

Реакционно-диффузионная система, которая моделирует распространение устойчивости к противомалярийному препарату

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Ари Вараньят, 32, 93143 Бонди Седекс, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

Лаборатория малярии, Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, Дакар, Сенегал
Cheikh.Sokhna@ird.sn

резюме

Мы разрабатываем математическую модель, отражающую распространение устойчивости к противомалярийному препарату. Резистентность может распространяться только в том случае, если воспроизводимость резистентных паразитов превышает воспроизводимость восприимчивых паразитов, что зависит от доли инфицированных людей, которых лечат противомалярийным препаратом. После линеаризованного исследования и численного моделирования мы предполагаем выражение для скорости распространения сопротивления. Это зависит от соотношения двух репродуктивностей, от коэффициента диффузии комаров, от смертности комаров, инфицированных резистентными паразитами, и от степени излечения неиммунизированных людей, инфицированных резистентными паразитами.

1. Введение

Малярия - это паразитарное заболевание, передающееся человеку от укусов комаров. Ежегодно происходит несколько сотен миллионов случаев малярии, в результате которой погибает около двух миллионов человек. Смерть можно предотвратить с помощью противомалярийных препаратов, но их эффективность значительно снизилась в последние десятилетия. Фактически, паразиты с определенными генами лекарственной устойчивости переживают лечение. Из-за этого избирательного преимущества и мобильности людей и комаров гены могут распространяться в популяциях на больших территориях. (Anderson and May, 1991, p. 608), таким образом, показана карта распространения устойчивости к хлорохину, наиболее широко используемому противомалярийному препарату, с начала 1960-х до конца 1980-х годов в Южной Америке, Юго-Восточной Азии и Африке. Рост резистентности ответственен за значительное увеличение смертности (Trape et al., 1998). В некоторых районах с высоким процентом устойчивости к хлорохину работники здравоохранения использовали альтернативные препараты, такие как сульфадоксин-пириметамин; но также появилась устойчивость к этим новым лекарствам (Bloland, 2001). Производные артемизинина, которые производятся с использованием традиционной китайской травы, в настоящее время являются единственными противомалярийными препаратами, которые будут эффективны в течение следующих нескольких лет. Органы общественного здравоохранения должны найти деньги, чтобы заменить неэффективные лекарства эффективными, но более дорогими лекарствами. Также необходимо избегать или, по крайней мере, задерживать появление новых сопротивлений.

С теоретической точки зрения введение новых противомалярийных препаратов можно рассматривать как проблему оптимального управления сложной динамической системой. Эта система включает людей, комаров, восприимчивых паразитов и устойчивых паразитов. Существуют также экономические ограничения, такие как цены на лекарства и бюджет на борьбу с малярией. Контроль может быть переменным, например, процент случаев малярии, получивших новое лекарство. Моделирование этих различных ингредиентов может помочь людям, которые консультируют органы общественного здравоохранения в странах, где малярия является эндемической. (Aneke, 2002; Koella and Antia, 2003) уже разработали эпидемиологические модели для устойчивой малярии; (Лакхминараян, 2003) изучал экономические ограничения. Однако модели, использованные в этих статьях, не содержали пространственного измерения или только в форме двух непересекающихся зон, связанных миграциями (Koella and Antia, 2003).

В этой статье представлена модель распространения сопротивления в пространственно-неоднородных популяциях, но не рассматриваются экономические аспекты. Модель начинается с нескольких устойчивых паразитов, которые были введены в область мужчинами, но затем рассматривает область как закрытую для миграции; он сосредоточен на распространении сопротивления из-за подвижности комаров, которые могут исследовать несколько квадратных километров в течение своей жизни. Поскольку большинство укусов происходит ночью, период активности самок анофелиновых комаров, являющихся переносчиками малярии, и поскольку люди обычно спят в одном и том же месте каждую ночь, в первом приближении человеческая мобильность игнорируется. Конечно, распространение сопротивления включает в себя несколько явлений. Некоторые найдены в модели. Другие опущены для математического анализа модели, например, генетики полового размножения паразитов (Hastings, 2001) или генетической изменчивости в популяции людей (Feng et al., 2004).

