

Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии.

Ч. 2. Модель малярии с вакцинацией

С. М. Ндиайе, Е. М. Париллина

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: Ндиайе С. М., Париллина Е. М. Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии. Ч. 2. Модель малярии с вакцинацией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2022. Т. 18. Вып. 4. С. 555–567. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.410>

Предложена математическая модель эпидемии малярии с вакцинацией в популяции людей (хозяев), где передача заболевания осуществляется комаром (переносчиком). Модель распространения малярии, в которой учитывается уровень вакцинации популяции, задается системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Популяция хозяина в любой момент времени делится на четыре подгруппы: восприимчивые, укушенные, инфицированные и восстановленные. Достаточные условия устойчивости равновесия без болезней и эндемического равновесия получены с использованием теории функций Ляпунова. Проведено численное моделирование для изучения влияния параметров модели на распространение заболевания, включая уровень вакцинации популяции.

Ключевые слова: эпидемическая модель, малярия, вакцинация, SEIR модель, эндемическое равновесие.

1. Введение. В течение нескольких десятилетий ученые разрабатывают решения для остановки быстро распространяющихся заболеваний. Удалось найти лекарства от таких заболеваний как лихорадка Денге, желтая лихорадка, бешенство, туберкулез и т. д. Несмотря на эти впечатляющие достижения, все еще существуют заболевания, против которых эффективность вакцин остается достаточно низкой, к ним относится и малярия. До 1990-х годов малярия была одной из самых смертельных болезней в мире, и борьба с ней не приносила больших успехов, особенно в африканских странах с высоким уровнем заболеваемости. До настоящего времени малярией продолжает болеть множество людей во всем мире, особенно в тропиках, субтропиках, странах Африки к югу от Сахары, в странах Азии, Латинской Америки и Ближнего Востока, что побуждает ученых разрабатывать методы борьбы или управления заболеваемостью малярией.

Для устранения малярии было использовано несколько методов. Например, в Африке применяли традиционные средства защиты, разработанные местными специалистами. Предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) вакцина (RTS,S/AS01 (RTS,S)) обладает очень низкой эффективностью. Вакцина RTS,S/AS01 (RTS,S) — это вакцина, действующая против *Plasmodium falciparum* — паразита, который является источником самой смертельной формы малярии в мире и имеет наибольшую распространенность в Африке. По данным ВОЗ, вакцина значительно снижает заболеваемость малярией, а также тяжелой формой малярии с потенциально опасными последствиями для жизни детей. На сегодняшний день вак-

цина против малярии RTS,S применяется в некоторых африканских странах, таких как Гана, Кения и Малави.

Кратко опишем типы вакцин от малярии, используемые в настоящее время. За последние 10 лет разработка вакцин против малярии находится в стадии клинического или доклинического развития. Сейчас проводится несколько клинических испытаний, но ни одна вакцина не показала достаточно высокой эффективности. Тем не менее, определенный уровень клинического иммунитета от малярии может быть выработан вакцинацией. Вакцины воздействуют на переносчика малярии в различных стадиях его жизненного цикла. По эффекту воздействия и типу иммунной реакции их можно разделить на группы:

- 1) вакцины против стадий пре-эритроцитов;
- 2) вакцины против бесполок стадий в крови;
- 3) вакцины, блокирующие передачу вируса.

При разработке вакцин пользуются математическими моделями, в основном с помощью аппарата дифференциальных уравнений, чтобы иметь представление о том, как протекает эпидемия малярии и насколько эффективна вакцина. Параметр, описывающий долю вакцинированного населения, может меняться в зависимости от текущей ситуации в обществе. Наиболее популярной эпидемической моделью можно назвать модель SIR и ее модификации [1]. В этой работе предлагается модифицированная эпидемическая модель распространения малярии с вакцинацией, основанная на модели SEIR. В настоящей работе, в отличие от стандартных моделей, популяция не является замкнутой, принимается во внимание фактор перехода из популяции переболевших в популяцию восприимчивых (что типично для малярии и подтверждается медицинскими исследованиями), а также принимается во внимание уровень вакцинации населения.

К классическим моделям распространения эпидемии относится модель, приведенная в работах Росса (1911 г.) и Макдональда (1957 г.) [2, 3], которые считаются создателями модели SIR и ее модификаций. Отметим работу [4], в которой проводятся сравнение и калибровка модели SIR развития эпидемического процесса с использованием реальных данных по заболеваемости COVID-19.

Модель, приведенная в данной работе, определяется системой дифференциальных уравнений, описывающих динамику заболевания в популяции людей, при этом учитывается уровень вакцинации населения. Отметим также работы [5–17], в которых проводится математическое моделирование многих других трансмиссивных заболеваний на основе похожих эпидемических моделей. Многие инфекционные заболевания передаются в популяцию человека переносчиками, к таким заболеваниям относятся и малярия. Особенности ее передачи (переливание крови, передача, вызванная трансплантацией или полученная при помощи зараженной иглы) описаны в [18]. Предположим, что прямой передачей вируса малярии можно пренебречь из-за ее низкого уровня по сравнению с уровнем передачи от комара, это существенно упрощает математическую модель.

