем найти возможные объяснения в отчете о чуме в Бомбее (Gatacre, 1897), опубликованном в 1897 году, то есть через год после начала эпидемии и за несколько лет до создания консультативного комитета и рабочего комитета. В докладе подробно объясняются трудности, связанные с получением надежных оценок смертности от чумы в первый год эпидемии: некоторые месяцы, было подсчитано, что смертность от чумы (рис. 2) составляла менее трети от избыточной смертности, рассчитанной путем вычитания средней смертности за предыдущие годы из общей смертности, наблюдавшейся во время эпидемии (Gatacre, 1897, p. 2). Напротив, доклад, опубликованный десять лет спустя в 1907 году, очень уверен в статистике чумы, потому что выявление случаев чумы стало обычным делом (Advisory Committee, 1907b, p. 728-734). Таким образом, размер первых эпидемических пиков на рисунке 2 сомнителен. Другим важным фактором является сокращение населения с 850 000 до 437 000 человек в период с декабря 1896 года по февраль 1897 года; люди бежали из Бомбея, чтобы избежать чумы (Gatacre, 1897, с. 251). Эта миграция тогда считалась «*вероятно, уникальной в мировой истории*». Конечно уменьшился размер первого эпидемического пика. Население вернулось к своему нормальному уровню через несколько месяцев после первого пика (Gatacre, 1897, план 3). Наконец, меньшие пики эпидемии после 1907 года (Рисунок 2) могут быть связаны с эффективными вмешательствами, предложенными комиссией после тщательного понимания эпидемиологии чумы. Все это имеет тенденцию оправдывать, почему Рисунок 4 фокусируется только на периоде 1904-1907 гг.

На рисунке 5 показаны периодические колебания популяции крыс. Обратите внимание, что по сравнению с ситуацией без болезней чума разделила общую популяцию крыс примерно на 5. Чувствительная популяция крыс также очень мала в период чумы с февраля по апрель, но начинает увеличиваться в конце апреля, когда более высокие температуры уменьшают передачу. Это увеличение продолжается до следующего января. Количество здоровых крыс и температурные условия являются благоприятными для новой эпидемии. Минимальное количество крыс, зараженных в течение сезона, составляет 26, что слишком мало для того, чтобы увидеть его на рисунке 5, но, вероятно, достаточно, чтобы избежать вымирания, если принять во внимание стохастичность. Доля иммунизированных крыс  $R/P$  колеблется между 25% в феврале в начале эпизоотии и 65% в мае в конце эпизоотии. Эти изменения в иммунитете были также замечены в лабораторных экспериментах (Advisory Committee 1908, стр. 292). Наконец, мы можем отметить, что, в отличие от модели (Monecke et al., 2009), где блохи должны были искать людей только после резкого сокращения популяции крыс (см., в частности, (Monecke et al., 2009 г., рис. 3), эпидемия на рис. 4 и эпизоотия на рис. 5 широко перекрываются, причем первые лишь на несколько недель отстают от последних, что подтверждается данными о количестве зараженных черных крыс (живые или мертвые), обследованные в Бомбее в 1905-1906 годах (Advisory Committee, 1907b, рисунок III).

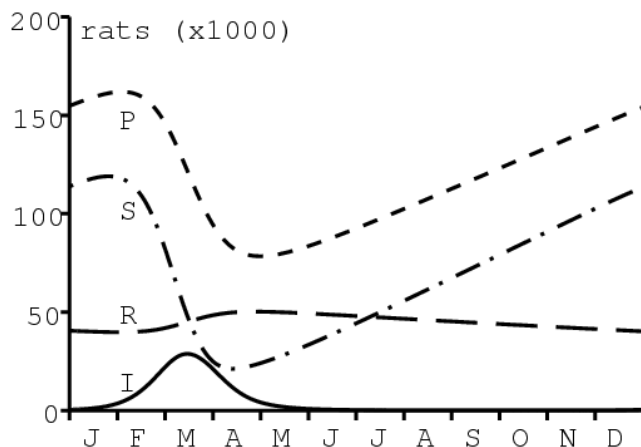


Рисунок 5. Популяция крысы: здоровая ( $S$ ), зараженный ( $I$ ), иммунный ( $R$ ) и всего ( $P$ ).

