

Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам

М. А. Арепьева¹, А. С. Колбин^{1,2}, А. А. Курьлев¹, Ю. Е. Балыкина¹, С. В. Сидоренко³

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 бактериальная резистентность является одной из важнейших причин летальности при инфекционных заболеваниях. Математическое моделирование дает возможность прогнозировать распространение резистентности и выявлять факторы, влияющие на скорость этого процесса, что, в свою очередь, открывает перспективы управления этим процессом. В ходе систематического анализа литературы было отобрано 7 моделей, характеризующихся различными подходами к оценке влияния антибиотиков на распространение резистентности. Все модели были классифицированы в соответствии с используемым подходом к исследованию резистентности в присутствии антибиотика. Было выделено 3 основных класса и один дополнительный. Класс 1 состоял из двух моделей, которые включали параметр, отвечающий за влияние антибиотика как *установленную суточную дозу* (defined daily dose — DDD) и характеризовались схожими математическими

подходами (анализ временных рядов, регрессия). Класс 2 включал одну модель, где влияние антибиотика рассматривали через долю пациентов, получивших лечение этим антибиотиком, а сам процесс описывали с помощью дифференциальных уравнений. Класс 3 — две модели: влияние антибиотика оценивали через дозу препарата как степень подавления роста; процесс детально описывали дифференциальными уравнениями с биологической точки зрения. Класс 4 — дополнительный и состоял из моделей, интересовавших нас не столько с точки зрения математических подходов, сколько с точки зрения полученных результатов. Все модели были проанализированы внутри классов, выявлены их плюсы и минусы с точки зрения применения.

Ключевые слова: приобретенная бактериальная резистентность, математическая модель.

Systematic Review of Mathematical Models Used for Predicting Bacterial Resistance

M. A. Arepyeva, A. S. Kolbin, A. A. Kurylyov, Yu. E. Balykina, S. V. Sidorenko

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Research Institute of Pediatric Infections, Saint-Petersburg, Russia

Acquired bacterial resistance is currently one of the causes of mortality and morbidity from infectious dis-

eases. Mathematical modeling allows us to predict the further spread of resistance and to some extent to control its dynamics. The purpose of this review is to find and analyze the existing mathematical models in order to understand all the pros and cons of current approaches to collecting and processing the data. During the analysis,

Контактный адрес:

Мария Александровна Арепьева

Эл. почта: arepeva.maria@gmail.com

7 articles about mathematical approaches to the studying of resistance that satisfy the inclusion / exclusion criteria were selected. All models were classified according to the approach used to studying resistance in the presence of the antibiotic. Three main classes and one additional class were allocated. Class #1 consists of two models which include the parameter responsible for the effect of the antibiotic as the *defined daily dosage* (DDD). These models are characterized by similar mathematical approaches (time series analysis and regression). Class #2 consists of one model where the effect of the antibiotic is presented as the fraction of patients treated with this antibiotic and the process is described with differential equations. Class #3 consists of two models:

the effect of the antibiotic is estimated via the antibiotic dose as the degree of growth inhibition. The process is described in detail with differential equations from a biological standpoint. Class #4 is optional and consists of models that are interesting not so much in terms of mathematical approaches but in terms of the obtained results. All models are analyzed within classes and their pros and cons in terms of our research are identified. Each of the described models can be used on our data, though some models require certain modifications due to the specifics of the research.

Key words: acquired resistance, mathematical model.

Несмотря на значительные достижения в области разработки *антибактериальных препаратов* (АБП) и противoinфекционной терапии в целом, инфекции остаются значимыми причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1–4]. Недостаточную эффективность АБП связывают с формированием и распространением приобретенной микробной резистентности. Соответственно разработка мер по сдерживанию резистентности является актуальной задачей, однако ее решение традиционными методами связано с необходимостью оценки взаимодействия множества факторов и длительного периода наблюдения. Одним из теоретически возможных подходов к разработке и оценке эффективности мер по сдерживанию распространения приобретенной антибиотикорезистентности является математическое моделирование этого процесса.

Целью настоящего обзора был поиск математических моделей, разработанных и применяемых в мире. Для решения указанной цели был проведен систематический обзор данных литературы, посвященных этой теме с последующей их критической оценкой.

