

Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков

М.А. Арепьева¹, А.С. Колбин^{1,2}, С.В. Сидоренко³, А.А. Курылев²,
Ю.Е. Балыкина¹, Н.В. Мухина², А.А. Спиридонова²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Приобретенная антибиотикорезистентность является одной из ведущих причин смертности и заболеваемости от инфекционных болезней. Математическое моделирование может дать возможность прогнозировать дальнейшее распространение резистентности и, в некоторой степени, управлять ее динамикой. Цель настоящего исследования — построение математической модели, описывающей зависимость между уровнем резистентности и объемом (структурой) потребления антибиотиков. На первом этапе был проведен анализ опубликованных в мире моделей, посвященных достижению данной цели. На втором этапе было организовано и проведено кросс-секционное ретроспективное исследо-

вание с целью сбора клинико-микробиологических данных для построения модели. На третьем этапе была построена и валидирована модель. В результате было показано, что на уровень резистентности достоверно влияет объем потребления различных групп антибиотиков. Построенная модель позволяет прогнозировать изменение резистентности, а также показывает влияние объема потребления на уровень резистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, математическая модель, объем потребления антибиотиков, средняя поддерживающая суточная доза.

Prognostic Model of Microbial Resistance Based on the Relationship between Antibiotic Resistance and Consumption

M.A. Arepieva¹, A.S. Kolbin^{1,2}, S.V. Sidorenko³, A.A. Kurylev², Yu.E. Balykina¹, N.V. Mukhina², A.A. Spiridonova²

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Research Institute of Children's Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Acquired bacterial resistance is one of the leading causes of morbidity and mortality attributed to infectious diseases. Simulations may provide opportunity to predict further spread of resistance and, to some extent, manage it. The objective of this study was to construct a model describing relationship between microbial resistance and antibiotic consumption. At the first step, an analysis of the published models developed to achieve this goal was performed. At the second step, a cross-sectional, retrospective study was designed and performed to collect clinical

and microbiological data for constructing this model. At the third step, the model was constructed and validated. A consumption of different antibiotic classes was shown to have a significant effect on resistance rate. The model may help in predicting antimicrobial resistance trends as well as demonstrates the effect of antibiotic consumption on resistance rates.

Key words: antimicrobial resistance, prognostic model, antibiotic consumption, defined daily dose.

Несмотря на значительные достижения в области разработки *антибиотиков* (АБ) и противомикробной терапии в целом, инфекционные заболевания остаются значимыми причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. К одной из причин таких неудовлетворительных исходов относят *приобретенную* бактериями *резистентность* (ПР). Рост устойчивости к АБ является глобальным кризисом здравоохранения и социальной сферы в целом, и правительства большинства стран мира признали его одной из крупнейших проблем для общества [1]. По мнению ряда экспертов, ПР подрывает способность лечить инфекционные болезни и сводит на нет многие достижения в сфере медицины. Полностью предотвратить формирование и распространение ПР невозможно, поскольку этот феномен является одним из проявлений фундаментального свойства всего живого — способности адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. Одним из методов снижения ПР является ее прогнозирование с выработкой предупредительных мер — от ротации АБ до мер инфекционного контроля. Прогнозирование же, в свою очередь, возможно с помощью построения математических моделей [4].

Целью настоящего исследования было построение математической модели прогнозирования развития приобретенной антибиотикорезистентности.

Материал и методы

Выбор модели. Анализ подходов к математическому моделированию распространения резистентности представлен нами ранее в 2015 году

в российских и зарубежных публикациях [5, 6]. За основу разработки собственной модели был принят подход, описанный в статьях Р. Berger и соавт. [7] и М. Aldrin и соавт. [2], с некоторыми модификациями, которые указаны ниже.

Данные. После систематического анализа литературы мы пришли к заключению, что математическая модель прогнозирования развития резистентности может быть построена на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления АБ [5]. В то же время, учет последних требовал наличия соответствующих реальных клинико-микробиологических данных. В связи с этим было организовано и проведено наблюдательное ретроспективное клиническое исследование.

Медицинские центры: клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ). В исследование были включены 6 отдельно стоящих друг от друга клиник: четыре клиники хирургии; одна клиника урологии; одна клиника акушерства и гинекологии. Первостепенными задачами исследования были: изучить спектр возбудителей инфекций в клиниках ПСПбГМУ в 2008–2014 гг.; изучить спектр чувствительности к АБ возбудителей инфекций в клиниках ПСПбГМУ в 2008–2014 гг. Второстепенными задачами исследования были: изучить политику антибиотикотерапии внебольничных инфекций в клиниках ПСПбГМУ в 2008–2014 гг.