Модель представляет собой систему уравнений в частных производных. Предполагается, что полет комаров следует броуновскому движению, поэтому в уравнениях, определяющих плотность комаров, появляется классический диффузионный член. Модель является нелинейной из-за терминов «реакция», которые представляют передачу болезни. Таким образом, модель относится к семейству реакционно-диффузионных систем. Эти системы были очень изучены в области биоматематики. Первые работы восходят к Рональду А. Фишеру (1937), который уже интересовался волной распространения выгодного гена. После этой новаторской работы предмет значительно расширился с использованием более сложных математических инструментов (Smoller, 1981), более сложных моделей и новых областей применения, такое как морфогенез или географическое распространение эпидемий, таких как чума и бешенство (Murray, 1989). Однако, похоже, что этот тип модели еще не использовался для распространения устойчивости к противомалярийному препарату. (Ruan and Xiao, 2004) изучает интегро-дифференциальную систему для распространения эпидемий малярии без резистентности.

Наша система уравнений реакции-диффузии имеет в качестве растворов прогрессивные волны, которые напоминают географическое распространение устойчивости к противомалярийному препарату (хлорохин, сульфадоксин-пириметамин и другие). Основная цель этой статьи - найти выражение для скорости распространения. После этого мы можем видеть, как это выражение зависит от параметров модели, поскольку некоторые из них могут быть изменены по решению, как фракция F людей, получивших противомалярийных препаратов. Результат дает количественное выражение качественно известного факта, что скорость является возрастающей функцией от f .

Следует надеяться, что это выражение даст лучшее понимание более сложной проблемы оптимального контроля, а именно определения уровня резистентности, выше которого недорогие, но частично неэффективные лекарства должны быть заменены более дорогими, но эффективными лекарствами. Этот вопрос представляет более практический интерес и подлежит обсуждению (Attaran et al., 2004).

Раздел 2 представляет модель. Мы изучаем состояния равновесия и их устойчивость в разделе 3. В разделе 4 мы линеаризуем систему и получаем выражение для скорости бегущих волн, которые представляют собой распространение устойчивости к противомалярийным препаратам. Это выражение верно только в том случае, если «линейная гипотеза» верна (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Численное моделирование, кажется, подтверждает правильность этой гипотезы для нашей модели; результаты обсуждаются в разделе 5. С математической точки зрения стиль остается неформальным и ближе к тому, который использовался в (Murray, 1989). Надеемся, что будущая работа заполнит пробелы в доказательствах.

2. Модель

Существуют две независимые переменные: время t и одномерная пространственная переменная x . Сведение к одному измерению означает, что человек заинтересован в распространении плоских волн вдоль направления. Неизвестными являются:

- $S(t, x)$ доля неиммунизированных и неинфицированных людей;
- $I_1(t, x)$ доля неиммунных людей, инфицированных восприимчивыми паразитами;
- $I_2(t, x)$ доля неиммунизированных людей, инфицированных устойчивыми паразитами;
- $R(t, x)$: доля людей, иммунизированных и не зараженных;
- $J(t, x)$: доля людей, иммунизированных и инфицированных;
- $s(t, x)$: доля неинфицированных комаров;
- $i_1(t, x)$: доля комаров, зараженных восприимчивыми паразитами;
- $i_2(t, x)$: доля комаров, зараженных устойчивыми паразитами.

Плотность людей P и плотность комаров m являются независимыми константами t и x . Основным параметром модели F , доли иммунизированных людей, инфицированных и обработанные противомаларийные препараты. Подчеркнем некоторые упрощающие гипотезы этой раздельной модели:

- Иммунитет либо присутствует, либо отсутствует (вместо постепенного процесса) и обеспечивает полную защиту от малярии (вместо частичной защиты).
- Только люди, больные малярией (поэтому не имеющие иммунитета и инфицированные), принимают противомаларийный препарат; это, конечно, довольно простое предположение, поскольку неспецифические симптомы малярии часто заставляют людей, живущих в эндемичных районах малярии, принимать противомаларийные препараты, даже если их заболевание не связано с малярией.
- Люди и комары могут быть заражены восприимчивыми или устойчивыми паразитами, но не обоими.