Материал и методы

Методом настоящего исследования был систематический поиск и последующий обзор публикаций, посвященных различным математическим моделям антибиотикорезистентности. Поиск осуществляли по базам данных электронных ресурсов. Поиск был сформулирован для базы данных MEDLINE (PubMed), в которой осуществляли поиск публикаций, вышедших за последние 10 лет (с 03.11.2003 по 03.11.2013). Такой же запрос использовали для поиска в других базах данных: Web of Science и Scopus.

Стратегия поиска и поисковый запрос. Поиск релевантных публикаций осуществляли в базе

данных PubMed с использованием следующего поискового запроса: *determinist* ORstochast* ORdiscreteORMathematic* ORsimulat* ANDmodel* ANDresist* AND (“2003/11/03” [PDat]: “2013/10/30” [PDat] AND “humans” [MeSHTerms])*. Были разработаны и применены следующие критерии включения и исключения. *Критерии включения:* любая модель, описывающая резистентность к АБП. *Критерии исключения:* небактериальная резистентность (резистентность вирусов, грибов, микобактерий, простейших); исследование приобретенной микробной резистентности только на моделях с животными; моделирование обмена детерминантами резистентности *in vitro*; фармакокинетические/фармакодинамические модели; модели распространения рези-

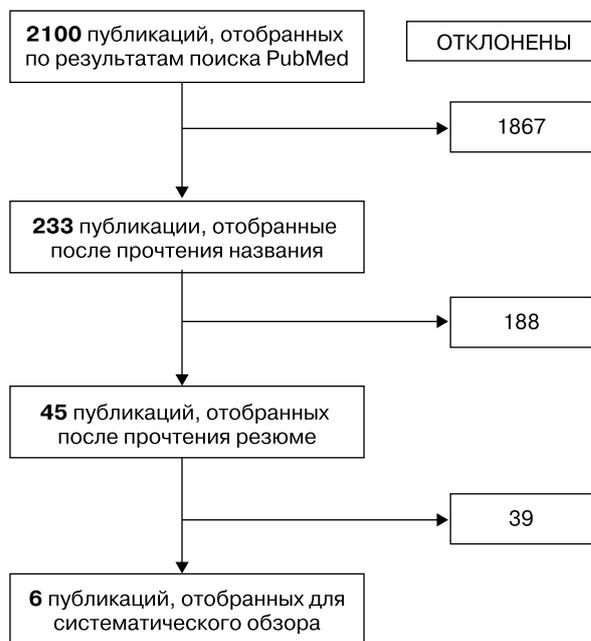


Диаграмма отбора статей для систематического обзора.

стентных штаммов в популяции людей при условии отсутствия антибиотикотерапии. Диаграмма процесса отбора статей представлена на рисунке.

Результаты

В большинстве отобранных исследований процесс формирования и распространения резистентности бактерий к АБП авторы рассматривали с точки зрения эпидемиологического подхода [5–15]. Очень немногие авторы вводили в свои модели параметры, связанные с лечением самим АБП, чаще ограничиваясь рассмотрением вероятности передачи резистентного штамма от одного человека к другому. Мы рассматривали те модели, где потребление АБП и методику лечения вводили как отдельный параметр. Таким образом, в нашем исследовании нас меньше интересовали модели, основанные только на вероятности передачи штамма от одного пациента к другому (эпидемиологические модели). Многие модели *in vitro*, модели на животных или модели ФД/ФК (фармакодинамика/фармакокинетика) не вошли в данный обзор. После подробного разбора выбранных статей было решено классифицировать все модели по типу зависимости между резистентностью и потреблением АБП. В итоге были выделены три основных класса моделей и один дополнительный (таблица): класс 1 — основан на DDD и регрессионном анализе временных рядов; класс 2 — основан на долях пациентов, принимавших АБП, и на дифференциальных уравнениях; класс 3 — основан на дозе как коэффициенте, показывающем скорость гибели (или подавления роста) бактерий, и на дифференциальных уравнениях. В отличие от класса 1, класс 3 подробно рассматривает биологический процесс распространения и развития резистентности. Класс 4 является дополнительным, туда мы отнесли те работы, которые было сложно классифицировать из-за специфического подхода. По большому счету, это были статьи, в которых модели как таковой нет, но нам могли бы быть полезны результаты самих исследований.

