

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СНИЖЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ДЕЙСТВИЮ АНТИБИОТИКОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ВНЕБОЛЬНИЧНУЮ ПНЕВМОНИЮ

С. Я. Серовайский¹, Л. В. Ананьева², Э. М. Сатбаева³

¹ *Казахский национальный университет им. аль-Фараби*
Алматы, Казахстан
e-mail: serovajskys@mail.ru

^{2,3} *Казахский национальный медицинский университет*
им. Асфендиярова
Алматы, Казахстан
e-mail: lvananyeva@gmail.com
e-mail: e.satbaeva@mail.ru

Рассматривается популяция бактерий под действием антибиотиков. Часть бактерий устойчива к действию антибиотиков, они могут обладать как бактерицидным, так и бактериостатическим действием. Учитываются мутации бактерий. Математическая модель процесса представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений. Проводится качественный и количественный анализ модели. В качестве примера рассматриваются микроорганизмы, вызывающие внебольничную пневмонию.

Ключевые слова: популяция бактерий; антибиотик; математическая модель.

MATHEMATICAL MODELING OF THE SENSITIVITY DECREASE OF MICROORGANISMS CAUSING COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TO THE ACTION OF ANTIBIOTICS

S. Ya. Serovajsky¹, L. V. Ananyeva², E. M. Satbayeva³

¹ *al-Farabi Kazakh National University*
Almaty, Kazakhstan

^{2,3} *Asfendiyarov Kazakh National Medical University*
Almaty, Kazakhstan

We consider the population of bacteria under the action of antibiotics. Some of the bacteria is resistant to antibiotics. Antibiotics may have both bactericidal and bacteriostatic action. Mutations of bacteria are considered. The mathematical model of this process is a system of nonlinear differential equations. The qualitative and quantitative analysis of the model is given. The microorganisms causing community-acquired pneumonia discuss as an example.

Keywords: bacteria population; antibiotic; mathematical model.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является потеря чувствительности болезнетворных бактерий к действию антибиотиков [1]. Проблема антибиотикорезистентности возникла практически одновременно с синтезом первых антибиотиков, однако в последние несколько десятилетий она приобретает все масштабы [2]. Бесконтрольное применение антибиотиков вследствие их безрецептурного отпуска, «профилактическое» их назначение при вирусных инфекциях, неправильный выбор антибиотика, режима его дозирования или длительности лечения, а также несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций являются причиной формирования и распространения антибиотикорезистентных штаммов, что сегодня является глобальной проблемой для всех стран мира [3, 4]. Огромные средства выделяются на разработку новых медицинских препаратов для борьбы с микроорганизмами. Однако бактерии сравнительно быстро к ним приспособляются. В этих условиях чрезвычайно важным становится выявление механизма устойчивости бактерий к действию антибиотиков. Определенную помощь в этом направлении могут дать методы математического моделирования.

Математические модели широкого класса медико-биологических широко используются на практике (см., например, [5–7]). Мы используем математическую модель популяции бактерий под действием антибиотиков [8].

Рассматривается неоднородная популяция бактерий, некоторые из которых чувствительны к действию антибиотика, а другие – устойчивы к нему, т. е. резистентны. Учитывается влияние антибиотиков, которое может оказывать как бактерицидное, так и бактериостатическое действие. Учитываются мутации, вследствие которых бактерии могут приобрести или потерять ген устойчивости к действию антибиотика. Данный процесс описывается следующей системой нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\dot{x}_1 = \left[\frac{a_1}{1 + c_s(t)x_1(x_1^{\theta_s} - 1)} - b_1(x_1 + x_2) \right] x_1 + a_{12}x_2 - c_c(t)(x_1^{\theta_c} - 1), \quad (1)$$

$$\dot{x}_2 = [a_2 - b_2(x_1 + x_2)]x_2 + \frac{a_{21}}{1 + c_s(t)x_1(x_1^{\theta_s} - 1)} x_1 \quad (2)$$

с начальными условиями

$$x_1(0) = x_{10}, \quad x_2(0) = x_{20}, \quad (3)$$

где x_1 – численность чувствительных бактерий,

x_2 – численность резистентных бактерий,

a_1 – прирост численности чувствительных бактерий,

a_2 – прирост численности резистентных бактерий,

b_1 – показатель влияния ограниченности жизненного пространства для чувствительных бактерий,

b_2 – показатель влияния ограниченности жизненного пространства для резистентных бактерий,

$c_c(t)$ – концентрация бактерицидного антибиотика в момент времени t ,

$c_s(t)$ – концентрация бактериостатического антибиотика в момент времени t ,

θ_c – эффективность бактерицидного антибиотика,

θ_s – эффективность бактериостатического антибиотика,

a_{12} – частота мутаций от резистентных бактерий к чувствительным,

a_{21} – частота мутаций от чувствительных бактерий к резистентным,

x_{10} – численность чувствительных бактерий,

x_{20} – численность резистентных бактерий.

На основе качественного анализа модели (1) – (3) получены следующие результаты. На ранней стадии процесса в отсутствие антибиотика и при малых начальных значениях численности бактерий в условиях (3) происходит экспоненциальный рост популяции, что соответствует свойствам модели Мальтуса. По мере роста численности бактерий постепенно начинает сказываться ограниченность жизненного пространства, т. е. экспоненциальный рост сменяется ограниченным ростом, что характерно для модели Ферхюльста. В силу неоднородности популяции происходит конкуренция между различными типами бактерий. Если бы мутации отсутствовали и не применялся бы антибиотик, то рассматриваемая модель свелась бы к модели конкуренции Вольтерры, для которой характерно вытеснение более сильными организмами более слабых конкурентов.