Исследуемая популяция: в исследовании использована медицинская документация (истории болезни, протоколы вскрытия, микробиологические

журналы, электронная история болезни) 3000 пациентов, получавших антибиотикотерапию по поводу внебольничных инфекций.

Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте 18–70 лет; антибиотикотерапия в клиниках ПСПбГМУ; наличие результатов микробиологического исследования (выделение, идентификация возбудителя, оценка его антибиотикочувствительности).

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до поступления в стационар; наличие ВИЧ-инфекции; первичные иммунодефициты; вмешивающиеся факторы: предшествующая терапия системными противоопухолевыми иммуносупрессивными препаратами; вторичные иммунодефициты.

Микробиологические данные включали данные по ID (идентификационные данные) пациента (возраст, отделение, пол и т. д.), дате забора материала, типу материала, возбудителю, тестируемому АБ и результату теста на чувствительность. Оценку антибиотикочувствительности и интерпретацию результатов проводили по рекомендациям и критериям CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute), 2013.

Данные по антибиотикотерапии включали ID пациента и схемы приема (даты, дозировка, метод введения) АБ. За основу брали концепцию DDD (defined daily dose), т. е. среднюю поддерживающую суточную дозу [8]. Сначала проводили расчет используемых АБ в граммах DDD (DDD_s) в анализируемых клиниках за каждый месяц/год. Для этого общее потребление АБ в ПСПбГМУ делили на DDD, рекомендуемую ВОЗ. Затем рассчитывали DDD_h по следующей формуле — DDD_s делили на число койко/дней. Именно показатель DDD_h и был использован в расчетах.

Модель. Исследовали подневные данные по динамике резистентности 38 инфекционных возбудителей к 30 АБ. Данные по потреблению в DDD и мг по каждому пациенту также были предоставлены в разрезе дней. Для построения модели необходимо было выбрать ряды данных с достаточным числом наблюдений, поэтому в качестве временного интервала был выбран месяц. В результате данные по динамике *резистентности* (R) были сформированы в разрезе группа бактерий — группа АБ с помесечной разбивкой на основании данных с результатами теста на чувствительность. Аналогичным образом подневные данные о потреблении были сгруппированы в помесечные. Таким образом, были получены три временных ряда для исследования: группа «*Escherichia*» (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) — ингибиторозащищенные

пенициллины; группа «*Escherichia*» (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) — цефалоспорины; группа «*Klebsiella*» (*Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella terrigena*, *Proteus vulgaris*) — цефалоспорины. Всего в построении модели учитывали шесть групп АБ: ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам); ингибиторозащищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам); цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефоперазон); карбапенемы (имипенем, меропенем); фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин); нитроимидазолы (метронидазол).

В качестве оцениваемой переменной временного ряда использовали процент резистентных случаев пары бактерия — АБ среди 3000 тысяч пациентов в каждом временном интервале, в качестве потребления использовали DDD среди 3000 пациентов за период, нормированные на количество койко-дней в этом периоде. Временной интервал равен условному месяцу и состоит из 30 дней, при этом месяцы, когда госпиталь не работал, исключены из рассмотрения. За основу модели брали регрессионную модель, которую успешно применяли в мире для моделирования резистентности [2, 7]. Данный подход удобен при анализе нестационарных временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в нашем случае — фактора потребления. Обобщенный вид модели с учетом некоторых изменений:

$$\widetilde{R}_{(t)} = \log(R_t) = const + \sum_{j=1}^{j=p} \sum_{l=0}^{l=l_x} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l=l_z} \varphi_l \widetilde{R}_{(t-l)} + T(t) + kW(t),$$

где R_t — значение резистентности в момент времени t , $X_{j(t-l)}^R$ — объём потребления j -того АБ с лагом l , $R_{(t-l)}$ — значение резистентности с лагом l , β , φ — вещественные коэффициенты при авторегрессии и потреблении, l_x , l_z — максимальные длины лагов (единица лага — один временной интервал), $const$ — константа. Таким образом, формула состоит из двух основных частей: потребления и авторегрессионной части. Также в модель были включены бинарная переменная «season» и тренд. Тренд вводили в модель как логарифмическая или как степенная функция от времени (степень от 1 до 2). Бинарную переменную вводили с помощью функции вида $k*W(t)$, где $W(t)=0$ в весенне-летние месяцы, 1 в осенне-зимние, k — вещественная константа.