Данная статья — продолжение работы [19], в которой была рассмотрена эпидемическая модель малярии в отсутствие вакцинации. В ней предлагается математическая модель развития малярии в популяции людей, которые делятся на восприимчивых, подвергшихся воздействию, зараженных и выздоровевших. Изучается устойчивость точек равновесия системы дифференциальных уравнений, описывающих модель. Анализ показывает, что существуют равновесия, которые характеризуют состояние системы без эпидемии, а также устойчивые состояния в присутствии эпи-

демии. С помощью теории функций Ляпунова и критерия Рауса — Гурвица изучается проблема асимптотической устойчивости равновесий [20]. Показано, что точка равновесия без заболевания является локально асимптотически устойчивой, когда $R_0 \leq 1$. Точка эндемического равновесия также локально асимптотически устойчива, когда $R_0 \leq 1$. В работах [20–26] показано, что динамика системы определяется значением базового репродуктивного числа R_0 . Если $R_0 \leq 1$, состояние системы в отсутствие болезни устойчиво. Если $R_0 \geq 1$, существует единственное эндемическое равновесие и оно асимптотически устойчиво. В работе проводится численное моделирование для исследования влияния уровня вакцинации населения на распространение болезни.

Статья имеет следующую структуру. В п. 2 предлагается эпидемическая модель малярии с вакцинацией. Точки равновесия для этой модели изучаются в п. 3. Устойчивость точек равновесия исследована в п. 4. Численное моделирование проведено в п. 5. Завершает статью заключение (п. 6).

2. Эпидемическая модель малярии с вакцинацией. Схема, иллюстрирующая распространение малярии среди популяции, в которой производится вакцинация против малярии, изображена на рис. 1. Предполагается, что имеются две популяции, *хозяин* (человеческая популяция) и *вектор* (популяция комаров), но в работе рассматривается только человеческая популяция, учитывая популяцию комаров в виде параметра модели. В представленной модели вакцинация проводится среди восприимчивой части популяции. Для учета вакцинации в модель вводится параметр dv , равный проценту вакцинированных индивидуумов в популяции. Популяция предполагается незамкнутой.

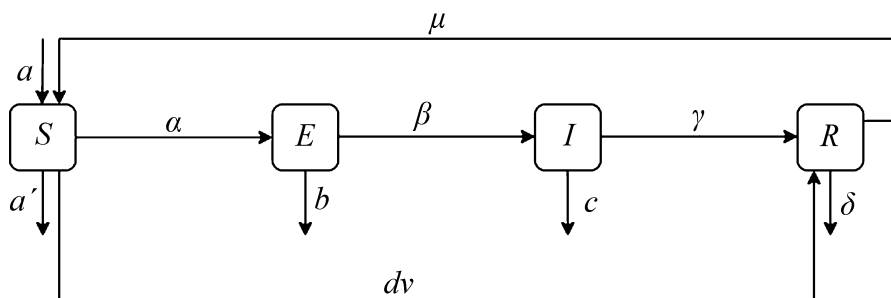


Рис. 1. SEIR модель малярии с вакцинацией

В модели используются следующие обозначения. Переменные модели: $N(t)$ — численность популяции людей; $S(t)$ — численность субпопуляции восприимчивых людей; $E(t)$ — численность субпопуляции укушенных вектором людей; $I(t)$ — численность субпопуляции инфицированных людей; $R(t)$ — численность субпопуляции выздоровевших людей. Параметры модели: a — коэффициент рождаемости в популяции людей; a' — коэффициент смертности в субпопуляции S ; b — коэффициент смертности в субпопуляции E ; c — коэффициент смертности в инфицированной субпопуляции I ; δ — коэффициент смертности в субпопуляции выздоровевших R ; α_1 — интенсивность укусов в расчете на одного человека одним комаром (определяется как количество укусов за единицу времени); α_2 — коэффициент активности заразности инфицированных малярией комаров; β — интенсивность перехода людей из субпопуляции E в I , т. е. с начинающимися симптомами заболевания; γ — интенсивность излечения людей, т. е. перехода из субпопуляции I в R ; μ — коэффициент перехо-

да людей из субпопуляции выздоровевших в восприимчивые; $dv \in (0, 1)$ — уровень вакцинации восприимчивой части популяции.

Математическая модель динамики субпопуляций в присутствии вакцинации может быть представлена аналитически следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\alpha I(t)S(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t) - dvS(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \alpha I(t)S(t) - bE(t) - \beta E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) + dvS(t) - \delta R(t) - \mu R(t), \end{aligned} \quad (1)$$

где $\alpha = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0}$.

Отметим, что вакцинация учитывается через слагаемое $dvS(t)$, которое присутствует в правых частях первого и четвертого уравнений со знаками «минус» и «плюс» соответственно. Предполагается, что параметр dv не меняется во времени, а случай, когда он может быть управлением, будет рассмотрен в дальнейших исследованиях авторов. В данной работе влияние этого параметра на развитие эпидемии демонстрируется с помощью численного моделирования в п. 5.

Заданы начальные условия для системы уравнений (1):

$$S(0) \geq 0, \quad E(0) \geq 0, \quad I(0) \geq 0, \quad R(0) \geq 0, \quad (2)$$

и, следовательно, начальное условие для общей численности популяции есть $N(0) = N_0 = S(0) + E(0) + I(0) + R(0) \geq 0$.

3. Точки равновесия. Изучим две точки равновесия, а именно равновесие без болезни и эндемическую точку равновесия динамической системы, описанной уравнениями (1) с начальными условиями (2).