Эти гипотезы имеют следствие того, что нет необходимости различать в модели иммунизированных лиц, инфицированных чувствительными паразитами, от лиц, инфицированных устойчивыми паразитами. Что касается людей и их взаимодействия с паразитами, обратите внимание

- c : скорость, с которой неиммунизированные и инфицированные люди приобретают иммунитет;
- e : скорость, с которой иммунизированные и неинфицированные люди теряют свой иммунитет;
- b : скорость выздоровления неиммунизированных людей, если они не используют противомаларийное лекарство или если они используют этот препарат, когда они заражены устойчивыми паразитами;
- \hat{b} : скорость, с которой неиммунизированные люди, инфицированные восприимчивыми паразитами, выздоравливают, если они используют препарат ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : скорость выздоровления иммунизированных и инфицированных людей ($\bar{b} > b$);
- T_1 (Соотв. T_2): латентный период до заражения у людей, зараженных чувствительными (соответственно устойчивыми) паразитами;
- μ человеческая смертность;
- ν : смертность от малярии у инфицированных людей, которые не были иммунизованы.

Средний показатель излечения для неиммунизированных людей, инфицированных восприимчивыми паразитами, составляет $(1 - f)b + f\hat{b}$, Мы определяем

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

Что касается комаров и их взаимодействия с паразитами,

- d : распространение комаров;
- b'_1 : смертность комаров, зараженных чувствительными паразитами;
- b'_2 : смертность комаров, зараженных устойчивыми паразитами;
- T'_1 (Соотв. T'_2): латентный период перед тем, как стать восприимчивым к восприимчивым (соответственно устойчивым) паразитам у комаров.

Что касается взаимодействия между людьми и комарами, обратите внимание

- k : количество укусов комаров в единицу времени (количество укусов на человека в единицу времени составляет km/P);
- p (Соотв. \bar{p}): вероятность того, что инфекционный укус комара у неиммунизированного (или, соответственно, иммунного) и неинфицированного человека приведет к инфицированию человека ($\bar{p} < p$);
- p' : вероятность того, что укус неинфицированного комара заразному человеку приведет к заражению комара.

Мы определяем

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

Эти параметры имеют следующее значение:

- π_1 (Соотв. π_2): вероятность того, что укус комара, зараженный чувствительными (соответственно устойчивыми) паразитами, заразит неиммунизированного и незараженного человека;
- $\bar{\pi}_1$ (Соотв. $\bar{\pi}_2$): вероятность того, что укус комара, зараженный чувствительными (соответственно устойчивыми) паразитами, заразит иммунизированного и незараженного человека ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (Соотв. π'_2): вероятность того, что неинфицированный укус комара неиммунизированным человеком, зараженным чувствительными (соответственно устойчивыми) паразитами, приведет к заражению комара.

Кроме того, делается упрощенное предположение, что иммунизированные и инфицированные люди не могут заразить комаров.

Модель схематически показана на рисунке 1. Она очень упрощена; многие детали цикла передачи были опущены. В частности, яйца и личиночный период жизненного цикла комаров были опущены; вместо этого предполагается, что отрождение новых взрослых комаров компенсирует смертность, так что плотность взрослых комаров m постоянна. Однако цель здесь - сделать модель достаточно простой, чтобы ее можно было проанализировать математически.

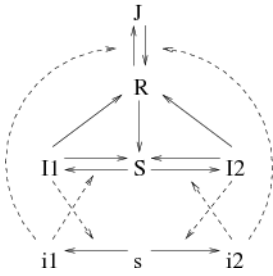


Рисунок 1. Модельные отсеки, возможные переходы (сплошные линии) и передача паразитов (пунктирные линии).