Рис. 1. Оптимальные комитеты для пар ингибиторозащищенные пенициллины — *E. coli* на основе подмоделей, построенных с помощью авторегрессии и тренда, с использованием одного АБ и сочетания двух АБ. Годовое скользящее среднее. До первой пунктирной линии — обучающее множество, после — валидационное множество.

Другими словами, для выбора оптимальной подмодели из всех подмоделей, описываемых данной формулой, необходимо было рассмотреть большое количество вариантов. Варианты могли отличаться длиной лагов для потребления и авторегрессии, наличием тренда и бинарной переменной, наличием средних лагов по потреблению, наличием сглаженного потребления, а также наличием различных комбинаций АБ внутри модели. Из-за длины временного ряда с разбивкой по месяцам получилось учесть одновременно только две группы АБ внутри одной модели, так как дальнейшее увеличение числа параметров приводило к сильному переобучению. Итого, в среде MATLAB для каждой пары было рассчитано примерно 35,5 млн различных вариантов моделей, при этом так же проверялись модели без учета АБ (только с трендом и авторегрессией).

Так как при моделировании и прогнозировании резистентности наиболее интересными были долгосрочные прогнозы, а не месячные, было принято решение о рассмотрении также модификации исходного временного ряда. В качестве модифицированного ряда рассматривали годовое скользящее среднее для месячного ряда с шагом в один месяц. При этом обучение (фитирование коэффициентов) проводили на месячном ряде.

Валидация подмоделей и ввод комитетов. Весь временной ряд был последовательно разбит на обучающее и валидационное множество. Обучение каждой подмодели (вариант вышеописанной модели) производили на обучающем множестве, затем на валидационном оценивали среднеквадратичное отклонение. Оптимальную подмодель выбирали на валидационном множестве для модифицированного

ряда подмодель с минимальным *среднеквадратичным отклонением* (СКО) – от факта на данном множестве.

После того, как были получены СКО для каждой из подмоделей, был сформирован пронумерованный список со всеми подмоделями по следующему принципу: лучшей подмодели (минимальное СКО) присваивали номер 1; худшей модели (максимальное СКО) – последний номер. Комитет составляли на основе прогнозов нескольких подмоделей путем усреднения. Например, комитет 10 составляли на основе среднего прогноза первых 10 лучших подмоделей; комитет 20 – на основе первых 20 лучших подмоделей и так далее. При этом СКО на некоторых комитетах было меньше, чем у лучшей подмодели. Другими словами, комитет является средним прогнозом нескольких лучших подмоделей. Таким образом, для каждой пары бактерия – АБ был выбран лучший комитет с минимальным СКО.

Имитационное моделирование. После выбора оптимальной модели (оптимального комитета на группе подмоделей) меняли уровень годового потребления одного из АБ, наблюдая за изменениями в последней точке модифицированного ряда. Напомним, что последняя точка модифицированного ряда является средней резистентностью за последний год. Уровень потребления меняли по шкале от 0 до 5, где 0 – отсутствие потребления, 1 – текущее (фактическое) потребление, 2 – удвоенное фактическое потребление, 3 – утроенное и так далее до 5.

Результаты исследования

Достаточность данных по каждой паре определялась возможностью обучения подмодели на этих

Таблица 1. Сравнение различных моделей после каждого шага для пар ингибиторозащищенных пенициллинов – *E. coli* (в %)

Подмножество	Критерий оценки	Линейная модель без учета АБ (только тренд и авторегрессия)	Линейная модель с одним АБ	Линейная модель с двумя АБ
Обучающее (21–41)	Среднеквадратическое отклонение	4,2	1,4	0,6
	Абсолютная ошибка прогноза	76,0	26,0	11,0
	Точность прогноза	24,0	74,0	89,0
	Коэффициент детерминации	-89,3	78,0	96,2
Валидационное (51–58)	Среднеквадратическое отклонение	6,9	1,4	1,5
	Абсолютная ошибка прогноза	51,0	10,0	11,0
	Точность прогноза	49,0	90,0	89,0
	Коэффициент детерминации	8,0	96,1	95,7
Весь ряд (21–58)	Среднеквадратическое отклонение	5,2	1,4	0,9
	Абсолютная ошибка прогноза	60,0	16,0	10,0
	Точность прогноза	40,0	84,0	90,0
	Коэффициент детерминации	-15,0	92,0	96,7