Для определения точек равновесия системы (1) решаем такую систему:

$$\begin{aligned} -\alpha I(t)S(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t) - dvS(t) &= 0, \\ \alpha I(t)S(t) - bE(t) - \beta E(t) &= 0, \\ \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t) &= 0, \\ \gamma I(t) + dvS(t) - \delta R(t) - \mu R(t) &= 0. \end{aligned}$$

Ее решение дает две точки равновесия:

- точка равновесия без болезни $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$;
- точка равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$, где

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{(b + \beta)(c + \gamma)}{\alpha_1 \alpha_2 \beta}, \\ E^* &= \frac{c + \gamma}{\beta} I^*, \\ I^* &= \frac{(b + \beta)(c + \gamma)((\delta + \mu)(aN_0 - a') - \delta dv)}{\alpha_1 \alpha_2 ((b + \beta)(c + \gamma)(\delta + \mu) - \mu \gamma \beta)}, \\ R^* &= \frac{\gamma}{\delta + \mu} I^* + \frac{dv}{\delta + \mu} S^*. \end{aligned}$$

Точка E_e называется эндемической точкой равновесия, при которой есть ненулевая часть популяции восприимчивых, укушенных, зараженных и выздоровевших. Скорость выздоровления зависит от тяжести заболевания и стратегий, принятых для устранения болезни.

З а м е ч а н и е. Способ вычисления базового репродуктивного числа R_0 описан в статье [19]. По сравнению с R_0 , вычисленным в [19], число R_0 остается неизменным, и оно равно

$$R_0 = \frac{\alpha_1 \alpha_2 \beta}{(b + \beta)(c + \gamma)}. \quad (3)$$

4. Исследование устойчивости равновесий.

4.1. Локальная устойчивость точки равновесия без болезни. Получим условия устойчивости точек равновесия в эпидемической модели в присутствии вакцинации.

Утверждение 1. Если $R_0 < 1$, то точка равновесия без болезни $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$ локально асимптотически устойчива.

Д о к а з а т е л ь с т в о. Матрица Якоби, соответствующая системе (1), имеет вид

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I - a' - dv & 0 & -\frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S & \mu \\ \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I & -b - \beta & \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке E_s равна

$$J(E_s) = \begin{pmatrix} -a' - dv & 0 & -\alpha_1 \alpha_2 & \mu \\ 0 & -b - \beta & \alpha_1 \alpha_2 & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Определив собственные значения матрицы $J(E_s)$ и приравняв ее определитель к нулю, получим уравнение

$$\lambda^4 + B_1 \lambda^3 + B_2 \lambda^2 + B_3 \lambda + B_4 = 0,$$

где

$$B_1 = a' + \delta + \mu + dv + \beta + b + c + \gamma,$$

$$B_2 = (a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu + (b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2 + (a' + dv + \delta + \mu)(b + \beta + c + \gamma),$$

$$B_3 = (a' + dv + \delta + \mu)[(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2] + [(a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu](b + \beta + c + \gamma),$$

$$B_4 = [(a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu][(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2] + \mu dv.$$

Характеристическое уравнение имеет четыре решения, которые являются собственными значениями матрицы $J(E_s)$. Критерий Рауса—Гурвица заключается в следующем. Чтобы динамическая система (1) была устойчива, необходимо и достаточно, чтобы все главные диагональные миноры определителя Гурвица были бы положительны при условии, что коэффициент при наибольшей степени в характеристическом уравнении был бы положителен. Используем этот критерий, для чего запишем вспомогательную матрицу

$$\begin{vmatrix} 1 & B_2 & B_4 & 0 & 0 \\ B_1 & B_3 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} & B_4 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4}{B_1 B_2 - B_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{vmatrix}.$$

Применяя критерий Рауса—Гурвица, находим, что система (1) асимптотически устойчива в точке равновесия E_s , если выполнены неравенства

$$\begin{aligned} B_1 &> 0, \\ \frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} &> 0, \\ \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4}{B_1 B_2 - B_3} &> 0, \\ B_4 &> 0, \end{aligned}$$

что эквивалентно системе

$$\begin{aligned} B_1 &> 0, \\ B_1 B_2 - B_3 &> 0, \\ B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4 &> 0, \\ B_4 &> 0. \end{aligned}$$

Проверим справедливость этих неравенств при условии, что $R_0 < 1$. Неравенство $R_0 < 1$ эквивалентно неравенству $(b + \beta)(c + \gamma) - \alpha_1 \alpha_2 \beta > 0$. Очевидно, что $B_1 > 0$. Из условия $R_0 < 1$ следует, что $B_4 > 0$. Подставляя выражения для B_1 , B_2 и B_3 в выражение $B_1 B_2 - B_3$, после несложных алгебраических преобразований получим, что $B_1 B_2 - B_3 > 0$ при $R_0 < 1$. Аналогично находим, что $B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4 > 0$ при $R_0 < 1$. Алгебраические вычисления были сделаны с использованием программы Matlab. Утверждение доказано. \square

4.2. Локальная устойчивость эндемического равновесия E_e .

Утверждение 2. Если $R_0 > 1$ и $dv < \frac{1}{8}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$, то эндемичная точка равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ локально асимптотически устойчива.

