

نظام نشر التفاعل الذي يمثل انتشار المقاومة لعقار مضاد للملاريا

238–227 (2005) 2 Math. Biosci. Engin.

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 شارع Henri Varagnat ، 93143 Bondy Cedex ، فرنسا
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

مختبر الملاريا ، Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386 ، داكار ، السنغال
Cheikh.Sokhna@ird.sn

ملخص

نقوم بتطوير نموذج رياضي يمثل انتشار المقاومة لعقار مضاد للملاريا. يمكن أن تنتشر المقاومة فقط إذا كانت تكاثر الطفيليات المقاومة أكبر من تكاثر الطفيليات الحساسة ، والتي تعتمد على جزء المصابين الذين يعالجون بالعقار المضاد للملاريا. بعد دراسة خطية ومحاكاة عددية ، نقوم بتخمين تعبير لسرعة انتشار المقاومة. يعتمد ذلك على نسبة النجيتين ، وعلى معامل انتشار البعوض ، وعلى وفيات البعوض المصاب بالطفيليات المقاومة وعلى معدل علاج الأشخاص غير المحصنين المصابين بالطفيليات المقاومة.

1 المقدمة

الملاريا مرض طفيلي ينتقل إلى البشر عن طريق لدغة البعوض. هناك مئات الملايين من حالات الإصابة بالملاريا كل عام ، والتي تتسبب في حوالي مليوني حالة وفاة. يمكن منع الوفاة باستخدام الأدوية المضادة للملاريا ، ولكن فعاليتها انخفضت بشكل ملحوظ في العقود الأخيرة. في الواقع ، تعيش الطفيليات التي لها جينات مقاومة محددة للأدوية على العلاج. بسبب هذه الميزة الانتقائية وحركة البشر والبعوض ، يمكن أن تنتشر الجينات بين السكان في مناطق واسعة. (Anderson and May، 1991، p. 608) يوضح خارطة انتشار مقاومة الكلوروكين ، أكثر الأدوية المضادة للملاريا استخدامًا ، من أوائل الستينيات إلى أواخر الثمانينيات في أمريكا الجنوبية وجنوب شرق آسيا وأفريقيا. ارتفاع المقاومة مسؤول عن زيادة كبيرة في معدل الوفيات (Trape et al.، 1998). في بعض المناطق التي لديها نسبة عالية من المقاومة للكلوروكين ، استخدم العاملون الصحيون أدوية بديلة مثل sulphadoxine-pyrimethamine. ولكن ظهرت مقاومة لهذه الأدوية الجديدة (Bloland، 2001). يبدو أن مشتقات الأرتيميسينين ، التي يتم إنتاجها بأعشاب صينية تقليدية ، هي الأدوية المضادة للملاريا الوحيدة التي تكون فعالة في السنوات القليلة المقبلة. سلطات الصحة العامة بحاجة إلى إيجاد المال لاستبدال الأدوية غير الفعالة بأدوية فعالة ولكن أكثر تكلفة. من الضروري أيضًا تجنب أو على الأقل تأخير ظهور مقاومات جديدة.

من وجهة النظر النظرية ، يمكن اعتبار إدخال الأدوية المضادة للملاريا الجديدة مشكلة تحكم أمثل لنظام ديناميكي معقد. يشمل هذا النظام البشر والبعوض والطفيليات الحساسة والطفيليات المقاومة. هناك أيضًا قيود اقتصادية مثل أسعار الأدوية وميزانية مكافحة الملاريا. يمكن أن تكون السيطرة متغيرة ، على سبيل المثال النسبة المثوية لحالات الملاريا التي تم علاجها بالدواء الجديد. يمكن أن تساعد نمذجة هذه المكونات المختلفة الأشخاص الذين يقدمون المشورة لسلطات الصحة العامة في البلدان التي تتوطن فيها الملاريا. (Koella and Aneke، 2002) طورت بالفعل نماذج وبائية لمقاومة الملاريا. (لاكسمينارايان ، 2003) درس القيود الاقتصادية. ومع ذلك ، فإن النماذج المستخدمة في هذه المقالات لا تحتوي على بُعد مكاني ، أو فقط في شكل منطقتين مفصولتين مرتبطتين بالهجرة (Koella and Antia ، 2003).

تقدم هذه المقالة نموذجًا لانتشار المقاومة في المجموعات السكانية غير المتجانسة مكانيًا ولكنها تترك الجوانب الاقتصادية جانبًا. يبدأ النموذج بعدد قليل من الطفيليات المقاومة التي تم إدخالها إلى منطقة من قبل الرجال ولكن بعد ذلك تعتبر المنطقة مغلقة أمام الهجرة ؛ وهو يركز على انتشار المقاومة بسبب حركة البعوض ، والتي يمكن أن تستكشف بضعة كيلومترات مرعبة خلال حياتهم. نظرًا لأن معظم اللدغات تحدث في الليل ، وهي فترة نشاط البعوض الأنثوي الذي هو ناقل الملاريا ، وبما أن الناس ينامون بشكل عام في نفس المكان كل ليلة ، يتم تجاهل التنقل البشري كتقريب أول. بطبيعة الحال ، ينطوي انتشار المقاومة على عدة ظواهر. تم العثور على بعضها في النموذج. يتم حذف البعض الآخر من أجل تحليل النموذج رياضيًا ، على سبيل المثال علم الوراثة للتكاثر الجنسي للطفيليات (هاستينغز ، 2001) أو التباين الجيني في السكان البشر (فنج وآخرون ، 2004).