Класс 1. Анализ модели 1 [16]. Основной метод, применяемый в модели — построение тренда временного ряда с использованием регрессии и авторегрессии, сезонность не входит в финальную модель. Валидацию проводили с помощью метода наибольшего правдоподобия (наименьшее отклонение от факта). Потребление АБП вводили через фактические значения DDD, однако не проводился анализ выбросов в статистике, который мог быть спровоцирован сильными колебаниями в числе пациентов, из-за чего могут возникать неточности при настройке параметров модели, а также могут возникать выбросы в потреблении АБП. Описанный в данной работе класс регрессионных моделей является одним из наиболее часто используемых классов при исследовании временных рядов. В рамках одного исследования рассматривали несколько вариантов моделирования (наличие или отсутствие сезонной составляющей, различные лаги, авторегрессионные составляющие разной длины), затем из этого разнообразия выбиралась наиболее соответствующая действительности модель.

Анализ модели 2 [17]. Параметры использования АБП входили в модель как число DDD. Использовали предварительное сглаживание эпидемиологических, сезонных и праздничных выбросов — для выравнивания количества пациентов, другими словами, учитывались выбросы. Используемый критерий для нахождения оптимального варианта — информационный критерий Акаике (в первой модели — критерий Шварца). В рамках этого исследования искали только параметры оптимального лага (запаздывание, длина авторегрессионной части) и не рассматривали эффект от приема АБП. В первой же модели авторы пошли дальше и оценивали эффект от изменения объема потребления (пропорционально увеличивая или уменьшая), получая при этом конкретные цифры. Влияние эпидемиологических ситуаций как параметра, связанного с количеством пациентов, отдельно не рассматривали. Это влияние не явно входит

Математические модели, включенные в настоящий анализ

| Класс | Метод ввода АБП в модель | Ссылки | Описание |
|-------|--|---|---|
| 1 | DDD* | Aldrin M., et al. [16], Karlsson D. [17] | Временные ряды, регрессия |
| 2 | Доли пациентов, получивших лечение | D'Agata E.M., et al. [18] | Дифференциальные уравнения |
| 3 | Доза (как степень подавления роста) и длительность терапии | Friedman A., et al. [19], D'Agata E.M., et al. [20] | Дифференциальные уравнения, моделирование биологических процессов, таких как перенос генов, мутация |

Примечание. * DDD — Defined daily dose (установленная суточная доза или средняя поддерживающая суточная доза ЛС)

через параметр потребления АБП (больше пациентов — больше DDD), а также через предыдущие значения доли/количества резистентных штаммов (авторегрессионная часть). Однако, если в модели 2 [17] данные проходят предварительную обработку, и большинство выбросов (параметр «epidemic») сглаживается, то в модели 1 [16] подобного сглаживания не происходит. Длительность лечения учитывали через фактический среднемесячный показатель DDD: чем больше дней лежит пациент, тем больше DDD им потребляется. Однако если лечение проводили неравномерно, то небольшая часть пациентов может существенно менять этот средний показатель, что также может повлечь ошибки в результатах. Это происходит из-за того, что факт потребления АБП не привязывали строго к пациенту, а рассматривали в целом, за период.

Класс 2. Анализ модели 3 [18]. В данной модели рассматривали пациентов, либо колонизированных уже штаммами энтерококка, устойчивыми к ванкомицину, либо неколонизированных этими штаммами (авторы не внесли уточнение относительно того, инфицированы ли эти пациенты чувствительными штаммами энтерококка). Влияние АБП (вводится через доли пациентов, принимавших АБП) на резистентность в данной модели не рассматривали аналитически, а вводилось оно в процессе имитационного анализа. В результате генерации ситуаций с различными долями пациентов, получавших АБП, удалось отследить основные тенденции в изменениях резистентности (доли пациентов, колонизированных резистентными штаммами).

Класс 3. Анализ модели 4 [19]. В основе модели — построение дифференциального уравнения зависимости числа резистентных и чувствительных штаммов от дозы АБП, скорости бактериального роста, иммунного ответа, скорости гибели бактерий под воздействием АБП и от переноса штаммов между пациентами и работниками. Параметр дозы АБП фиксировали на трех точках (низкая доза, средняя и высокая) и строили график результирующей функции. Модель не была проверена на практике и не использовала экспериментальные данные для оценки параметров, входящих в нее. Основной вывод: чем дольше лечить и чем больше АБП — тем лучше (резистентность снижается). Возможно, найден всего лишь локальный минимум, а при более длительных наблюдениях резистентность снова начнет расти. Механизм мутации в данной работе рассматривали только в привязке к АБП: то есть, предполагали, что мутация происходит, только тогда, когда на бактерию воздействуют АБП. Как мы видим, это полностью исключает воз-

можность мутации за счет передачи мутирующих генов, то есть не зависит от числа контактов среди пациентов. Это сработает для данной модели, так как число пациентов постоянно на протяжении всего промежутка времени, однако не сработает для обсервационного исследования, поскольку число пациентов будет колебаться от месяца к месяцу.