Доказательство. Матрица Якоби, соответствующая системе (1), имеет вид

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I - a' - dv & 0 & -\frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S & \mu \\ \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I & -b - \beta & \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ равна

$$J(E_e) = \begin{pmatrix} -\alpha_1 \alpha_2 \frac{I^*}{N_0} - a' - dv & 0 & -\alpha_1 \alpha_2 \frac{S^*}{N_0} & \mu \\ \alpha_1 \alpha_2 \frac{I^*}{N_0} & -b - \beta & \alpha_1 \alpha_2 \frac{S^*}{N_0} & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Определим собственные значения этой матрицы. Приравняв ее определитель к нулю, получаем уравнение

$$\lambda^4 + C_1 \lambda^3 + C_2 \lambda^2 + C_3 \lambda + C_4 = 0,$$

где

$$C_1 = b + c + \delta + \beta + \gamma + \mu + a' + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^*,$$

$$\begin{aligned}
C_2 &= \left(a' + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^* \right) (\delta + \mu) + b + \beta + c + \gamma + \\
&+ \left(a' + \delta + \mu + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^* \right) (b + c + \beta + \gamma) - \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S^*, \\
C_3 &= \left(a' + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^* \right) (\delta + \mu) (b + c + \beta + \gamma) + \\
&+ (b + \beta) (c + \gamma) \left(a' + \delta + \mu + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^* \right) - \frac{\beta \alpha_1 \alpha_2}{N_0} S^*,
\end{aligned}$$

$$C_4 = (b + \beta) (c + \gamma) (\delta + \mu) \left(a' + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} I^* \right) + \frac{\beta \mu \alpha_1 \alpha_2}{N_0} (dv S^* + \gamma I^*) - \frac{\alpha_1 \alpha_2 \beta a' (\delta + \mu)}{N_0} S^*.$$

Характеристическое уравнение имеет четыре решения, которые являются собственными значениями матрицы $J(E_e)$.

Используем критерии Рауса—Гурвица для изучения устойчивости системы в точке E_e . Для этого запишем вспомогательную матрицу (матрицу Гурвица)

$$\begin{vmatrix}
1 & C_2 & C_4 & 0 & 0 \\
C_1 & C_3 & 0 & 0 & 0 \\
\frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} & C_4 & 0 & 0 & 0 \\
\frac{C_1}{C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
\frac{C_1 C_2 - C_3}{C_4} & 0 & 0 & 0 & 0
\end{vmatrix}.$$

Применяя критерий Рауса—Гурвица, определяем, что система (1) асимптотически устойчива в точке равновесия E_e , если выполнены следующие неравенства:

$$\begin{aligned}
C_1 &> 0, \\
\frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} &> 0, \\
\frac{C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4}{C_1 C_2 - C_3} &> 0, \\
C_4 &> 0,
\end{aligned}$$

что эквивалентно системе

$$\begin{aligned}
C_1 &> 0, \\
C_4 &> 0, \\
C_1 C_2 - C_3 &> 0, \\
C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4 &> 0.
\end{aligned}$$

Проверим справедливость этих неравенств при условии, что $R_0 > 1$ и $dv < \frac{1}{8}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$. Очевидно, что $C_1 > 0$, если $I^* > 0$, последнее неравенство выполнено при $dv < \frac{1}{8}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$. Из условия $R_0 > 1$ следует, что $S^* < 1$. Подставляя выражения S^* , I^* , R^* и E^* в C_1 , C_2 , C_3 и C_4 , после несложных алгебраических преобразований получаем, что последняя система неравенств выполняется. Алгебраические вычисления были сделаны с помощью программы Matlab. Утверждение доказано. \square

5. Численное моделирование. Опишем результаты численного моделирования, в котором учитывается вакцинация населения как инструмент борьбы с малярией. При моделировании применялась программа Matlab. Приведем параметры, для которых проводилось численное моделирование с вакцинацией:

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{\max}	R_0
На рис. 2											
0.8	0.9	0.3	0.4	0.01	0.8	0.01	0.2	0.4	0.01	60	0.54
На рис. 3											
0.8	0.9	0.5	0.15	0.01	0.8	0.01	0.05	0.15	0.01	60	2.18