Конечно, как и в классической модели SIR с периодической демографией, модель (7) - (10) также имеет субгармонические решения и, возможно, также хаотические решения для различных значений параметров. Не было предпринято никаких попыток нарисовать бифуркационную диаграмму. Эта потенциальная сложность может частично объяснить, почему сезонные пики эпидемии на рисунке 2 не все одинакового размера. Идея здесь состояла в том, чтобы показать, что сезонная модель может соответствовать данным с реалистичными значениями параметров, в отличие от (Kermack and McKendrick, 1927).

## 5. Воспроизводимость типа с сезонностью

Обратимся теперь ко второму вопросу, поставленному во введении: какова воспроизводимость, связанная с чумой в Бомбее? Мы будем использовать периодическую модель предыдущего раздела, которая включает в себя крыс и блох. Поскольку Робертс и Хестербек отмечали наличие инфекционных заболеваний у более чем одного животного-хозяина (Heesterbeek and Roberts, 2007; Roberts and Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), лучше рассчитать то, что они называют воспроизводимостью для каждого другой тип хоста. Напомним сначала некоторые общие соображения относительно воспроизводимости типа в постоянной среде, прежде чем распространить понятие на периодические модели.

### 5.1 Постоянная среда

Рассмотрим линеаризованную автономную модель с  $n$  зараженными состояниями  $dJ/dt = (A - B)J(t)$  где

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$ ,
- $A$  - матрица передачи, все элементы которой  $\geq 0$ ,
- $B$  представляет собой переходную матрицу, которая является обратимой M-матрицей (Berman and Plemmons, 1994; van den Driessche and Watmough, 2002).

Обратите внимание, что (Diekmann et al., 2010) вызывает  $-B$  матрицу перехода. Мы будем называть это моделью  $(A, B)$ . Напомним, что для матрицы  $B$  с недиагональными элементами, которые равны  $\leq 0$ , следующие четыре условия эквивалентны:

- $B$  (или его транспонированная матрица  $B^T$ ) является обратимой M-матрицей;
- все собственные значения  $B$  имеют действительную часть  $> 0$
- есть  $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$  такие как  $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$  для всего  $j$
- $B$  является обратимым и  $B^{-1}$  является положительной матрицей (Berman and Plemmons, 1994, pp. 134-137).

Воспроизводимость  $R_0 = \rho(K)$  спектральный радиус положительной матрицы  $K = AB^{-1}$ , См. (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 105) или (van den Driessche and Watmough, 2002).

Предположим теперь, что управление выполняется на непустом подмножестве  $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$  всех зараженных состояний. Как и в (Roberts and Heesterbeek, 2003), мы определяем

- $P$ : матрица проекции на этом подмножестве, с  $P_{i,j} = 0$  если  $i \neq j$ ,  $P_{i,j} = 0$  если  $i = j \notin \mathcal{E}$  и  $P_{i,i} = 1$  если  $i \in \mathcal{E}$
- $\mathcal{I}$ : единичная матрица размера  $n$
- $\hat{A} = PA$  и  $A^* = (\mathcal{I} - P)A$ ,

Другими словами, строки матрицы  $\hat{A}$  чей номер в  $\mathcal{E}$  такие же, как у матрицы  $A$ , а остальные строки равны нулю. то  $A = \hat{A} + A^*$ , потому что  $A^*$  является положительной матрицей, обратите внимание, что  $\hat{B} = B - A^*$  имеет недиагональные элементы  $\leq 0$ . Для определения воспроизводимости типа  $T$ , связанной с  $\mathcal{E}$  предположим, что  $\hat{B}$  также является обратимой M-матрицей. потому что  $B - (\mathcal{I} - P)A = (I - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$  это предположение эквивалентно  $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$  как в (Roberts and Heesterbeek, 2003). потому что  $A - B = \hat{A} - \hat{B}$  это как иметь линеаризованную модель  $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$  с матрицей передачи  $\hat{A}$  и матрица перехода  $\hat{B}$ . Смотрите также обсуждение в (van den Driessche and Watmough, 2002). Мы приходим к определению:

для модели  $(A, B)$  воспроизводимость типа, связанного с  $\mathcal{E}$  воспроизводимость модели  $(\hat{A}, \hat{B})$ ,