النموذج هو نظام المعادلات التفاضلية الجزئية. من المفترض أن هروب البعوض يتبع حركة براونية بحيث يظهر مصطلح الانتشار الكلاسيكي في المعادلات التي تحكم كثافة البعوض. النموذج غير خطي بسبب مصطلحات "رد الفعل" التي تمثل انتقال المرض. وبالتالي ينتمي

النموذج إلى عائلة أنظمة نشر التفاعل. تمت دراسة هذه الأنظمة كثيرًا في مجال الرياضيات الحيوية. تعود الأعمال الأولى إلى رونالد أ. فيشر (1937) ، الذي كان مهتمًا بالفعل بموجة انتشار الجين المفيد. تطور الموضوع كثيرًا بعد هذا العمل الرائد بأدوات رياضية أكثر تعقيدًا (Smoller ، 1981) ، مع نماذج أكثر تعقيدًا ، ومع مجالات جديدة تطبيق مثل التشكل أو الانتشار الجغرافي للأوبئة مثل الطاعون وداء الكلب (موراي ، 1989). ومع ذلك ، يبدو أن هذا النوع من النموذج لم يستخدم بعد لانتشار المقاومة للعقار المضاد للملاريا. (روان وشياو ، 2004) يدرس نظام تفاضلي متكامل لانتشار أوبئة الملاريا دون مقاومة.

يحتوي نظام معادلات نشر التفاعل لدينا على موجات تقدمية كحلول تشبه الانتشار الجغرافي لمقاومة دواء مضاد للملاريا (كلوروكين ، سلفادوكسين-بيريميثامين أو غيره). الهدف الرئيسي من هذه المقالة هو العثور على تعبير لسرعة الانتشار. يمكننا أن نرى بعد ذلك كيف يعتمد هذا التعبير على المعلومات من نموذج لأن بعضها يمكن تعديلها من قبل القرار ، مثل الكسر و من الأشخاص الذين عولجوا مع الأدوية المضادة للملاريا. تعطي النتيجة تعبيرًا كميًا عن الحقيقة النوعية المعروفة جيدًا أن السرعة هي وظيفة متزايدة لـ f .

ومن المأمول أن يوفر هذا التعبير فهمًا أفضل للمشكلة الأكثر تعقيدًا للسيطرة المثلى ، أي العثور على مستوى المقاومة الذي يجب استبدال الأدوية الرخيصة وغير الفعالة جزئيًا بالأدوية الأكثر تكلفة ولكن الفعالة. هذا السؤال له أهمية عملية أكبر ويخضع للنزاع (Attaran et al.، 2004).

يقدم القسم 2 النموذج. نقوم بدراسة حالات التوازن واستقرارها في القسم 3. في القسم 4 ، نقوم بترتيب النظام والحصول على تعبير عن سرعة الموجات المتحركة التي تمثل انتشار مقاومة الأدوية المضادة للملاريا. هذا التعبير صالح فقط إذا كان "التخمين الخطي" صحيحًا (Weinberger et al.، 2002؛ Lewis et al.، 2002). يبدو أن المحاكاة العددية تؤكد صحة هذا التخمين لنموذجنا ؛ تمت مناقشة النتائج في القسم 5. من وجهة نظر رياضية ، يظل النمط غير رسمي وأقرب من ذلك المستخدم في (Murray، 1989). نأمل أن يعمل المستقبل على سد الثغرات في الأدلة.

2. النموذج

هناك متغيران مستقلان: الوقت t ومتغير مكاني أحادي البعد x . يعني الاختزال إلى بعد واحد أن المرء مهتم بانتشار الموجات المستوية على طول الاتجاه. المجهولون هم:

- $S(t, x)$: نسبة الأشخاص غير المحصنين وغير المصابين ؛
- $I_1(t, x)$: نسبة الأشخاص غير المناعيين المصابين بالطفيليات الحساسة ؛
- $I_2(t, x)$: نسبة الأشخاص غير المحصنين المصابين بالطفيليات المقاومة ؛
- $R(t, x)$: نسبة الأشخاص المحصنين وغير المصابين ؛
- $J(t, x)$: نسبة الأشخاص المحصنين والمصابين ؛
- $s(t, x)$: نسبة البعوض غير المصاب ؛
- $i_1(t, x)$: نسبة البعوض المصاب بالطفيليات الحساسة ؛
- $i_2(t, x)$: نسبة البعوض المصاب بالطفيليات المقاومة.