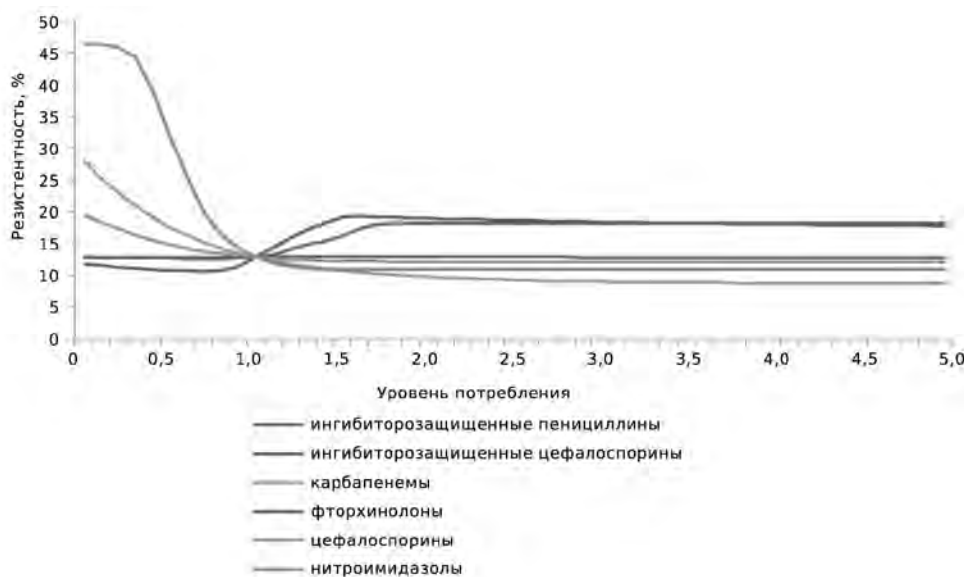


Рис. 2. Имитационное моделирование резистентности на различном уровне потребления АБ для пары ингибиторозащищенные пенициллины – *E. coli*. По горизонтальной оси: 1 — текущее потребление, 0 — нет потребления, 2 — удвоенное текущее потребление.

данных. Пары с небольшим числом наблюдений давали сильное отклонение на валидационном множестве. В итоге были рассмотрены три пары с достаточной по объему для построения модели статистикой. Для каждой пары были приведены графики

для лучших комитетов. Для 3-го этапа приведены таблицы с распределением лагов и графики имитационного моделирования. Также приведены таблицы и рисунки со сравнительным анализом по всем трем этапам.

Таблица 2. Распределение лагов оптимального комитета для пары ингибиторозащищенные пенициллины — *E. coli*

Лаги потребления	Карбапенемы	Ингибиторозащищенные цефалоспорины	Цефалоспорины	Нитроимидазолы	Фторхинолоны	Ингибиторозащищенные пенициллины
0		13			5	28
1	3	53			4	33
2	2	32			7	16
3		21			8	19
4		23			12	7
5	1	12			10	9
6		19	1		8	9
7	1	26	43	1	7	3
8	52	40	43	6	8	5
9	55	45	63	35	15	7
10	68	11	30	43	29	9



Рис. 3. Оптимальные комитеты для пары цефалоспорины — *E. coli* на основе подмоделей, построенных с помощью авторегрессии и тренда, с использованием потребления одного АБ и сочетания двух АБ. Годовое скользящее среднее. До первой пунктирной линии — обучающее множество, после — валидационное множество.

1. Пары ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) — *E. coli*

Как видно из рис. 1 и табл. 1, ввод потребления в модель оказал значительное влияние на качество прогноза. Также лучшим оказался комитет, построенный на подмоделях с одновременным учетом комбинации потребления двух АБ. Здесь и далее, имитационное моделирование и распределение лагов построено на основе модели с лучшим комитетом.