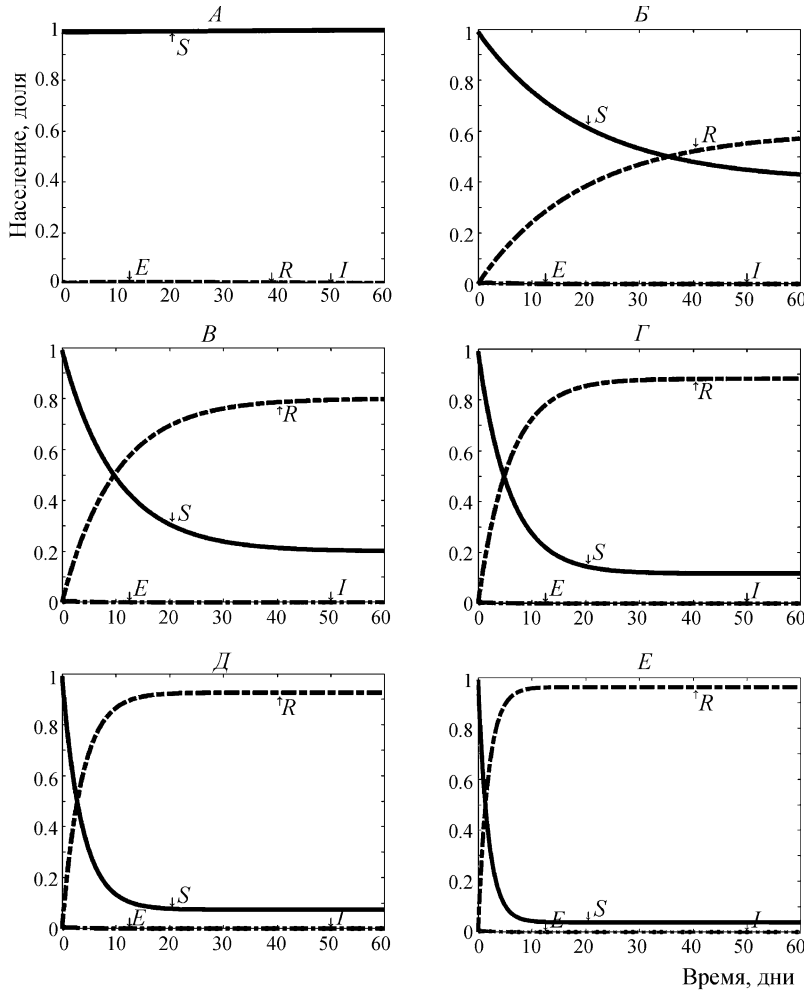


Рис. 2. Развитие эпидемического процесса при $R_0 < 1$ для различных значений dv
 А – $dv = 0.00$; Б – $dv = 0.03$; В – $dv = 0.08$; Г – $dv = 0.15$; Д – $dv = 0.25$; Е – $dv = 0.50$.

Особое внимание уделяется изучению влияния параметра dv , оценивающего уровень вакцинации популяции, на характер развития эпидемии. Были рассмотрены следующие значения параметра dv : 0.00, 0.03, 0.08, 0.15, 0.25, 0.50 для двух наборов

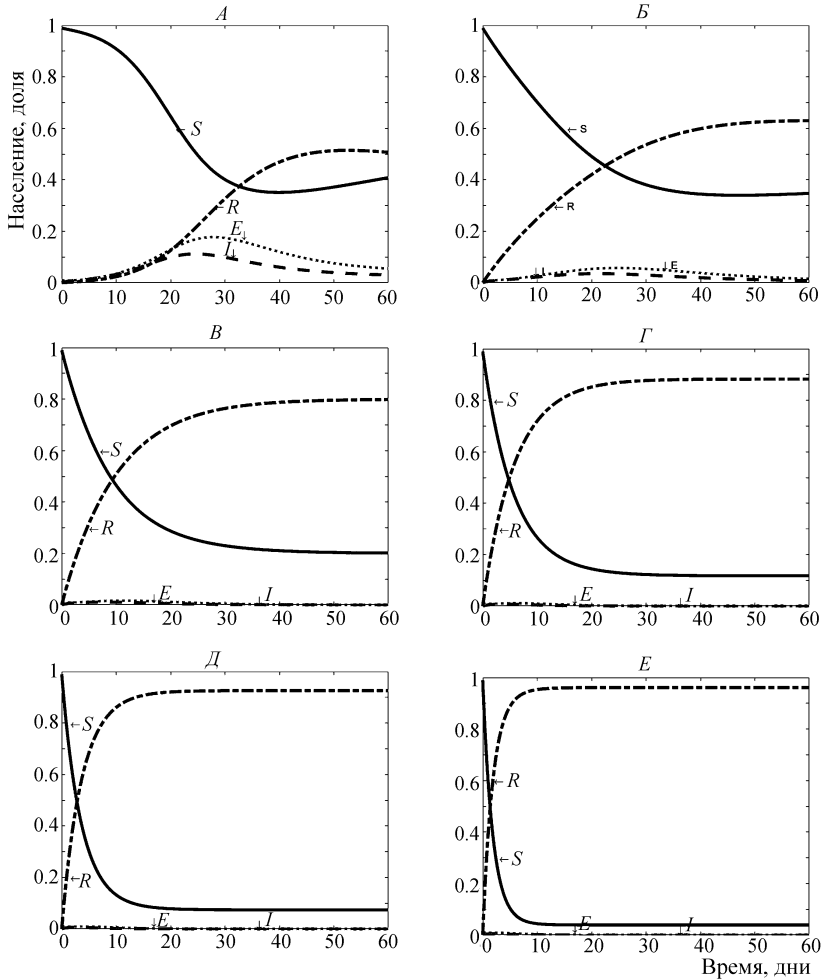


Рис. 3. Развитие эпидемического процесса при $R_0 > 1$ для различных значений dv
 А — $dv = 0.00$; Б — $dv = 0.03$; В — $dv = 0.08$; Г — $dv = 0.15$; Д — $dv = 0.25$; Е — $dv = 0.50$.

других параметров, представленных выше, с разными значениями R_0 : 0.54 для первого набора данных и 2.18 для второго. Значение R_0 вычислено по формуле (3) для каждого набора данных.