كثافة P من الناس وكثافة متر من البعوض هي الثوابت مستقلة r و s . المعلمة الرئيسية للنموذج هي f ، جزء من الأشخاص غير المحصنين الذين يصابون ويعالجون بالعقار المضاد للملاريا. دعونا نؤكد على بعض الفرضيات المبسطة لهذا النموذج المجرأ:

- الحصانة إما موجودة أو غائبة (بدلاً من عملية تدريجية) وتوفر حماية كاملة ضد الملاريا (بدلاً من الحماية الجزئية).
- فقط الأشخاص المرضى بسبب الملاريا (وبالتالي ليس لديهم مناعة ومصابة) يأخذون الدواء المضاد للملاريا ؛ هذا بالطبع افتراض بسيط إلى حد ما لأن الأعراض غير المحددة للملاريا غالباً ما تدفع الأشخاص الذين يعيشون في مناطق الملاريا المتوطنة إلى تناول الأدوية المضادة للملاريا حتى عندما لا يكون مرضهم بسبب الملاريا.
- يمكن أن يصاب الناس والبعوض إما بطفيليات حساسة أو مقاومة ، ولكن ليس كلاهما.

هذه الفرضيات لها نتيجة أنه ليس من الضروري التمييز في النموذج الأشخاص المحصنين المصابين بالطفيليات الحساسة عن أولئك المصابين بالطفيليات المقاومة. فيما يتعلق بالبشر وتفاعلاتهم مع الطفيليات ، لاحظ

- c : معدل اكتساب الأشخاص غير المحصنين والمصابين بالحصانة ؛
- e : المعدل الذي يفقد فيه الأشخاص المحصنون وغير المصابون مناعتهم ؛
- b : المعدل الذي يتعافى به الأشخاص غير المحصنين إذا لم يستخدموا دواء مضاد للملاريا أو إذا استخدموا هذا الدواء أثناء إصابتهم بطفيليات مقاومة ؛
- \hat{b} : المعدل الذي يتعافى به الأشخاص غير المحصنين المصابين بالطفيليات الحساسة إذا استخدموا الدواء ($\hat{b} > b$) ؛
- \bar{b} : المعدل الذي يتعافى به الأشخاص المحصنون والمصابون ($\bar{b} > b$) ؛
- T_1 (ريب. T_2): فترة الكمون قبل العدوى في الأشخاص المصابين بالطفيليات الحساسة (المقاومة للاستجابة) ؛
- μ : وفيات البشر ؛
- ν : الوفيات بسبب الملاريا بين الأشخاص غير المحصنين.

متوسط معدل الشفاء للأشخاص غير المحصنين المصابين بالطفيليات الحساسة هو $b + f\hat{b} + (1-f)b$. نحدد

$$b_1 = (1-f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

فيما يتعلق بالبعوض وتفاعله مع الطفيليات ، لاحظ

- d : انتشار البعوض ؛
- b'_1 : وفيات البعوض المصاب بالطفيليات الحساسة ؛
- b'_2 : وفيات البعوض المصاب بالطفيليات المقاومة ؛
- T'_1 (ريب. T'_2): الفترة الكامنة قبل أن تصبح عرضة للطفيليات الحساسة (المقاومة للاستجابة) في البعوض.

فيما يتعلق بالتفاعل بين البشر والبعوض ، لاحظ

- k : عدد اللدغات لكل وحدة وقت من البعوض (عدد اللدغات لكل شخص لكل وحدة زمنية هو km/P) ؛
- p (ريب. \bar{p}): احتمال أن تؤدي لدغة البعوض المعدية على شخص غير محصن (جهاز مناعة) وغير مصاب إلى إصابة الشخص ($\bar{p} < p$) ؛
- p' : احتمال أن لدغة من البعوض غير المصاب على شخص معدي سيؤدي إلى إصابة البعوض.

نحدد

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1),$$

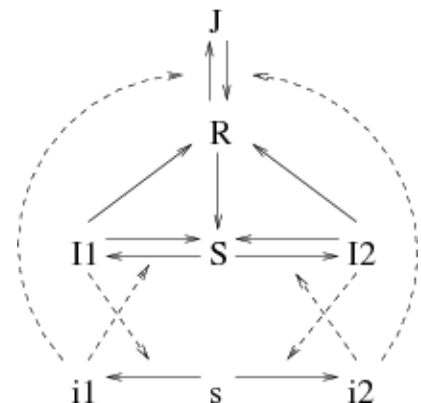
$$\pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

هذه المعلمات لها المعنى التالي:

- π_1 (ريب. π_2): احتمال إصابة عضة البعوض بطفيليات حساسة (مقاومة للاستجابة) لإصابة شخص غير محصن وغير مصاب ؛
- $\bar{\pi}_1$ (ريب. $\bar{\pi}_2$): احتمال إصابة لدغة البعوض بطفيليات حساسة (مقاومة للاستجابة) لإصابة شخص محصن وغير مصاب ($\bar{\pi}_2 < \pi_2, \bar{\pi}_1 < \pi_1$) ؛
- π'_1 (ريب. π'_2): احتمال أن تؤدي لدغة البعوض غير المصابة على شخص غير محصن مصاب بطفيليات حساسة (مقاومة) إلى إصابة البعوض.

بالإضافة إلى ذلك ، تم افتراض الافتراض المبسط بأن الأشخاص المحصنين والمصابين لا يمكنهم إصابة البعوض.

يظهر النموذج تخطيطيًا في الشكل 1. وهو مبسط للغاية ؛ تم حذف العديد من تفاصيل دورة الإرسال. على وجه الخصوص ، تم حذف البيض وفترة اليرقات من دورة حياة البعوض. بدلا من ذلك، فمن المقترض أن تفريخ يعوض البعوض البالغ جديدة لوفيات حتى أن كثافة متر من البعوض الكبار هو ثابت. ومع ذلك ، فإن الهدف هنا هو إبقاء النموذج بسيطًا بما يكفي ليتم تحليله رياضياً.