Чтобы упростить обозначения,

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

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

Математическая формулировка модели представляет собой систему уравнений в частных производных с мужчинами на одной стороне,

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

и комары друг друга

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

давайте вспомним это $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ а также $s = 1 - i_1 - i_2$,

3. Состояния равновесия

Давайте сначала изучим состояния равновесия, которые не зависят от x . Существует тривиальное состояние равновесия с

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

Это соответствует ситуации, когда малярия была ликвидирована. Его устойчивость зависит от знака собственных значений матрицы, полученных линеаризацией системы вблизи $(0,0,0,0,0,0)$, а именно с неизвестными по порядку $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

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

Собственные значения $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ и собственные значения двух подматриц

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

Определите воспроизводимость чувствительных и устойчивых паразитов с помощью

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

Тривиальное состояние равновесия устойчиво (все собственные значения отрицательны), если $\alpha_1 < 1$ а также $\alpha_2 < 1$, Тривиальное состояние равновесия неустойчиво (по крайней мере одно собственное значение положительно), если $\alpha_1 > 1$ или если $\alpha_2 > 1$,

В случае $\alpha_1 > 1$ Есть еще одно состояние равновесия. Мы определяем

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

Состояние равновесия

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

i_1^* является положительным корнем

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

а также

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

Это состояние равновесия соответствует ситуации, когда все паразиты чувствительны. Его устойчивость зависит от знака собственных значений следующей матрицы, линеаризации системы вблизи $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b_1' + a_1' I_1^*) & a_1' s_1^* & 0 & 0 & -a_1' J_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b_2' & a_2' s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

где для удобства $s_1^* = 1 - i_1^*$ а также $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$, Собственные значения субматрицы 2×2

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

которые также являются собственными значениями полной матрицы, являются

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

Для этого состояния равновесия мы можем легко увидеть, что $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b_1'}{a_1 a_1'}$. Так что если $\alpha_1 < \alpha_2$ собственное значение подматрицы 2×2 является положительным, поэтому устойчивое состояние является неустойчивым.

Точно так же, если $\alpha_2 > 1$ есть другое состояние равновесия, определяемое $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*$ а также $I_2 = I_2^*$. Формулы те же, что и выше, за исключением того, что a_1' заменяется a_2' , b_1' по b_2' , а также \bar{a}_1 по \bar{a}_2 , $\beta_1, \gamma_1, \delta_1$ а также ε_1 заменены на $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ а также ε_2 . Это состояние равновесия соответствует ситуации, когда все паразиты устойчивы. Линеаризация системы вблизи этого состояния равновесия показывает, что она неустойчива, если $\alpha_1 > \alpha_2$,

Эти результаты предполагают, что если $\alpha_1 > 1$ а также $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ стабилен, если $\alpha_1 > \alpha_2$, а также $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ стабилен, если $\alpha_2 > \alpha_1$,

Примечание. В упрощенной модели, где иммунитет не учитывается ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), мы получаем

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

Это формулы (14,5) и (14,6) в (Андерсон и май, 1991). $1/\beta_1$ «Индекс стабильности Макдональда».

4. Прогрессивные волны

Когда где-то появляются устойчивые паразиты, они начинают распространяться из-за избирательного давления препарата. Цель этого раздела - рассчитать скорость распространения в соответствии с параметрами. Мы предполагаем, что $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. Тривиальное состояние равновесия и состояние равновесия $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ неустойчивы, в то время как устойчивое состояние $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ стабильно. Мы изучаем эволюцию малого возмущения (с компактным носителем) неустойчивого однородного равновесия $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, так что $I_2(0, x) > 0$ (или $i_2(0, x) > 0$) для определенного x .

Ожидается, что это небольшое нарушение распространится во всех направлениях. Если мы посмотрим только на одно направление распространения, мы наблюдаем прогрессивную волну. С математической точки зрения система уравнений в частных производных (1) - (2) допускает решения, которые являются прогрессивными волнами, если существуют положительные функции переменной, также называемой I_1, I_2, R, J, i_1 а также i_2 со злоупотреблением обозначениями, и $v > 0$ в случае, когда волна распространяется в направлении положительного x , с

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

с условиями на краю

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

если $z \rightarrow -\infty$ и условия на краю

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

если $z \rightarrow +\infty$, Заменяем эти прогрессивные волновые решения в системе (1) - (2). Мы получаем

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

а также

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a_1'(1 - i_1 - i_2) I_1 - b_1' i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a_2'(1 - i_1 - i_2) I_2 - b_2' i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}. \end{aligned}$$