В табл. 2 показано, сколько раз конкретный АБ с определенным лагом появлялся в подмоделях из оптимального комитета. Например, для пары инги-

биторозащищенные пенициллины — *E. coli* оптимальный комитет состоял из 500 подмоделей, таким образом получалась 1000 включений всех АБ в подмодели (так как каждая подмодель рассматривает комбинацию из двух АБ). Можно увидеть, что цефалоспорины входят в комитет 63 раза с лагом в 9 месяцев.

Как видно из данных, представленных на рис. 2 и табл. 2, наиболее влияющими АБ на развитие резистентности *E. coli* к ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) были:

- ингибиторозащищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам), входящие в модель

Таблица 3. Сравнение различных моделей после каждого шага пары цефалоспорины – *E. coli* (в %)

Подмножество	Критерий оценки	Линейная модель без учета АБ (только тренд и авторегрессия)	Линейная модель с одним АБ	Линейная модель с двумя АБ
Обучающее (21–41)	Среднеквадратическое отклонение	3,2	1,9	0,6
	Абсолютная ошибка прогноза	20,0	12,0	11,0
	Точность прогноза	80,0	88,0	89,0
	Коэффициент детерминации	-185,1	3,1	96,2
Валидационное (51–60)	Среднеквадратическое отклонение	1,8	1,3	1,6
	Абсолютная ошибка прогноза	10,0	7,0	9,0
	Точность прогноза	90,0	93,0	91,0
	Коэффициент детерминации	-75,0	9,0	-45,5
Весь ряд (21–60)	Среднеквадратическое отклонение	2,6	1,6	1,1
	Абсолютная ошибка прогноза	15,0	9,0	6,0
	Точность прогноза	85,0	91,0	94,0
	Коэффициент детерминации	-74,5	36,5	67,7

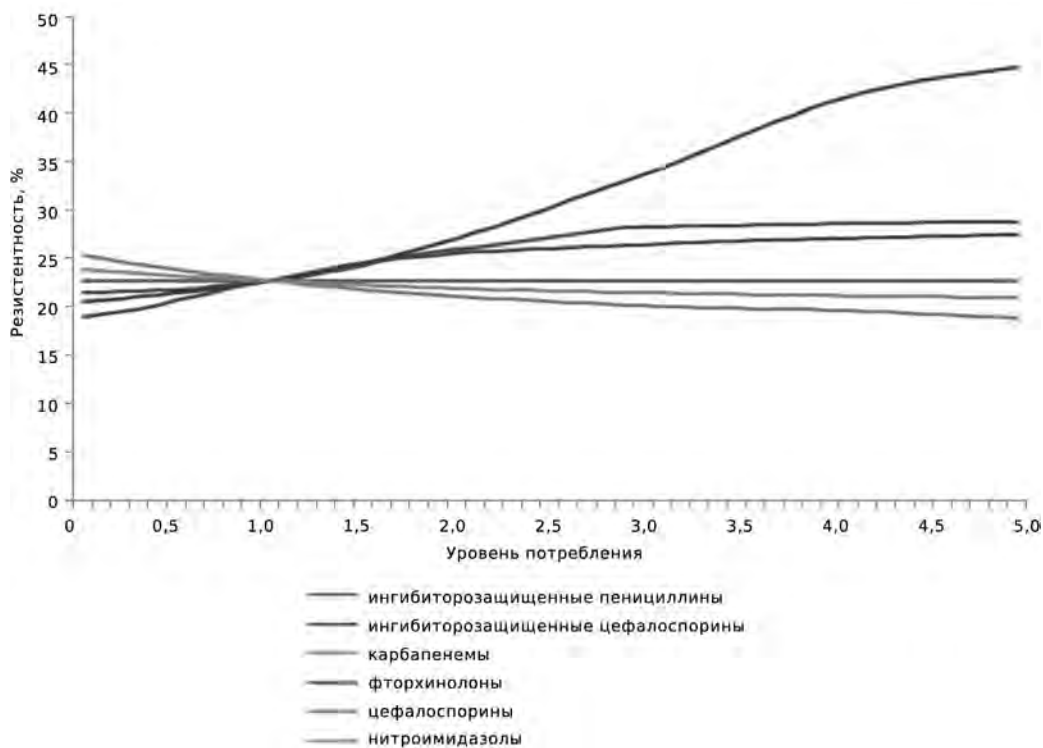


Рис. 4. Имитационное моделирование резистентности на различном уровне АБ потребления для пары цефалоспорины – *E. coli*. По горизонтальной оси: 1 – текущее потребление, 0 – нет потребления, 2 – удвоенное текущее потребление.