الشكل 1. مقصورات النموذج ، التحولات المحتملة (الخطوط الصلبة) وانتقال الطفيليات (الخطوط المنقطة).

لتبسيط الرموز ،

$$a_1 = k \pi_1 \frac{m}{P}, \quad a'_1 = k \pi'_1, \quad \bar{a}_1 = k \bar{\pi}_1 \frac{m}{P},$$

$$a_2 = k \pi_2 \frac{m}{P}, \quad a'_2 = k \pi'_2, \quad \bar{a}_2 = k \bar{\pi}_2 \frac{m}{P}.$$

الصيغة الرياضية للنموذج هي نظام معادلات تفاضلية جزئية مع الرجال على جانب واحد ،

$$\begin{aligned}
\frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\
\frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\
\frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\
\frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J,
\end{aligned} \tag{1}$$

وبعض بعضهم البعض

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \tag{2}$$

نذكر أن $s = 1 - i_1 - i_2$ و $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$

3. دول التوازن

دعونا أولاً ندرس حالات التوازن التي لا تعتمد على x . هناك حالة تافهة من التوازن مع

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

وهذا يتوافق مع الوضع الذي تم فيه القضاء على الملاريا. يعتمد استقرارها على علامة القيم الذاتية للمصفوفة التي تم الحصول عليها عن طريق خط النظام بالقرب من $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$ ، أي مع المجهول بالترتيب $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$ ،

$$\begin{pmatrix}
-b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\
0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\
0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2
\end{pmatrix}.$$

القيم الذاتية هي $-(e + \mu)$ ، $-(\bar{b} + \mu)$ والقيم الذاتية للمصفوفات الفرعية

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

تحديد تكاثر الطفيليات الحساسة والمقاومة بواسطة

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

الحالة التافهة للتوازن مستقرة (كل القيم الذاتية سلبية) إذا $\alpha_1 < 1$ و $\alpha_2 < 1$. الحالة التافهة للتوازن غير مستقرة (قيمة ذاتية واحدة على الأقل إيجابية) إذا $\alpha_1 > 1$ أو $\alpha_2 > 1$.

في الحالة $\alpha_1 > 1$ ، هناك حالة أخرى من التوازن. نحدد

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

حالة التوازن هي

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* هو الجذر الإيجابي لـ

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

و

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

تتوافق حالة التوازن هذه مع الحالة التي تكون فيها جميع الطفيليات حساسة. يعتمد استقرارها على علامة القيم الذاتية للمصفوفة التالوية ، قرب خط النظام $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ ،

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

أين للراحة $i_1^* = 1 - s_1^*$ و $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$ القيم الذاتية للمصفوفة الفرعية 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

والتي هي أيضاً قيم ذاتية للمصفوفة الكاملة ، هي

$$-\frac{1}{2} (b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4 [b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

بالنسبة لحالة التوازن هذه ، يمكننا أن نرى ذلك بسهولة $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. إذا نعم $\alpha_1 < \alpha_2$ ، قيمة ذاتية للمصفوفة الفرعية 2×2 هو إيجابي ، لذلك الحالة المستقرة غير مستقرة.

وبالمثل ، إذا $\alpha_2 > 1$ هناك حالة توازن أخرى تحدها $i_1 = 0$ ، $I_1 = 0$ ، $R = R_2^*$ ، $J = J_2^*$ ، $i_2 = i_2^*$ و $I_2 = I_2^*$ الصيغ هي نفسها المذكورة أعلاه ، باستثناء ذلك a'_1 لقد بدل بواسطة a'_2 ، b'_1 بواسطة b'_2 و \bar{a}_1 بواسطة \bar{a}_2 . β_1 ، γ_1 ، δ_1 و ε_1 يتم استبدالها بـ β_2 ، γ_2 ، δ_2 و ε_2 . تتوافق حالة التوازن هذه مع الحالة التي تكون فيها جميع الطفيليات مقاومة. يوضح الخط الخطي للنظام بالقرب من حالة التوازن أنه غير مستقر إذا $\alpha_1 > \alpha_2$.

تشير هذه النتائج إلى أنه إذا $\alpha_1 > 1$ و $\alpha_2 > 1$ ، $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ مستقر إذا $\alpha_1 > \alpha_2$ و $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ مستقر إذا $\alpha_2 > \alpha_1$.

ملاحظة . في النموذج المبسط حيث لا تؤخذ الحصانة في الاعتبار $(c = 0, \bar{a}_1 = 0)$ ، نحصل

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

هذه هي الصيغ (14.5) و (14.6) في (أندرسون ومايو ، 1991) . $1/\beta_1$ هو "مؤشر استقرار ماكدونالدز".