Давайте проверим, что это определение совпадает с определением, предложенным Roberts and Heesterbeek (Roberts and Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek and Roberts, 2007):

$$\begin{aligned} T &= \rho(\hat{A}\hat{B}^{-1}) = \rho(\hat{A}(B - A^*)^{-1}) = \rho(\hat{A}B^{-1}(\mathcal{I} - A^*B^{-1})^{-1}) \\ &= \rho(PAB^{-1}(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}). \end{aligned} \quad (11)$$

Это действительно та же формула, что и (Roberts and Heesterbeek, 2003, уравнение (A3)), которая была получена несколько иным способом. Давайте настаиваем на том, что расчет (11) кажется новым.

Для моделей с дискретным временем вида  $J(t+1) = (A+B)J(t)$  с положительными матрицами  $A$  и  $B$  с  $\rho(B) < 1$  (см. например (Васаёг, 2009)), мы имеем  $R_0 = \rho(K)$  с  $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$ . Подобный расчет еще раз показывает, что

$$T = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}).$$

### 5.2 Периодическая среда

Теперь рассмотрим линеаризованную систему  $\tau$ -périodique  $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ , которая называется моделью  $(A(t), B(t))$  где

- $A(t)$  является положительной матрицей непрерывной передачи
- $B(t)$  является матрицей непрерывного перехода с недиагональными элементами, которые  $\leq 0$ ,



Далее предполагается, что доминирующим множителем Флоке  $\rho(X(\tau))$  системы  $dX/dt = -B(t)X(t)$  с  $X(0) = \mathcal{I}$  строго меньше 1.

Обратите внимание, что если  $B(t)$  постоянна и равна  $B$ , то  $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$  тогда и только тогда, когда все собственные значения  $B$  имеют вещественную часть  $> 0$ , другими словами, если  $B$  обратимая М-матрица.

Давайте вернемся к периодическому случаю. Рассмотрим, как указано выше, подмножество  $\mathcal{E}$  из  $\{1, \dots, n\}$  и матрица проекции  $P$ , которая соответствует ей. Мы определяем

- $\hat{A}(t) = PA(t)$
- $A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t)$
- $\hat{B}(t) = B(t) - A^*(t)$ ,

то  $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$  и  $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$ , Еще раз обратите внимание, что матрица  $\hat{B}(t)$  имеет недиагональные элементы, которые  $\leq 0$ , Предположим, что доминирующим множителем Флоке  $\rho(\hat{X}(\tau))$  системы  $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$  с  $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$  строго меньше, чем 1. Вот определение:

*воспроизводимость типа, связанного с  $\mathcal{E}$  в модели  $(A(t), B(t))$  воспроизводимость модели  $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$ ,*

Напомним, что определение воспроизводимости для периодических моделей было предложено в (Vasaer and Guernaoui, 2006) и что для частного случая моделей, являющихся системами дифференциальных уравнений, теория Флоке может быть использована для расчета  $R_0$  (Vasaer and Guernaoui, 2006; Vasaer, 2007; Wang and Zhao, 2008). Действительно, если  $R_0 > 0$  (случай  $R_0 = 0$  не происходит ни для какого реального заболевания),  $R_0$  характеризуется как уникальное положительное число, такое как периодическая линейная система  $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$  имеет доминирующий множитель Флоке, равный 1. В целом,  $R_0$  является спектральным радиусом интегрального оператора в пространстве периодических функций (Vasaer and Guernaoui, 2006) и интерпретируется как асимптотическая скорость роста по поколениям (Vasaer and Ait Dads, 2011). Таким образом, воспроизводимость типа  $T$  является единственным положительным числом таким, что

$$\frac{dJ}{dt} = \left( \frac{\hat{A}(t)}{T} - \hat{B}(t) \right) J(t) = \left( \frac{PA(t)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t) - B(t) \right) J(t) \quad (12)$$

имеет доминирующий множитель Флоке, равный 1. Это число  $T$  имеет те же пороговые свойства, что и  $R_0$ : используя, например (Ван и Чжао, 2008, теорема 2.2), мы имеем  $T > 1$  если и только если система  $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$  имеет мальтузианский темп роста  $> 0$ . Но это равно мальтузианскому параметру системы  $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ , Таким образом, состояние без болезней нестабильно тогда и только тогда, когда  $T > 1$ .