На рис. 2 представлены результаты численного моделирования динамики популяции для первого набора данных, для которого $R_0 < 1$. Если посмотреть на рис. 2, А, то можно заметить, это заболевание практически отсутствует, а кривые, показывающие динамику субпопуляций, практически линейны, что говорит о стабильности состава популяции. На рис. 2, Б, В при низком проценте вакцинации населения (3 и 8%) кривая субпопуляции выздоравливающих $R(t)$ кажется «почти экспоненциальной», кривая субпопуляции восприимчивых особей имеет тенденцию к постепенному уменьшению, т. е. восприимчивые переходят в группу выздоравливающих, а кривая субпопуляции инфицированных $I(t)$ практически равна нулю, т. е. заболевание полностью исчезает из популяции. На рис. 2, Г–Е при увеличении количества вакцинированного населения (15, 25 и 50% соответственно) кривая субпопуляции выздо-

ровевших особей быстро растет и становится практически линейной в определенный момент времени. Кривая субпопуляции восприимчивых быстро уменьшается, прежде чем стать линейной, а субпопуляция инфицированных $I(t)$ практически равна нулю, другими словами, болезнь полностью исчезает из популяции.

Рассмотрим второй набор данных, для которого $R_0 > 1$. На рис. 3, А можно заметить, что заболевание присутствует в популяции, и кривые, соответствующие субпопуляциям, немонотонны, $S(t)$ сначала убывает, потом возрастает, тогда как $R(t)$, $E(t)$ и $I(t)$ сначала возрастают, потом убывают. На рис. 3, Б, В при низком уровне вакцинации населения (3 и 8 % соответственно) кривая субпопуляции выздоравливающих $R(t)$ растет почти экспоненциально, субпопуляция восприимчивых $S(t)$ быстро сокращается и переходит в группу выздоравливающих $R(t)$ благодаря вакцинации, при этом субпопуляция инфицированных $I(t)$ в некоторый момент времени становится линейной, т. е. заболевание постепенно исчезает из популяции из-за вакцинации населения. На рис. 3, Г–Е при высоком количестве вакцинированного населения (15, 25 и 50 % соответственно) кривая субпопуляции выздоравливающих $R(t)$ быстро возрастает и в определенный момент становится практически линейной. Кривая субпопуляции восприимчивых $S(t)$ быстро убывает и также становится близкой к линейной функции, а кривая субпопуляции инфицированных $I(t)$ практически равна нулю на всем временном интервале, что свидетельствует о полном исчезновении болезни в популяции.

Численное моделирование, несомненно, демонстрирует, что вакцинация играет важную роль в обеспечении устойчивости населения к болезни и предотвращении развития эпидемии. Несмотря на то, что не существует высокоэффективной вакцины от малярии, крайне важно вакцинировать население имеющимися вакцинами, а также рекомендовать использование других профилактических средств борьбы с малярией (лекарства, пропитанные противомоскитные сетки и т. д.), чтобы уменьшить значения параметров, характеризующих скорость передачи болезни.

6. Заключение. В работе представлена математическая модель эпидемии малярии, основанная на SEIR модели. Особенности предложенной модели является то, что популяция не является замкнутой, принимаются во внимание фактор перехода из популяции переболевших в популяцию восприимчивых (что типично для малярии и подтверждается медицинскими исследованиями, но не свойственно для SEIR модели), а также уровень вакцинации населения. Изучены две точки равновесия системы: равновесие без болезни и эндемическое. Численное моделирование показывает, что чем выше уровень вакцинации населения, тем быстрее удастся «погасить» эпидемию. К сожалению, малярия относится к заболеваниям, для которых вакцины — это типично низкий уровень защиты, но благодаря вакцинации большей части населения можно успешно управлять течением эпидемии. В качестве дальнейших исследований авторы выделяют построение моделей с учетом двух популяций, включая популяцию комаров, а также построение модели оптимального управления для такой модели, где управляемой переменной будет уровень вакцинации населения. Также интересной является задача калибровки параметров модели для отдельных регионов планеты, особенно страдающих от высокого уровня заболеваемости малярией.

Литература

1. Sokolov S. V., Sokolova A. L. HIV incidence in Russia: SIR epidemic model-based analysis // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2019. Т. 15. Вып. 4. С. 616–623. <https://doi.org/10.21638/11702/spbu10.2019.416>