4. الموجات التقدمية

عندما تظهر الطفيليات المقاومة في مكان ما ، تبدأ في الانتشار بسبب الضغط الانتقائي للدواء. الهدف من هذا القسم هو حساب سرعة الانتشار وفقاً للمعلومات. نحن نفترض ذلك $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. حالة التوازن التافهة وحالة التوازن $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ غير مستقرة ، في حين أن حالة الاستقرار $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ غير مستقر. ندرس تطور اضطراب صغير (مع دعم مضغوط) للتوازن المتجانس غير المستقر $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ ، بحيث $I_2(0, x) > 0$ (أو $i_2(0, x) > 0$) لبعض s .

من المتوقع أن ينتشر هذا الاضطراب الصغير في جميع الاتجاهات. إذا نظرنا فقط إلى اتجاه واحد للانتشار ، فإننا نلاحظ موجة تقدمية من وجهة نظر رياضية ، فإن نظام المعادلات التفاضلية الجزئية (1) - (2) يعترف بالحلول التي هي موجات تصاعديّة إذا كانت هناك وظائف

إيجابية لمتغير ، تسمى أيضًا J, R, I_2, I_1, i_2 و i_1 مع إساءة تدوين ، و $v > 0$ في حالة انتشار الموجة باتجاه x الموجب مع

$$\begin{aligned} R(x, t) &= R(x - vt) , I_2(x, t) = I_2(x - vt) , I_1(x, t) = I_1(x - vt) \\ i_2(x, t) &= i_2(x - vt) , i_1(x, t) = i_1(x - vt) , J(x, t) = J(x - vt) \end{aligned}$$

مع الظروف على الحافة

$$\begin{aligned} R(z) &\rightarrow R_2^* , I_2(z) \rightarrow I_2^* , I_1(z) \rightarrow 0 \\ i_2(z) &\rightarrow i_2^* , i_1(z) \rightarrow 0 , J(z) \rightarrow J_2^* \end{aligned}$$

إذا $z \rightarrow -\infty$ ، والظروف على الحافة

$$\begin{aligned} R(z) &\rightarrow R_1^* , I_2(z) \rightarrow 0 , I_1(z) \rightarrow I_1^* \\ i_2(z) &\rightarrow 0 , I_1(z) \rightarrow i_1^* , J(z) \rightarrow J_1^* \end{aligned}$$

إذا $z \rightarrow +\infty$. دعونا نستبدل حلول الموجة التقدمية هذه في النظام (1) - (2) . نحصل

$$\begin{aligned} -v \frac{dI_1}{dz} &= a_1 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1 , \\ -v \frac{dI_2}{dz} &= a_2 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2 , \\ -v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J , \\ -v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J , \end{aligned}$$

و

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a'_1 (1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2} , \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a'_2 (1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2} . \end{aligned}$$

يتم كتابة هذا النظام أيضًا كنظام من المعادلات التفاضلية العادية من الدرجة الأولى إذا حددنا $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ و $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. الحلول التي هي موجات تقدمية تتوافق مع المدارات الإيجابية لهذا النظام الجديد الذي يربط حالات الاتزان $[i_1 = i_1^* , j_1 = 0 , R = R_1^* , I_1 = I_1^* , I_2 = 0 , j_2 = 0 , i_2 = 0 , J = J_1^*]$ و $[I_2 = 0 , j_2 = 0 , i_2 = 0 , J = J_2^* , R = R_2^* , I_1 = 0 , j_1 = 0 , i_1 = 0]$. نحن نختي بالقرب من حالة التوازن الأخيرة هذه . نحصل على المصفوفة

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 I_1^* + b'_1}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_1 s_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ \frac{-a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & \frac{-\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} \\ \frac{-a_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{-a_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & \frac{-a_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix} .$$

حتى تكون المدارات إيجابية بالقرب من حالة التوازن هذه ، من الضروري أن تكون القيم الذاتية للمصفوفة كلها حقيقية . تأمل القيم الذاتية للمصفوفة الفرعية

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b_2'}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a_2' s_1^*}{d} \\ -\frac{a_2 s_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

والتي هي أيضاً قيم ذاتية للمصفوفة الكاملة. هم جذور كثيرات الحدود $\chi(\lambda) = 0$ مع

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right) \lambda^2 + \frac{b_2 + b_2'}{d} \lambda + \frac{b_2 b_2'}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

اقترح 1. هناك فريد $v^* > 0$ التي كثير الحدود $\chi(\lambda)$ له جذر مزدوج عندما $v = v^*$. نحدد

$$y = \frac{b_2}{b_2'}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

كثير الحدود

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

له جذر إيجابي واحد X^* و

$$v^* = \sqrt{b_2' d X^*}.$$

دليل. نحدد

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d} \right).$$

لدينا بعد ذلك $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$ و

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + \mathcal{P} \Lambda + \mathcal{Q},$$

مع \mathcal{P} و \mathcal{Q} التي تعتمد على المعلمات v و $\chi_1(\Lambda)$ له جذر مزدوج إذا وفقط إذا $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. دعنا نعيد ترتيب هذا الشرط. نجد أنها تعادل $F(X) = 0$ له جذر إيجابي واحد. ويرد دليل في الملحق.

في الحالة $v < v^*$ ، كثير الحدود $\chi(\lambda)$ لديها قيم ذاتية معقدة، لذلك لا يمكن أن يكون للنظام موجة متنقلة. يقترح هذا الوضع، مقارنة بالدراسات التي أجريت على أنظمة نشر التفاعل التي يتم فيها اختيار السرعة الدنيا بواسطة النظام (Murray، 1989) ما يلي:

تخمين. سرعة موجات السفر v^* .