Таблица 4. Распределение лагов оптимального комитета для пары цефалоспорины – *E. coli*

Лаги потребления	Карбапенемы	Ингибиторозащищенные цефалоспорины	Цефалоспорины	Нитроимидазолы	Фторхинолоны	Ингибиторозащищенные пенициллины
0						
1	2	2	4		8	3
2		7	2		9	4
3	6	24	1		9	3
4		2	1		3	
5	8		1			
6	6	1				
7	12					
8	7			31		
9	16			2		6
10	8					12



Рис. 5. Оптимальные комитеты для пары цефалоспорины – *K. pneumoniae* на основе подмоделей, построенных с помощью авторегрессии и тренда, с использованием одного АБ и сочетания двух АБ. Годовое скользящее среднее. До первой пунктирной линии – обучающее множество, после – валидационное множество.

с короткими, средними и длинными лагами, и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), входящие со средними и длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к умеренному росту резистентности;

- карбапенемы (имипенем, меропенем), входящие в модель с длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к умеренному падению резистентности;

- цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефуросим, цефоперазон), входящие в модель с длинными лагами, при увеличении уровня потре-

бления приводят к умеренному снижению резистентности; при этом, если снизить уровень потребления по сравнению с текущим, это вызовет значительный рост уровня резистентности;

- нитроимидазолы, входящие в модель с длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к небольшому снижению уровня резистентности;

- основные АБ – ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) почти не влияли на резистентность.

Таблица 5. Сравнение различных моделей после каждого шага для пары цефалоспорины — *K. pneumoniae* (в %)

Подмножество	Критерий оценки	Линейная модель без учета АБ (только тренд и авторегрессия)	Линейная модель с одним АБ	Линейная модель с двумя АБ
Обучающее (21–41)	Среднеквадратическое отклонение	6,9	3,5	1,2
	Абсолютная ошибка прогноза	27,0	14,0	5,0
	Точность прогноза	73,0	86,0	95,0
	Коэффициент детерминации	7,0	75,8	97,1
Валидационное (51–56)	Среднеквадратическое отклонение	1,4	2,2	1,5
	Абсолютная ошибка прогноза	5,0	7,0	5,0
	Точность прогноза	95,0	93,0	95,0
	Коэффициент детерминации	99,7	99,2	99,6
Весь ряд (21–56)	Среднеквадратическое отклонение	6,0	3,2	1,4
	Абсолютная ошибка прогноза	21,0	11,0	5,0
	Точность прогноза	79,0	89,0	95,0
	Коэффициент детерминации	71,6	91,8	98,6

2. Пара цефалоспорины — *E. coli*

Как видно из данных, представленных на рис. 3 и табл. 3, для этой пары мы также видим, что модель с двумя АБ является наиболее подходящей.

Как видно из данных, представленных на рис. 4 и табл. 4, наиболее влияющими АБ на развитие резистентности *E. coli* к цефалоспоридам были:

- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), входящие в модель с короткими лагами (потребление оказывает влияние с небольшим опозданием), при увеличении уровня потребления приводят к *значительному увеличению резистентности*;

- ингибиторозащищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам), входящие в модель с короткими лагами, при увеличении уровня потребления приводят к *умеренному росту резистентности*;

- ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), входящие в модель с короткими и длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к *умеренному росту резистентности*;

- карбапенемы и нитроимидазолы, входящие в модель с длинными лагами, при увеличении уров-

ня потребления приводят к умеренному снижению уровня резистентности;

- основные АБ — цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефоперазон) практически не оказывали влияния на развитие резистентности.

3. Пара цефалоспорины (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) — *Klebsiella pneumoniae*

Как видно из данных, представленных на рис. 5 и табл. 5, для этой пары мы также видим, что модель с двумя АБ является наиболее подходящей.