2. *Smith D. L., Battle K. E., Hay S. I., Barker C. M., Scott T. W., McKenzie F. E.* Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8. N 4. Art. N e1002588.
3. *MacDonald G.* Epidemiological basis of malaria control // *Bull. World Health Organ.* 1956. Vol. 15. N 3–5. P. 613–626.
4. *Захаров В. В., Бальжикина Ю. Е.* Прогнозирование динамики эпидемии коронавируса (COVID-19) на основе метода прецедентов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2020. Т. 16. Вып. 3. С. 249–259. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.303>
5. *Feng Z., Hernandez V.* Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever // *Math. Biol.* 1997. P. 523–544.
6. *Qiu Z.* Dynamical behavior of a vector-host epidemic model with demographic structure // *Computers & Mathematics with Applications.* 2008. Vol. 56. N 12. P. 3118–3129.
7. *Sirbu A., Lorento V., Servedio V., Tria F.* Opinion dynamics: models, extensions and external effects // *Physics and Society.* 2016. Vol. 5. P. 363–401.
8. *Bushman M., Antia R., Udhayakumar V., de Roode J. C.* Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria // *PLoS Biol.* 2018. Vol. 16. N 8. Art. N e2005712. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005712>
9. *Turner A., Jung C., Tan P., Gotika S., Mago V.* A comprehensive model of spread of malaria in humans and mosquitos // *SoutheastCon.* 2015. P. 1–6. <https://doi.org/10.1109/SECON.2015.7132968>
10. *Hong H., Wang N., Yang J.* Implications of stochastic transmission rates for managing pandemic risks // *Rev. Financ. Stud.* 2021. Feb. 9. N hhaa132. <https://doi.org/10.1093/rfs/hhaa132>
11. *Gómez-Hernández E. A., Ibarguen-Mondragón E.* A two patch model for the population dynamics of mosquito-borne diseases // *J. Phys.: Conference Series.* 2019. Vol. 1408. N 1. Art. N 012002.
12. *Katgang J. C., Thron C. P.* Analysis of malaria control measures' effectiveness using multistage vector model // *Bull. Math. Biol.* 2019. Vol. 81. P. 4366–4411.
13. *Александров А. Ю.* Условия перманентности моделей динамики популяций с переключениями и запаздыванием // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2020. Т. 16. Вып. 2. С. 88–99. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.201>
14. *Chang S. L., Piraveenan M., Pattison P., Prokopenko M.* Game theoretic modelling of infectious disease dynamics and intervention methods: a review // *Journal of Biological Dynamics.* 2020. Vol. 14 (1). P. 57–89.
15. *Cai L., Tuncer N., Martcheva M.* How does within-host dynamics affect population-level dynamics? Insights from an immuno-epidemiological model of malaria // *Mathematical Methods in the Applied Sciences.* 2017. Vol. 40. N 18. P. 6424–6450.
16. *Maliki O., Romanus N., Onyemegbulem B.* A mathematical modelling of the effect of treatment in the control of malaria in a population with infected immigrants // *Applied Mathematics.* 2018. Vol. 9. P. 1238–1257.
17. *Baygents G., Bani-Yaghoub M.* A mathematical model to analyze spread of hemorrhagic disease in white-tailed deer population // *Journal of Applied Mathematics and Physics.* 2017. Vol. 5. N 11. P. 2262–2282.
18. *Wiwanitkit V.* Unusual mode of transmission of dengue // *Journal of Infect. Dev. Ctries.* 2009. Vol. 4. P. 051–054.
19. *Ндуаёе С. М., Париллина Е. М.* Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии. Ч. 1. Модель малярии без вакцинации // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2022. Т. 18. Вып. 2. С. 263–277. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.207>
20. *Ndiaye S. M.* Modélisation d'un système de pêche avec maladie // *Bachelor Thesis. Supervisé par M. Lam, F. Mansal.* Dakar: Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2017. P. 3–10.
21. *Aldila D., Seno H. A.* Population dynamics model of mosquito-borne disease transmission, focusing on mosquitoes' biased distribution and mosquito repellent use // *Bull. Math. Biol.* 2019. Vol. 81. P. 4977–5008.
22. *Lipsitch M., Cohen T., Cooper B., Robins J. M., Ma S., James L., Gopalakrishna G., Chew S. K., Tan C. C., Samore M. H., Fisman D., Murray M.* Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 1966–1970.
23. *Britton T.* Stochastic epidemic models: A survey // *Mathematical Biosciences.* 2010. Vol. 225. Iss. 1. P. 24–35.
24. *Diekmann O., Heesterbeek A. P., Roberts M. G.* The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models // *J. R. Soc. Interface.* 2010. Vol. 7. P. 873–885.

25. Van den Driessche P. Reproduction numbers of infectious disease models // *Infect. Dis. Model.* 2017. Vol. 2. P. 288–303.

26. Jones J. H. Notes on R_0 // Department of Anthropological Sciences. Stanford, CA, USA. 2007. Vol. 323. P. 1–19.

Статья поступила в редакцию 15 августа 2022 г.

Статья принята к печати 1 сентября 2022 г.

Контактная информация:

Ндиайе Серинь Моду — аспирант; mamounepourtoi@gmail.com

Париллина Елена Михайловна — д-р физ.-мат. наук, проф.; e.parilina@spbu.ru

An epidemic model of malaria without and with vaccination. Pt 2. A model of malaria with vaccination

S. M. Ndiaye, E. M. Parilina

St Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Ndiaye S. M., Parilina E. M. An epidemic model of malaria without and with vaccination. Pt 2. A model of malaria with vaccination. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2022, vol. 18, iss. 4, pp. 555–567. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.410> (In Russian)

The article proposes a mathematical model of a malaria epidemic with vaccination in a population of people (hosts), where the disease is transmitted by a mosquito (carrier). The malaria transmission model is defined by a system of ordinary differential equations, which takes into account the level of vaccination in the population. The host population at any given time is divided into four subgroups: susceptible, vector-bitten, infected, and recovered. Sufficient conditions for the stability of a disease-free equilibrium and endemic equilibrium are obtained using the theory of Lyapunov functions. Numerical modeling represents the influence of parameters (including the vaccination level of the population) on the disease spread.

Keywords: epidemic model, malaria, vaccination, SEIR model, endemic equilibrium.

References

1. Sokolov S. V., Sokolova A. L. HIV incidence in Russia: SIR epidemic model-based analysis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2019, vol. 15, iss. 4, pp. 616–623. <https://doi.org/10.21638/11702/spbu10.2019.416>

2. Smith D. L., Battle K. E., Hay S. I., Barker C. M., Scott T. W., McKenzie F. E. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4, Art. no. e1002588. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002588>

3. MacDonald G. Epidemiological basis of malaria control. *Bull. World Health Organ.*, 1956, vol. 15, no. 3–5, pp. 613–626.