Эта система также записывается как система обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, если мы определим $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ а также $j_2 = \frac{di_2}{dz}$, Решения, которые являются прогрессивными волнами, соответствуют положительным орбитам этой новой системы, которые связывают состояния равновесия $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ а также $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$. Мы линеаризуем около этого последнего состояния равновесия. Мы получаем матрицу

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

Чтобы орбиты были положительными вблизи этого состояния равновесия, необходимо, чтобы все собственные значения матрицы были действительными. Рассмотрим собственные значения подматрицы

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\ \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

которые также являются собственными значениями полной матрицы. Они являются корнями полинома $\chi(\lambda) = 0$, с

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d}\lambda + \frac{b_2 b'_2}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

Предложение 1. Существует уникальный $v^* > 0$ для которого многочлен $\chi(\lambda)$ имеет двойной корень, когда $v = v^*$, Мы определяем

$$y = \frac{b_2}{b'_2}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

Полином

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

имеет единственный положительный корень X^* а также

$$v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}.$$

Доказательство. Мы определяем

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

У нас тогда $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$, а также

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

с \mathcal{P} а также \mathcal{Q} которые зависят от параметров и v . Полином $\chi_1(\Lambda)$ имеет двойной корень тогда и только тогда, когда $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$, Давайте изменим это условие. Мы находим, что это эквивалентно $F\left(\frac{y^2}{b'_2 d}\right) = 0$, $F(X)$ имеет один положительный корень. Доказательство приведено в приложении.

В случае $v < v^*$ полином $\chi(\lambda)$ имеет сложные собственные значения, поэтому система не может иметь бегущей волны. Эта ситуация, по сравнению с исследованиями реакционно-диффузионных систем, в которых система выбирает минимальную скорость (Murray, 1989), предполагает следующее:

Гипотеза. Скорость бегущих волн v^* ,

Гипотеза такого рода обычно называется «линейной гипотезой» для систем реакции-диффузии, поскольку она достигается путем линеаризации нелинейной системы уравнений в частных производных вблизи равновесия. Другие исследования (Hosono, 1998) показали, что для некоторых моделей эта гипотеза верна только в пределах определенного диапазона значений параметров. (Weinberger et al., 2002) дал достаточные условия для того, чтобы «линейная гипотеза» была действительной для кооперативных систем. В (Lewis et al., 2002) эти условия используются для конкурентной системы, которая может быть преобразована путем изменения неизвестных в кооперативную систему.

На рисунке 2 показана безразмерная скорость $v^*/\sqrt{b'_2 d} = \sqrt{X^*}$ с точки зрения α_2/α_1 для разных значений $y = b_2/b'_2$, Скорость рассчитывается путем численного поиска корней полиномиального уравнения третьей степени $F(X) = 0$, чтобы нарисовать единственный положительный корень. Обратите внимание, что $v^*/\sqrt{b'_2 d}$ кажется, растущая функция α_2/α_1 , С $y \ll 1$ получаем приближительное выражение

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

На рисунке также показан результат численного моделирования нелинейной системы уравнений в частных производных. Усекаем пространство $-L < x < L$, Начнем с начального условия, которое является лестничной функцией

- устойчивое равновесие с устойчивыми паразитами для $x < -L/2$
- неустойчивое равновесие с чувствительными паразитами для $x > -L/2$,

Мы ждем стабилизации бегущей волны. Тогда скорость оценивается численно. Точки на рисунке соответствуют $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ а также $f = 100\%$, Другие значения параметров такие же, как в разделе 5 (в частности, $y = 0,04$). Одна и та же дискретизация была использована с $L = 1000$ км и $dx = 0,5$ км для различных симуляций. Мы должны были оценить скорость в разное время, когда f менялось (то есть через 50, 30, 20 и 15 лет). В каждом

случае разница между числовой скоростью и скоростью угадывания составляла менее 1%. Подробную информацию о программе (написанной с помощью программного обеспечения Scilab, www.scilab.org) можно найти по адресу www.umisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture_sci.