На самом деле, как отмечалось (Thieme, 2009), формула вида  $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$  остается верным в частном случае периодических дифференциальных уравнений, с  $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$  и  $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$  для любой функции  $\tau$ -périodique  $u(t)$ , Элементы вне диагонали  $\leq 0$  из  $B(t)$  и состояние  $\rho(X(\tau)) < 1$  убедитесь, что  $\mathcal{B}$  является обратимым, а его обратный является положительным оператором (например,  $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$  если  $B(t)$  является скалярной функцией). Таким образом, формула для  $T$ , аналогичная (11), остается верной, за исключением того, что она не имеет практического применения.

Для моделей  $\tau$ -периодическое в дискретном времени  $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$  с положительными матрицами  $A(t)$  и  $B(t)$  и  $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$  как и в (Vasaer, 2009), воспроизводимость типа все еще дается воспроизводимостью эквивалентной модели  $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$  где  $\hat{A}(t) = PA(t)$ ,  $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$  и при условии, что  $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$ ,

Наконец, для периодических моделей, структурированных по времени  $x$  прошло с момента инфекции, которые имеют форму

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} &= -B(t, x) J(t, x), \\ J(t, 0) &= \int_0^\infty A(t, x) J(t, x) dx, \end{aligned} \quad (13)$$

Воспроизводимость типа может быть определена как положительное действительное число  $T$ , такое что система (13) с условием на ребре

$$J(t, 0) = \int_0^\infty \left( \frac{PA(t, x)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t, x) \right) J(t, x) dx$$

имеет нулевой мальтузианский параметр (Thieme, 1984) или, что то же самое, воспроизводимость (Vasaer and Guernaoui, 2006; Vasaer and Ait Dads, 2011), равную 1, при условии, что система (13) с условием на краю

$$J(t, 0) = \int_0^\infty (\mathcal{I} - P) A(t, x) J(t, x) dx,$$

имеет отрицательный мальтузианский параметр (или воспроизводимость  $< 1$ ). если  $A(t, x)$  и  $B(t, x)$  не зависят от  $x$ , мы легко видим, что это определение совпадает с (12).

### 5.3 Применение

В качестве примера рассмотрим модель в Разделе 4. Число крыс в свободном от заболевания состоянии  $S^* = K(r/m - 1)$ , Мы определяем

- $T_R$ : репродуктивная деятельность, связанная с крысами

- $T_F$  : воспроизводимость, связанная с блохами
- $J(t)$  : вектор столбца  $(I(t), F(t))$ ,

Сосредоточив внимание на линеаризованной системе для зараженных крыс и блох, мы видим, что все периодические линейные системы дифференциальных уравнений, определяемые следующими матрицами, имеют доминирующий множитель Флоке, равный 1:

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/T_R \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' & -c \end{pmatrix}, \quad (15)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/T_F & -c \end{pmatrix}.$$

Со значениями параметров в предыдущем разделе мы получаем  $R_0 \simeq 1,3$  и  $T_R = T_F \simeq 1,8$  (точнее  $T_R = T_F \simeq 1,78$ ).

Следует отметить, что аналогичный расчет был сделан для трансмиссивных болезней в (Васаёг, 2007). То, что называлось воспроизводимостью, на самом деле было воспроизводимостью типа ( $T$  был назван  $R_0$  и  $R_0$  был назван  $r_0$ ). В частном случае периодических систем  $2 \times 2$  такие как (14) - (15), (Васаёг, 2007) уже показали, что  $(R_0)^2 = T_R = T_F$ , как в автономном случае (Roberts and Heesterbeek, 2003).

## 6. Медленно-быстрая динамика и модель SIR

В разделе 4 было отмечено, что кривая для числа смертей от чумы не чувствительна к изменению параметра  $c$ . Объяснение простое: среднее время, необходимое чипу для поиска нового хоста,  $1/c = 1$  день или  $1/30$  месяца - это кратчайшая временная шкала в модели (7) - (10). Следовательно, можно ожидать, что уравнение (9) находится в квазистационарном состоянии:  $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$ , Заменим  $cF$  в уравнениях (7), (8) и (10). Мы получаем следующую приведенную систему, в которой не участвует  $c$ :