Как видно из данных, представленных на рис. 6 и табл. 6, наиболее влияющими АБ на развитие резистентности *K. pneumoniae* к цефалоспоридам были:

- ингибиторозащищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам), входящие в модель со средними лагами (потребление оказывает влияние со средним опозданием), при увеличении уровня потребления приводят к *значительному увеличению резистентности*;

- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), входящие в модель со средними лагами, при увеличении уровня потребления приводят к *умеренному росту резистентности*;

- ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам,

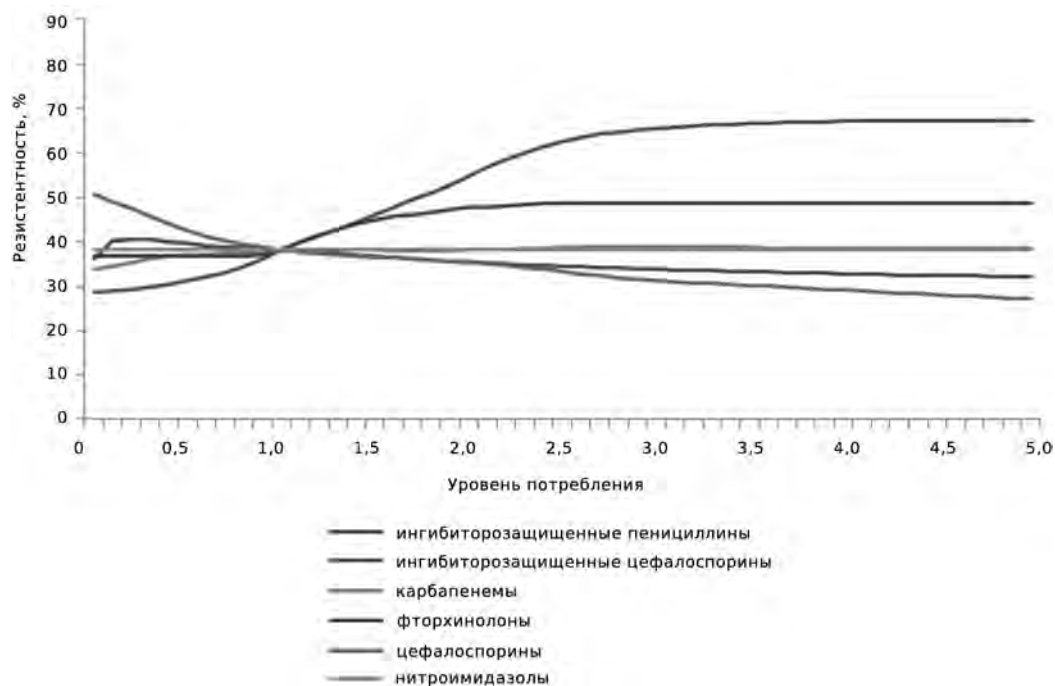


Рис. 6. Имитационное моделирование для пары цефалоспорины — *K. pneumoniae* на основе подмоделей, построенных с помощью авторегрессии, тренда и потребления одного из шести АБ или комбинации потребления двух различных АБ. По горизонтальной оси: 1 — текущее потребление, 0 — нет потребления, 2 — удвоенное текущее потребление.

Таблица 6. Распределение лагов оптимального комитета для пары цефалоспорины — *K. pneumoniae*

Лаги потребления	Карбапенемы	Ингибиторозащищенные цефалоспорины	Цефалоспорины	Нитроимидазолы	Фторхинолоны	Ингибиторозащищенные пенициллины
0		1	2			1
1		3	8			1
2						1
3		1	1			1
4	5	4				
5	4	6				1
6	1	4			4	5
7	2	2			2	6
8	1	4	1			6
9	6		2			6
10	4					4

пиперациллин/тазобактам), входящие в модель со средними и длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к умеренному снижению уровня резистентности;

- карбапенемы, входящие в модель со средними и длинными лагами, при увеличении уровня потребления приводят к небольшому росту резистентности;

- потребление нитроимидазолов не влияет на развитие резистентности;

- основные АБ — цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефутоксим, цефоперазон), входящие в модель с короткими лагами, при увеличении уровня потребления приводят к значительному снижению резистентности.

Обсуждение результатов

При обсуждении полученных результатов основной интерес представляет их интерпретация с биологической точки зрения, возможное применение для оптимизации антибактериальной терапии и оценки эффективности различного рода вмешательств.