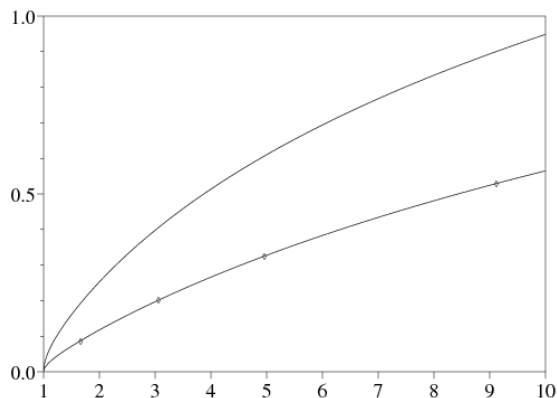


Рисунок 2. Безразмерная скорость $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b'_2 d}$ с точки зрения α_2/α_1 для двух значений $y = b_2/b'_2$, $y = 0,04$ (ниже) и $y = 0,1$ (Вверх). Точки соответствуют численному моделированию нелинейной системы уравнений в частных производных.

Таким образом, моделирование имеет тенденцию подтверждать правильность линейной гипотезы для нашей модели или, по крайней мере, для определенного диапазона значений параметров, содержащих значения, используемые в моделировании.

5. Обсуждение

Основными особенностями модели являются:

- устойчивость может распространяться только в том случае, если воспроизводимость устойчивых паразитов выше воспроизводимости чувствительных паразитов.
- Частное

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b'_2 T'_2)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2}$$

возрастает функция доли f неиммунизированных и инфицированных людей, которые имеют доступ к противомалярийным препаратам, потому что $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$. Если $f = 0$, мы имеем $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ потому что лекарственно-устойчивые паразиты встречаются редко до того, как его применение распространяется (препарат был изобретен по этой причине). В случае $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ для $f = 100\%$, то есть порог f^* так что сопротивление распространяется, если $f > f^*$,

- Скорость распространения сопротивления зависит от соотношения α_2/α_1 смертность комаров, инфицированных резистентными паразитами, степень излечения неиммунизированных людей, инфицированных резистентными паразитами, и коэффициент диффузии комаров. Это возрастающая функция α_2/α_1 ,
- Скорость не зависит от параметров, касающихся иммунизированных лиц (\bar{a}_1, \bar{a}_2, e а также \bar{b}). Этого следует ожидать, поскольку на паразитов не оказывается избирательного давления, когда их хозяин является иммунизированным человеком.
- в заключение v^* не зависит от интенсивности передачи km/P ,

Качественный результат, который говорит о том, что устойчивость распространяется быстрее в районах с лучшим доступом к лекарствам, согласуется с полевыми исследованиями. Например, в Сенегале, стране с населением около десяти миллионов человек, ежегодно наблюдается около миллиона случаев заболевания малярией, что приводит к смерти 8000 человек. Устойчивость к хлорохину появилась в 1988 году в столице Дакаре. С тех пор она увеличилась и распространилась (Сохна и др., 1997; Трапе и др., 2003). В Мломпе, где программа распределения хлорохина проводится уже много лет ($f \approx 100\%$), появление устойчивости к хлорохину было особенно быстрым: отсутствие сопротивления в 1989 г., 10% в 1990 г., 51% в 1991 г., 71% в 1997 г. Без такой программы появление было бы медленнее в Бандафасси: первые случаи в 1993 году, 12% в 1994 году, 16% в 1995 году.

Эти данные можно использовать для сравнения с нашей моделью. В таблице 1 приведены порядки величин параметров, необходимых для расчета скорости (смертность не учитывается). Обратите внимание, что инфекционность появляется раньше ($T_2 < T_1$) у мужчин, зараженных устойчивыми паразитами, как это было предложено в экспериментах, обобщенных в (Коелла, 1998). Так что $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ если $f = 0$, комары, инфицированные устойчивыми паразитами, должны иметь более высокую смертность ($b'_2 > b'_1$). Смертность инфицированных комаров также выше, чем у неинфицированных комаров ($\approx 0,1$ день⁻¹) из (Андерсон и май 1991). Оценим коэффициент диффузии по формуле $d = L^2/tg$ где $L \approx 1$ км - радиус области, которую комар может исследовать в течение дня.