يسمى التخمين من هذا النوع عموماً "التخمين الخطي" لأنظمة نشر التفاعل، حيث يتم تحقيقه عن طريق خطية النظام غير الخطي للمعادلات التفاضلية الجزئية بالقرب من التوازن. وقد أظهرت دراسات أخرى (Hosono، 1998) أنه بالنسبة لنماذج معينة، يكون هذا التخمين صحيحاً فقط ضمن نطاق معين من قيم المعلمات. (Weinberger et al.، 2002) أعطت شروطاً كافية "للتخمين الخطي" لتكون صالحة للأنظمة التعاونية. في (لويس وآخرون، 2002)، يتم استخدام هذه الشروط لنظام تنافسي يمكن تحويله عن طريق تغيير المجهول إلى نظام تعاوني.

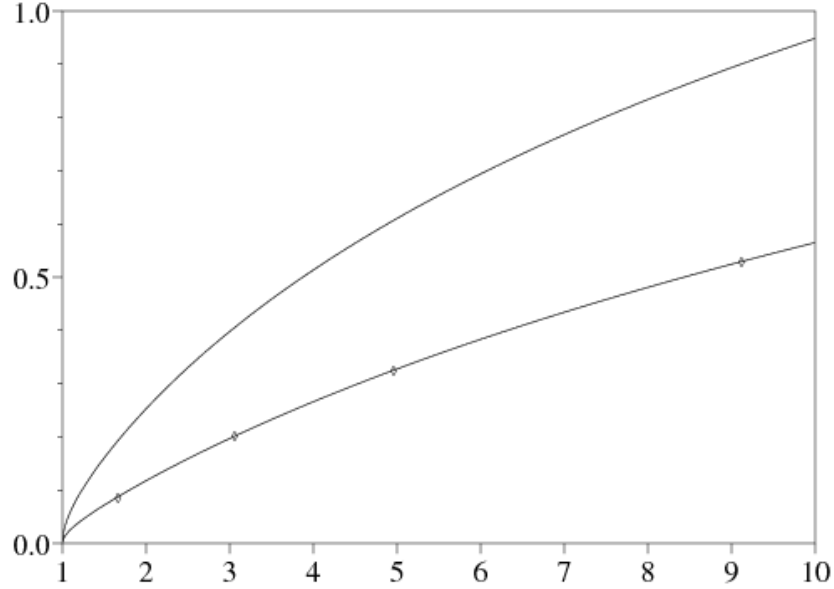
يوضح الشكل 2 السرعة بلا أبعاد $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b_2' d}$ من ناحية α_2/α_1 لقيم مختلفة $y = b_2/b_2'$. يتم حساب السرعة بالبحث عددياً عن جذور معادلة كثيرات الحدود من الدرجة الثالثة $F(X) = 0$ ، لرسم الجذر الإيجابي الوحيد. لاحظ أن $v^*/\sqrt{b_2' d}$ يبدو أن وظيفة متزايدة مع α_2/α_1 . مع $y \ll 1$ ، نحصل على التعبير التقريبي

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

يوضح الشكل أيضاً نتيجة المحاكاة العددية للنظام غير الخطي للمعادلات التفاضلية الجزئية. نحن نقطع المساحة $-L < x < L$. نبدأ من حالة أولية وهي وظيفة الدرج

- توازن مستقر مع طفيليات مقاومة $x < -L/2$
- توازن غير مستقر مع طفيليات حساسة $x > -L/2$.

نحن في انتظار استقرار الموجة المتنقلة. ثم تقدر السرعة عددياً. تتوافق النقاط في الشكل مع $f = 30\%$ ، $f = 50\%$ ، $f = 70\%$ و $f = 100\%$. القيم الأخرى للمعاملات هي نفسها الواردة في القسم 5 (على وجه الخصوص $y = 0,04$). تم استخدام نفس التقسيم مع $L = 1000$ km و $dx = 0.5$ km للمحاكاة المختلفة. كان علينا أن نقدر السرعة في أوقات مختلفة عندما تختلف f (أي بعد 15 و 20 و 30 و 50 سنة). في كل حالة ، كان الفرق بين السرعة العددية وسرعة التخمين أقل من 1٪. يمكن العثور على تفاصيل البرنامج (المكتوبة ببرنامج Scilab ، www.scilab.org) على www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.



الشكل 2 الشكل 2. سرعة بلا أبعاد $\sqrt{X^*} = v^* / \sqrt{b_2' d}$ من ناحية α_2/α_1 لقيمتين $y = b_2/b_2'$ ، $y = 0,04$ (أدناه) و $y = 0,1$ (في الأعلى). تتوافق النقاط مع المحاكاة العددية للنظام غير الخطي للمعادلات التفاضلية الجزئية.

وبالتالي تميل المحاكاة إلى تأكيد صحة التخمين الخطي لنموذجنا أو على الأقل لنطاق معين من قيم المعلمات التي تحتوي على القيم المستخدمة في المحاكاة.