Наиболее важным результатом настоящей работы следует признать возможность использования предложенной модели для прогнозирования уровня резистентности на основании предположения об общем объеме потребления всех АБ по крайней мере на шесть месяцев. В то же время интерпретация результатов моделирования развития резистентности в зависимости от изменений в объеме потребления отдельных АБ связана с определенными трудностями. Так не подтверждается общепринятая и интуитивно понятная точка зрения о прямой зависимости между уровнем резистентности к конкретным АБ и объемом их потребления. Согласно результатам моделирования, увеличение потребления ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов в 5 раз не влияло на уровень резистентности *E. coli* к этим АБ. В то же время парадоксальным представляется резкий рост резистентности *E. coli* к ингибиторозащищенным пенициллинам при снижении до нуля потребления цефалоспоринов или карбапенемов. Экспериментально проверить правомерность указанных прогнозов в настоящее время не представляется возможным.

В качестве объяснения можно предположить, что реальное взаимодействие АБ в процессе селекции устойчивости гораздо сложнее, чем нам представляется, и некоторые общепризнанные представления не соответствуют действительности. Так, в течение долгого времени считалось, что ротация АБ тормозит селекцию устойчивости и улучшает результаты лечения, однако анализ практического применения ротации не подтвердил достоверность этого подхода [9]. Однако нельзя исключить и недостатки модели, связанные с относительно коротким сроком наблюдения. Необходимо признать, что использовать данную модель для прогнозирования влияния

на резистентность вмешательств, связанных со снижением или увеличением потребления отдельных АБ или их групп, следует с большой осторожностью.

Необходимо отметить, что можно выделить два основных подхода к моделированию и прогнозированию резистентности, при этом математические методы, используемые внутри этих подходов, не так важны. Первый подход можно условно назвать непараметрическим, так как при моделировании предполагается, что дополнительной информации не требуется, то есть самих значений резистентности достаточно. При таком подходе используют как стандартные прогностические методы (ARIMA, экспоненциальное сглаживание и т. д.), так и вероятностные модели (скрытые Марковские модели, байесовские сети и т. д.). При таком подходе для прогноза используют только предыдущие значения резистентности. Второй подход — параметрический — предполагает использование дополнительной информации при моделировании, помимо данных основного временного ряда. В этом случае строят функцию зависимости между значением резистентности в определенный период времени и набором факторов. Как правило, речь идет о потреблении АБ, при этом предыдущие значения резистентности также могут учитываться в моделировании. Наше исследование наглядно показывает, что зависимость между потреблением и резистентностью существует (ошибка прогноза модели без учета потребления выше, чем в модели с учетом потребления). На наш взгляд, в общем случае правильнее учитывать фактор потребления, так как это позволяет также производить имитационное моделирование. В частном случае, когда потребление не претерпевает значительных изменений, включение данного фактора в модель не столь важно.

Таким образом, построение математических моделей прогнозирования развития бактериальной резистентности на основе параметрического подхода является целесообразным. При этом рекомендуется использовать регрессионную линейную модель, основным независимым фактором которой выступает объем потребления АБ.

Литература

1. Колбин А.С., Сидоренко С.В., Балыкина Ю.Е. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности. Клиническая фармакология и терапия 2010; 19(5):16-22.
2. Aldrin M., Raastad R., Tvette I.F., et al. Antibiotic resistance in hospitals: a ward-specific random effect model in a low antibiotic consumption environment. Stat Med 2013; 32(8):1407-18.
3. Alawieh A., Sabra Z., Bizri A.R., et al. A computational model to monitor and predict trends in bacterial resistance. J Global Antimicrobial Resistance 2010, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2015.04.006>.
4. Арепьева М.А., Прасолов А.В., Свиркин М.В., Колосовская Е.Н., Дарьина М.Г., Соусова Е.В.,

- Кафтырева Л.А., Пургина Е.Р., Петрова Е.А., Сидоренко С.В., Колбин А.С. Математическая модель расчета приобретенной антибиотикорезистентности. Вестник СПбГУ 2011; Серия 11 (Выпуск 2):101-14.
5. Arepeva M., Kolbin A., Balykina Y., Kurilev A., Sidorenko S. What should be considered if you decide to build your mathematical model for predicting the development of bacterial resistance? Recommendations based on a systematic review of the literature. *Frontiers in Microbiology* 2015; 6:352.
 6. Арельева М.А., Колбин А.С., Курылев А.А., Балькина Ю.Е., Сидоренко С.В. Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014; 16(2):137-43.
 7. Berger P., Pascal L., Sartor C., et al. Generalized additive model demonstrates fluoroquinolone use/resistance relationships for *Staphylococcus aureus*. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(5):453-60.
 8. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/
 9. Brown E.M., Nathwani B. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(1): 6-9.