4. Zakharov V. V., Balykina Yu. E. Prognozirovaniye dinamiki epidemii koronavirusa (COVID-19) na osnove metoda precedentov [Predicting the dynamics of the coronavirus (COVID-19) epidemic based on the case-based reasoning approach]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2020, vol. 16, iss. 3, pp. 249–259. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.303> (In Russian)

5. Feng Z., Hernandez V. Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *Math. Biol.*, 1997, pp. 523–544.

6. Qiu Z. Dynamical behavior of a vector-host epidemic model with demographic structure. *Computers & Mathematics with Applications*, 2008, vol. 56, no. 12, pp. 3118–3129.

7. Sirbu A., Lorento V., Servedio V., Tria F. Opinion dynamics: models, extensions and external effects. *Physics and Society*, 2016, vol. 5, pp. 363–401.

8. Bushman M., Antia R., Udhayakumar V., de Roode J. C. Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria. *PLoS Biol.*, 2018, vol. 16, no. 8, Art. no. e2005712. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005712>
9. Turner A., Jung C., Tan P., Gotika S., Mago V. A comprehensive model of spread of malaria in humans and mosquitos. *SoutheastCon*, 2015, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1109/SECON.2015.7132968>
10. Hong H., Wang N., Yang J. Implications of stochastic transmission rates for managing pandemic risks. *Rev. Financ. Stud.*, 2021, Feb. 9, no. hhaa132. <https://doi.org/10.1093/rfs/hhaa132>
11. Gómez-Hernández E. A., Ibargüen-Mondragón E. A two patch model for the population dynamics of mosquito-borne diseases. *J. Phys.: Conference Series*, 2019, vol. 1408, no. 1, Art. no. 012002.
12. Kamgang J. C., Thron C. P. Analysis of malaria control measures' effectiveness using multistage vector model. *Bull. Math. Biol.*, 2019, vol. 81, pp. 4366–4411.
13. Aleksandrov A. Yu. Usloviya permanentnosti modelej dinamiki populyacij s pereklyucheniyami i zapazdyvaniem [Permanence conditions for models of population dynamics with switches and delay]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2020, vol. 16, iss. 2, pp. 88–99. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.201> (In Russian)
14. Chang S. L., Piraveenan M., Pattison P., Prokopenko M. Game theoretic modelling of infectious disease dynamics and intervention methods: a review. *Journal of Biological Dynamics*, 2020, vol. 14 (1), pp. 57–89.
15. Cai L., Tuncer N., Martcheva M. How does within-host dynamics affect population-level dynamics? Insights from an immuno-epidemiological model of malaria. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 2017, vol. 40, no. 18, pp. 6424–6450.
16. Maliki O., Romanus N., Onyemegbulem B. A mathematical modelling of the effect of treatment in the control of malaria in a population with infected immigrants. *Applied Mathematics*, 2018, vol. 9, pp. 1238–1257.
17. Baygents G., Bani-Yaghoub M. A mathematical model to analyze spread of hemorrhagic disease in white-tailed deer population. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, 2017, vol. 5, no. 11, pp. 2262–2282.
18. Wiwanitkit V. Unusual mode of transmission of dengue. *Journal of Infect. Dev. Ctries*, 2009, vol. 4, pp. 051–054.
19. Ndiaye S. M., Parilina E. M. Epidemicheskaja model' mal'arii bez vakcinacii i pri ee nalichii. Ch. 1 Model' mal'arii bez vaksinatcii [An epidemic model of malaria without and with vaccination. Pt 1. A model of malaria without vaccination]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2022, vol. 18, iss. 2, pp. 263–277. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.207> (In Russian)
20. Ndiaye S. M. Modélisation d'un système de pêche avec maladie [Modeling a fishery system with disease]. *Bachelor Thesis*, supervisé par M. Lam, F. Mansal. Dakar, Université Cheikh Anta Diop de Dakar Press, 2017, pp. 3–10.
21. Aldila D., Seno H. A. Population dynamics model of mosquito-borne disease transmission, focusing on mosquitoes' biased distribution and mosquito repellent use. *Bull. Math. Biol.*, 2019, vol. 81, pp. 4977–5008.
22. Lipsitch M., Cohen T., Cooper B., Robins J. M., Ma S., James L., Gopalakrishna G., Chew S. K., Tan C. C., Samore M. H., Fisman D., Murray M. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*, 2003, vol. 300, pp. 1966–1970.
23. Britton T. Stochastic epidemic models: A survey. *Mathematical Biosciences*, 2010, vol. 225, iss. 1, pp. 24–35.
24. Diekmann O., Heesterbeek A. P., Roberts M. G. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J. R. Soc. Interface*, 2010, vol. 7, pp. 873–885.
25. Van den Driessche P. Reproduction numbers of infectious disease models. *Infect. Dis. Model.*, 2017, vol. 2, pp. 288–303.
26. Jones J. H. Notes on R0. *Department of Anthropological Sciences*. Stanford, CA, USA, 2007, vol. 323, pp. 1–19.

Received: August 15, 2022.

Accepted: September 1, 2022.

Authors' information:

Serigne M. Ndiaye — Postgraduate Student; mamounepourtou@gmail.com

Elena M. Parilina — Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor; e.parilina@spbu.ru