5. مناقشة

الميزات الرئيسية للنموذج هي:

- يمكن أن تنتشر المقاومة فقط إذا كانت تكاثر الطفيليات المقاومة أكبر من تكاثر الطفيليات الحساسة.
- الحاصل

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

هي وظيفة متزايدة للجزء f من الأشخاص غير المحصنين والمصابين الذين يمكنهم الحصول على الأدوية المضادة للملاريا ، لأن $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(b - b)$. إذا كان $f = 0$ ، فلدينا $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ لأن الطفيليات المقاومة للأدوية نادرة قبل أن ينتشر استخدام هذا الدواء (اخترع الدواء لهذا السبب). في الحالة $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ بالنسبة إلى $f = 100\%$ ، فهناك عتبة f^* بحيث تنتشر المقاومة إذا $f > f^*$.

- يعتمد معدل انتشار المقاومة على النسبة α_2/α_1 ، وفيات البعوض المصاب بالطفيليات المقاومة ، ومعدل علاج الأشخاص غير المحصنين المصابين بالطفيليات المقاومة ، ومعامل انتشار البعوض. إنها وظيفة متزايدة من α_2/α_1 .
- لا تعتمد السرعة على المعلمات المتعلقة بالأشخاص المحصنين (\bar{a}_1 ، \bar{a}_2 ، \bar{e} و \bar{b}). هذا أمر متوقع لأنه لا يمارس ضغط انتقائي على الطفيليات عندما يكون مضيفهم شخصاً محصناً.
- أخيراً v^* لا يعتمد على شدة الإرسال $k m/P$.

النتيجة النوعية ، التي تقول أن المقاومة تنتشر بشكل أسرع في المناطق ذات الوصول الأفضل إلى الأدوية ، تتوافق مع الدراسات الميدانية. في السنغال ، على سبيل المثال ، بلد يبلغ عدد سكانه حوالي عشرة ملايين ، هناك حوالي مليون حالة إصابة بالملاريا كل عام ، والتي تتسبب

في 8000 حالة وفاة. ظهرت مقاومة الكلوروكين في عام 1988 في داكار ، العاصمة. وقد ازدادت وانتشرت منذ ذلك الحين (السحنة وآخرون ، 1997 ؛ تراب وآخرون ، 2003). في Mlomp ، حيث تم تنفيذ برنامج توزيع الكلوروكين لسنوات عديدة ($f \simeq 100\%$) ، كان ظهور مقاومة الكلوروكين سريعاً بشكل خاص: لم تكن هناك مقاومة في عام 1989 ، و 10٪ في عام 1990 ، و 51٪ في عام 1991 ، و 71٪ في عام 1997. وبدون مثل هذا البرنامج ، كان الظهور أبطأ في البندافي: الحالات الأولى عام 1993 ، 12٪ عام 1994 ، 16٪ عام 1995.

يمكن استخدام هذه البيانات للمقارنة مع نموذجنا. يوضح الجدول 1 أوامر من حجم المعلمات اللازمة لحساب السرعة (تم تجاهل الوفيات). لاحظ أن العدوى تظهر في وقت سابق ($T_2 < T_1$) لدى الرجال المصابين بالطفيليات المقاومة ، على النحو المقترح في التجارب الملخصة في (Koella ، 1998). لكي $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ إذا كان $f = 0$ ، فيجب أن يكون البعوض المصاب بالطفيليات المقاومة له معدل وفيات أعلى ($b'_2 > b'_1$). معدل وفيات البعوض المصاب أعلى أيضاً من البعوض غير المصاب ($0,1 \simeq \text{يوم}^{-1}$) من (أندرسون ومايو ، 1991). نحن نقدر معامل الانتشار بالصيغة $d = L^2/t$ ، حيث $L \simeq 1$ كم هو نصف قطر المنطقة التي يمكن أن تستكشفها البعوضة ليوم واحد.

الجدول 1. تقديرات المعلمات المطلوبة لحساب السرعة

ضبط	رمز	تقدير
وفيات البعوض i_1	b'_1	0,12 يوم ⁻¹
وفيات البعوض i_2	b'_2	0,2 يوم ⁻¹
معدل الشفاء غير المناعي	b	0,005 يوم ⁻¹
معدل الشفاء مع الدواء	\hat{b}	0,1 يوم ⁻¹
معدل اكتساب المناعة	c	0,003 يوم ⁻¹
فترة الكمون في البعوض	T'_1, T'_2	10 أيام
فترة الكمون عند الرجال I_1	T_1	10 أيام
فترة الكمون عند الرجال I_2	T_2	8 أيام
انتشار البعوض	d	1 كم ² /يوم

مع التقديرات في الجدول 1 ، لدينا $y = b_2/b'_2 = 0,04$ ، إذا كانت $f = 100\%$ ، عندها $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 9,1$ و $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 86$ و v^* كم / سنة. إذا كانت $f = 30\%$ (متوسط تقديري للسنغال (منظمة الصحة العالمية واليونيسيف ، 2003)) ، عندها $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 1,66$ و $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 14$ و v^* كم / سنة. وهكذا ، مع هذه الخيارات من المعلمات ، تنتشر المقاومة ست مرات أسرع في منطقة $f = 100\%$ عنها في منطقة $f = 30\%$. العتبة f^* ، الذي يتوافق مع $\alpha_1 = \alpha_2$ ، فوقها المقاومة يمكن أن تنتشر هي 17.6٪ ، وهو تقدير أكثر معقولة من 89٪ من (Koella and Antia، 2003، Figure 3).