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - (1-\omega)\pi(\theta)\frac{S}{P}f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I + \varepsilon m'I, \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1-\omega)\pi(\theta)\frac{S}{P}f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - m'I, \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m'I - mR, \quad (18)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega\pi(\theta)f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - aH, \quad D(t) = \sigma aH(t). \quad (19)$$

Мы можем проверить, что периодическое решение этой системы действительно очень близко к решению системы (7) - (10) с  $c = 30$  в месяц и даже ближе, если  $c = 60$  в месяц (рисунок не показан). Теперь рассмотрим уравнение (17). Поскольку в сокращенной системе существует только один тип обязательного хоста, воспроизводимость  $R_0$  и воспроизводимость типа  $T$  совпадают и равны среднему времени  $(1-\omega)\left[\frac{1}{T}\int_0^T\pi(\theta(t))dt\right]f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$ , (Васаёг and Guernaoui, 2006, уравнение (31)) дало такую формулу, включающую среднее (с правильным определением  $R_0$ ). Численно получаем  $T \approx 1,79$ . Мы не можем биологически отличить это значение от значения  $1,78$ , полученного в разделе 5 с теорией Флоке.

Обратите внимание, что (16) - (18) является своего рода периодической версией модели SIR (2) Кермака и МакКендрика, но с демографией и возможным возвращением после выздоровления в здоровом классе. Число смертей, определяемое (19), следует за вариациями  $I(t)$  с задержкой  $1/a$  недели.

## 7. Заключение

Даже если мы уже ответили в разделе 3 на два вопроса введения, касающихся значений параметров и воспроизводимости, оказалось, что модель, предложенная Кермаком и МакКендриком, действительно была не очень хороша. с биологической точки зрения. Даже если эпидемия 1906 года продолжалась всего несколько месяцев, влияние сезонности нельзя игнорировать. Поэтому мы предложили новую периодическую модель в разделе 4. Поскольку модель включала двух разных хостов, воспроизводимость типа была вычислена, а не  $R_0$  в разделе 5. Таким образом, мы расширили понятие воспроизводимости типа на сезонные модели. Наконец, в разделе 6 мы добавили некоторые замечания, связывающие воспроизводимость типа для модели с двумя хостами и воспроизводимость сокращенной модели с одним хостом.

С нашей точки зрения, проблемы, поставленные моделью Кермака и МакКендрика для эпидемии чумы в Бомбее в 1906 году, болезни, представляющей сегодня ограниченный интерес для общественного здравоохранения, не будут иметь значения, если эта модель использовалась только в учебниках как один из лучших примеров, чтобы показать, как математическая модель может объяснить эпидемический процесс и может адаптироваться к данным. Первой проблемой был размер  $N$  населения в опасности. Многие модели уделяют большое внимание оценке воспроизводимости, которая в простых моделях тесно связана с конечной долей населения, которая в итоге заражается. Но к какому населению применяются эти расчеты? Это население района, где начинается эпидемия, население города, региона или всей страны? Казалось бы, что  $N$  гораздо больше неопределенности, чем на  $R_0$ . И то, и другое необходимо для прогнозирования окончательного размера эпидемии; и, в некотором смысле,  $N$  еще более важно для того, чтобы иметь порядок величины эпидемии.

Вторая проблема заключалась в том, что модель Кермака и МакКендрика не учитывала сезонность, даже если это одна из наиболее очевидных характеристик рисунка 2. Это замечание может также оказаться актуальным для некоторых современных исследований гриппа.

В последние годы сезонность эпидемий чумы вновь привлекла к себе внимание после спора о возможном участии bacillus *Yersinia pestis* в черной чуме XIV века. Сезонность эпидемий чумы в начале 20-го века в Индии и ее интерпретация с точки зрения

температурных порогов, казалось, противоречили европейским данным с 14-го по 18-й век (Cohn, 2002 и 2010; Welford and Bossak, 2009). в будущем, возможно, нам следует попытаться объяснить эти различия в сезонности с помощью математических моделей.

## спасибо

Эта статья была стимулирована вопросами от Янна Дартуа из средней школы имени Альфреда Кастлера в Понтуазе, презентацией Мика Робертса о воспроизводимости шрифта на конференции SMPD3 (Бордо, июнь 2010 г.), дискуссией с Хансом Метцем, и профессор Клаус Дитц, который прислал копию (Dietz, 2009).