В данном случае реализуется неравенство $\frac{a_1}{b_1} > \frac{a_2}{b_2}$, которое говорит о том, что в естественных условиях (в отсутствие антибиотика) чувствительные бактерии оказываются жизнеспособнее резистентных. Численность чувствительных бактерий постепенно приближается к отношению $\frac{a_1}{b_1}$, числу Ферхюльста. При этом наблюдается постепенное вытеснение резистентных бактерий. Однако они не вымирают в силу мутаций: какая-то (пусть небольшая) доля чувствительных бактерий дает резистентное потомство. Так или иначе постепенно все имеющееся жизненное пространство постепенно заполняется популяцией микроорганизмов, в которой существенным образом преобладают чувствительные бактерии. Это соответствует заражению организма.

Указанные процессы происходят в отсутствие антибиотика, т. е. при $c_c(t) = 0$ и $c_s(t) = 0$. Прием антибиотика существенно меняет ход процесса. Его влияние проявляется по-разному в зависимости от типа антибиотика. Бактерицидный антибиотик непосредственно убивает бактерии, т. е. повышает его смертность. Его влияние описывается отрицательным последним слагаемым в уравнении (1), характеризующим изменение численности чувствительных бактерий. Бактериостатический антибиотик подавляет рождаемость бактерий. Его влияние характеризуется членом в знаменателе первого слагаемого уравнения (1), связанного с рождаемостью чувствительных бактерий. Влияние бактериостатического антибиотика на резистентные бактерии косвенно и характеризуется последним слагаемым в правой части уравнения (2), описывающим мутации.

В обоих рассматриваемых случаях происходит резкое падение численности чувствительных бактерий. Тем самым жизненное пространство освобождается для более слабых в естественных условиях резистентных бактерий, для которых антибиотик становится селективным фактором. В результате по мере падения численности чувствительных бактерий происходит рост численности резистентных бактерий, которые постепенно заполняют жизненное пространство, приближаясь к числу Ферхюльста $\frac{a_2}{b_2}$. Это говорит о том, что эффективность антибиотика снижается и постепенно схо-

дит на нет. При этом численность чувствительных бактерий падает не до нуля, по крайней мере, за счет обратных мутаций, связанных с утратой у какой-то доли чивых к антибиотику бактерий гена резистентности.

В случае прекращения лечения (если снова обнулить концентрацию антибиотика) чувствительные бактерии становятся вновь более жизнеспособными. Происходит их рост и постепенное вытеснение ими резистентных бактерий. Тем самым через какое-то время чувствительность популяции бактерий к действию антибиотика восстанавливается, т. е. лечения данным антибиотиком можно возобновить. Вместо прекращения лечения можно сменить антибиотик. Бактерии, устойчивые к действию прежнего антибиотика, в своей массе оказываются чувствительными к новому антибиотику. Однако в этом случае вследствие мутаций постепенно появляются бактерии, устойчивые уже по отношению к новому антибиотику, и описанные процессы повторяются.

В качестве примера рассматривались бактерии *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, как наиболее часто вызывающие внебольничную пневмонию. Для лечения применялись антибиотики – аминопенициллины (в том числе защищенные), цефалоспорины II-IV поколения, оказывающие бактерицидное действие, а также макролиды, обладающие бактериостатическим действием. При исследовании модели использовались данные бактериологического посева и антибиотикограмм по результатам историй болезни пациентов, получавших лечение в Городской клинической больнице № 1 г. Алматы в 2014 г. Результаты анализа математической модели, уточненной на основе указанной информации, позволяют воспроизвести динамику рассматриваемых процессов и в определенной степени уточнить тактику лечения больных антибиотиками.

Выражаем глубокую благодарность сотрудникам Научного центра противоинфекционных препаратов: А. И. Ильину, Р. А. Исламову и М. В. Ланкиной и Казахского национального политехнического университета имени К. Сатпаева Д. Б. Нурсеитову, А. А. Азимову и С. Е. Касенову за разработку и уточнение математической модели неоднородной популяции бактерий под действием антибиотиков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Бут Г. Антибиотикорезистентность. Взгляд на проблему и пути ее решения // сти медицины и фармации. Антимикробная и противовирусная терапия (тематический номер), 2008. 263 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/6898>).
2. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 48. № 1. P. 1–12.
3. Antibiotic resistance – the need for global solutions / R. Laxminarayan [et al.] // Lancet Infect. Dis. 2013. Vol. 13. № 12. P. 1057–1098.
4. Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand / N. Sumpradit [et al.] // Bull. World Health Organ. 2012. Vol. 90. № 12. 905–913.
5. Бейли Н. Т. Дж. Математика в биологии и медицине. М. : Мир, 1970.
6. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М. : Наука, 1985.
7. Марри Д. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии: лекции о моделях. М. : Мир, 1983.
8. Mathematical Modeling of Biological Systems. Vol. I. Boston, Birkhauser, 2007. Vol. II. Boston, Birkhauser, 2008.
9. Математическое моделирование популяции бактерий под действием антибиотиков / С. Я. Серовайский [и др.] // XXIII Международная конф. Математика. Компьютер. Образование. Тезисы докладов : Дубна, 25–31 января 2016 г.