وأخيراً ، يجب التأكيد على أن نموذجنا ليس سوى خطوة واحدة في تطوير نماذج مكانية واقعية لانتشار مقاومة الأدوية المضادة للملاريا. يجب على المرء أن ينظر إلى القيم العددية الدقيقة دون نسيان العديد من الفرضيات المبسطة للنموذج ؛ قد يتم الإفراج عن بعض في العمل في المستقبل. هناك اتجاه آخر هو تضمين عدم التجانس المكاني بين المدن والريف ، أو التغيرات الزمنية في إجمالي عدد السكان وكثافة البعوض. بالنسبة لكثافة البعوض على وجه الخصوص ، لم تؤخذ التغيرات الموسمية في الاعتبار ، وهو عامل مهم في السنغال ، حيث تعتمد كثافة البعوض بشكل كبير على هطول الأمطار.

أدلة إضافية

له $F(X) = 0$ جذر إيجابي واحد. هذا يتبع من حساب أولي باستخدام $y > 0$ و $z > 0$ (هذا التفاوت الأخير يعادل $\alpha_2 > \alpha_1$). في الواقع ، إذا

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

لدينا بعد ذلك $c_3 > 0$ ، $c_2 > 0$ ، $c_0 < 0$ و

$$F'(X) = 3 c_3 X^2 + 2 c_2 X + c_1.$$

تظهر عدم المساواة البسيطة ، باستخدام ذلك $y > 0$ و $z > 0$ ، أن التمييز $3 c_1 c_3 - c_2^2$ من $F'(X)$ أمر إيجابي. X_1 و X_2 هي جذور $F'(X)$. لدينا بعد ذلك

$$X_1 + X_2 = -2 c_2 / (3 c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1 / (3 c_3).$$

في الحالة $c_1 \geq 0$ ، نملك $X_1 X_2 \geq 0$. اذا لدينا $X_1 < 0$ و $X_2 \leq 0$. في هذه الحالة، $F(X)$ هو ترتيب ل $X > 0$ مع $F(0) = c_0 < 0$ ، $F'(0) = c_1 \geq 0$ و $F(X) \rightarrow +\infty$ اذا $X \rightarrow +\infty$. لذلك هناك جذر إيجابي واحد $F(X)$.

في الحالة $c_1 < 0$ ، نملك $X_1 X_2 < 0$. اذا لدينا $X_1 < 0$ و $X_2 > 0$. $F'(X)$ تسجيل التغييرات مرة واحدة فقط عندما $X > 0$. لكن $F(0) = c_0 < 0$ ، $F'(0) = c_1 < 0$ و $F(X) \rightarrow +\infty$ اذا $X \rightarrow +\infty$. لذلك هناك جذر إيجابي واحد $F(X)$ في هذه الحالة أيضًا .

شكر

يشكر نيكولاس باكير قسم الرياضيات في جامعة الشيخ أنثا ديوب في دكار ، حيث تم تنفيذ جزء من هذا العمل .

المراجع الببليوغرافية

- R. M. Anderson et R. M. May, Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford
- S. J. Aneke, Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Population, *Math. Methods Appl. Sci.* 25 (2002) , 335–46.
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll. , WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice, *Lancet* 363/9404 (2004) , 237–40.
- P. B. Bloland, Drug Resistance in Malaria, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, Coupling Ecology and Evolution : Malaria, *Math. Biosciences* 189 (2004) 1–19.
- R. A. Fisher, The Wave of Advance of Advantageous Genes, *Ann. Eugenics* 7 (1937) , 355–69.
- I. M. Hastings, Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies, *Trop. Med. Intern. Health* 6 (2001) , 883–90.
- Y. Hosono, The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition, *Bull. Math. Biol.* 60 (1998) , 435–48.
- J. C. Koella, Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs, *Parasitology Today* 14 (1998) , 360–64.
- J. C. Koella et R. Antia, Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance, *Malaria Journal* 2 (2003) , 3.
- R. Laxminarayan, ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance, Resources for the Future, Washington 2003.
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species, *J. Math. Biol.* 45 (2002) , 219–33.
- J. D. Murray, Mathematical Biology, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Borne Disease, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A)* 134 (2004) , 991–1011.
- J. Smoller, Shock Waves and Reaction Diffusion Equations, Springer–Verlag, New York, 1981.
- C. S. Sokhna, J.–F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.–F. Trape, Tests in vivo de chimiosensibilité de Plasmodium Falciparum à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997) , 83–89.
- J.–F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll. , Impact de l'introduction de l'association artesunate – amodiaquine sur l'évolution de la mortalité, *Médecine Tropicale* 63 (2003) , 301.

- J. –F. Trape, G. Pison, M. –P. Preziosi, et coll. , Impact of Chloroquine Resistance on Malaria
‘ C. R. Acad. Sci. (Série III) 321 (1998) ‘ 689–97.
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooper
‘ J. Math. Biol. 45 (2002) ‘ 183–218.
- OMS et UNICEF, The Africa Malaria Report 2003.