## ссылки

- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906a)  
Reports on plague investigations in India, I, Experiments upon the transmission of plague by fleas. *J Hyg* 6: 425–482
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906b)  
Reports on plague investigations in India, IX, On the quantitative estimation of the septicaemia in human plague. *J Hyg* 6: 524–529
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907a)  
Reports on plague investigations in India, XX, A note on man as a host of the Indian rat flea. *J Hyg* 7: 472–476
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907b)  
Reports on plague investigations in India, XXII, Epidemiological observations in Bombay City. *J Hyg* 7: 724–798
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1908)  
Reports on plague investigations in India, XXXI, On the seasonal prevalence of plague in India. *J Hyg* 8: 266–301
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1911)  
Reports on plague investigations in India, XLVII, Observations on the breeding of *Mus Rattus* in captivity. *J Hyg* 11: 193–206
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1912)  
Reports on plague investigations in India, XLIX, Statistics of the occurrence of plague in man and rats in Bombay. *J Hyg* 12: 221–226
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53: 421–436
- Bacaër N (2007)  
Approximation of the basic reproduction number  $R_0$  for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69: 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models: growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71: 1781–1792
- Bacaër N (2011) *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer, London
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 (2011) 741–762
- Banks RB (1994) *Growth and Diffusion Phenomena*. Springer, Berlin
- Berman A, Plemmons RJ (1994) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. SIAM, Philadelphia
- Braun M (1993) *Differential Equations and their Applications*, 4th edn. Springer, New York
- Britton NF (2003) *Essential Mathematical Biology*. Springer, London
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (1981)  
*Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach*. Princeton University Press
- Cohn SKJr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107:703–738
- Cohn SKJr (2010) *The Black Death Transformed*. Bloomsbury Academic, London
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG (2010)  
The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface* 7:873–885
- Dietz K (2009) Epidemics: the fitting of the first dynamic models to data. *J Contemp Math Anal* 44:97–104
- Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia
- Gatacre WF (1897) Report on the Bubonic Plague in Bombay 1896-1897. Plague Committee, Bombay. <http://digital.nls.uk>
- Hastings A (1997) *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, New York
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (2007) The type-reproduction number  $T$  in models for infectious disease control. *Math Biosci* 206:3–10
- Israel G (1996) *La mathématisation du réel*. Seuil, Paris
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* 407:903–906
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 267:2219–2230
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115:700–721
- Kermack WO, McKendrick AG (1991) Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint). *Bull Math Biol* 53:33–55
- Leslie PH (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* 33:183–212
- Mangel M (2006) *The Theoretical Biologist's Toolbox*. Cambridge University Press
- Monecke S, Monecke H, Monecke J (2009)  
Modelling the black death, a historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *Int J Med Microbiol* 299:582–593
- Murray JD (2002) *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd edn. Springer, Berlin
- Nowak MA, May RM (2000) *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press
- Olinick M (1978) *An Introduction to Mathematical Models in the Social and Life Sciences*. Addison-Wesley, Reading MA
- Otten L (1932) The problem of the seasonal prevalence of plague. *J Hyg* 32:396–405
- Pollitzer R (1954) *Plague*. WHO Monograph Series No. 22, Genève.  
[http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/{\ }MONO\ 22\\\_ \(chp1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/{\ }MONO\ 22\_ (chp1).pdf)

- Roberts MG, Heesterbeek JAP (2003) A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B* 270:1359–1364
- Roberts MG (2007) The pluses and minuses of  $R_0$ . *J R Soc Interface* 4:949–961
- Shigesada N, Kawasaki K (1997) *Biological Invasions: Theory and Practice*. Oxford University Press
- St John Brooks R (1917) Reports on plague investigations in India, LXXXIV, The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. *J Hyg* 15:881–899
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integr Equ* 7:253–277
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70:188–211
- van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 180:29–48
- Waltman P (1974) *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*. Springer, Berlin
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20:699–717
- Welford MR, Bossak BH (2009) Validation of inverse seasonal peak mortality in medieval plagues, including the Black Death, in comparison to modern *Yersinia pestis*-variant diseases. *PLoS ONE* 4(12): e8401. doi:10.1371/journal.pone.0008401