Таблица 1. Оценки параметров, необходимых для расчета скорости

установка	символ	оценить
смертность от комаров i_1	b'_1	0,12 день ⁻¹
смертность от комаров i_2	b'_2	0,2 день ⁻¹
скорость излечения неиммунных	b	0,005 день ⁻¹
скорость излечения с препаратом	\hat{b}	0,1 день ⁻¹
уровень приобретения иммунитета	c	0,003 день ⁻¹
латентный период у комаров	T'_1, T'_2	10 дней
латентный период у мужчин I_1	T_1	10 дней
латентный период у мужчин I_2	T_2	8 дней
распространение комаров	d	1 км ² /день

С оценками в таблице 1, мы имеем $y = b_2/b'_2 = 0,04$. Если $f = 100\%$, то $\alpha_2/\alpha_1 \approx 9,1$ а также $v^* \approx 86$ км / год. Если $f = 30\%$ (средняя оценка по Сенегалу (ВОЗ и ЮНИСЕФ, 2003 г.)), то $\alpha_2/\alpha_1 \approx 1,66$ а также $v^* \approx 14$ км / год. Таким образом, при таком выборе параметров сопротивление распространяется в

шесть раз быстрее в области $cf=100\%$, чем в области $cf=30\%$. Порог f^* , что соответствует $\alpha_1 = \alpha_2$ выше которого сопротивление может распространяться на 17,6%, более разумная оценка, чем 89% (Koella and Antia, 2003, Figure 3).

Наконец, необходимо подчеркнуть, что наша модель является лишь одним шагом в разработке реалистичных пространственных моделей распространения устойчивости к противомаларийным препаратам. Нужно смотреть на точные числовые значения, не забывая много упрощающих гипотез модели; некоторые могут быть выпущены в будущей работе. Другим направлением было бы включение пространственных неоднородностей между городами и сельской местностью или временных изменений в общей численности населения и плотности комаров. В частности, для плотности комаров не учитывались сезонные колебания, что является важным фактором в Сенегале, где плотность комаров очень сильно зависит от количества осадков.

Дополнительные доказательства

$F(X) = 0$ имеет один положительный корень. Это следует из элементарного расчета, используя $y > 0$ а также $z > 0$ (это последнее неравенство эквивалентно $\alpha_2 > \alpha_1$). Действительно, если

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

тогда у нас $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$, а также

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

Простые неравенства показывают, используя это $y > 0$ а также $z > 0$ что дискриминант $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ из $F'(X)$ положительно. X_1 а также X_2 корни $F'(X)$, У нас тогда

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

В случае $c_1 \geq 0$, у нас есть $X_1 X_2 \geq 0$, Итак, мы имеем $X_1 < 0$ а также $X_2 \leq 0$, В таком случае, $F(X)$ однообразен для $X > 0$ с $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ а также $F(X) \rightarrow +\infty$ если $X \rightarrow +\infty$, Таким образом, есть один положительный корень $F(X)$,

В случае $c_1 < 0$, у нас есть $X_1 X_2 < 0$, Итак, мы имеем $X_1 < 0$ а также $X_2 > 0$, $F'(X)$ меняет знак только один раз, когда $X > 0$, Но $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ а также $F(X) \rightarrow +\infty$ если $X \rightarrow +\infty$, Таким образом, есть один положительный корень $F(X)$ и в этом случае тоже.

Спасибо

Николаас Бакаер благодарит математический факультет Университета им. Шейха Анта Диопа в Дакаре, где была проведена часть этой работы.

Библиографические ссылки

- R. M. Anderson et R. M. May, *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, *Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations*, *Math. Methods Appl. Sci.* 25 (2002), 335–46.
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll., WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment, *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 and the S–Gene across Time Scales*, *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 Model*, *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 Competition Models*, *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 Disease Model*, *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 palustre en zone rurale au Sénégal*, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- J.–F. Trape, G. Pison, M.–P. Preziosi, et coll., *Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality*, *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 Cooperative Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 183–218.
- OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*,