Анализ модели 5 [20]. Авторы построили динамическую модель развития инфекции (по числу бактерий) внутри одного организма в зависимости от иммунного ответа, переноса генов и типа штамма (чувствительный или резистентный к тому или иному АБП). Влияние АБП вводили в модель посредством коэффициента гибели бактерий в присутствии или при отсутствии АБП. То есть, непосредственно АБП как параметр в модель не входил, о степени его влияния можно было судить лишь по результатам имитационного моделирования при различных коэффициентах гибели бактерий. С другой стороны, этот коэффициент можно рассматривать с точки зрения дозы лекарства, которая необходима, чтобы инициировать заданную гибель. Благодаря этому предположению, а также благодаря тому, что в работе активно рассматривали эффект терапии при разной длительности, мы отнесли это исследование к классу моделей, в которых влияние АБП введено через дозировку и длительность лечения. Рассматривали случай заражения всего лишь одного пациента. Также считали, что пациент может быть инфицирован сразу несколькими видами микроорганизмов.

Дополнительные модели. Модель 6 [21]. Что касается этой модели, то она не попала в список статей при поиске по ключевым словам, но мы все равно включили ее в обзор, так как считаем, что выводы, сделанные в рамках этого исследования, могут оказаться полезными. Для оценки потребления АБП использовали число выписанных рецептов, а не среднесуточную дозу — из-за этого тяжело сравнивать это исследование с другими. Кроме того, такой подход не рассматривал дозировку АБП и длительность терапии как независимые параметры, что приближает его к классу 2 (где влияние АБП оценивалось через доли пациентов, принимающих АБП). С другой стороны, с точки зрения математического подхода, данная модель близка к классу 1, так как опиралась на регрессионные модели и модели ARIMA. Основным методом является построение автокорреляционного анализа, что, на наш взгляд, не слишком верно, так как не понятна причинно-следственная связь между потреблением АБП и распространением антибиотикорезистентности. Кроме того, описанный подход не дает численных результатов, однако эти результаты могут быть полезны

при нахождении лагов (в качестве вспомогательной информации для моделей класса 1).

Модель 7 [22]. *Искусственные нейронные сети* (ИНС) представляют собой широкий класс вычислительных методов для построения гибких моделей, в том числе нелинейной регрессии, моделей обработки данных, а также нелинейных динамических систем. В течение последнего десятилетия этот класс методов приобрел все большую популярность и был предложен в качестве дополнения или альтернативы к стандартным математическим и статистическим инструментам. Эти методы широко используют в различных областях медицины; было показано, что они хорошо подходят для анализа сложных наборов данных, когда основные механизмы неизвестны или слишком сложны для явного представления. Тем не менее, имеется недостаточно информации о качестве работы ИНС для описания и прогнозирования инфекционных заболеваний. Традиционные статистические модели являются более интуитивно понятными, в то время как ИНС-модели — более сложные для интерпретации и требуют больших вычислительных затрат. Вместо проверки определенных гипотез о зависимых и независимых переменных, ИНС можно рассматривать как черный ящик, имеющий своей целью фильтровать большие объемы данных для определения переменных, которые имеют большее влияние на результат, чем остальные. Полученная модель ИНС, если результаты ее работы достоверны, может быть использована для прогнозов реальных данных, но при этом ее, вероятно, лучше использовать в качестве индикатора переменных, на которых следует обратить внимание при проектировании «традиционных», в том числе статистических моделей. Полученные в данной работе модели на основе ИНС делают хорошие прогнозы при валидации их с данными с 2001 по 2003 гг. Это говорит о том, что модели будут полезны для моделирования будущих данных.

Основным результатом данного исследования является то, что продажи АБП, а также ситуация в прошлом не оказывают существенного влияния на количество случаев PRP. Хотя общая связь между потреблением АБП и резистентностью к ним является неоспоримым фактом, одним из возможных объяснений столь малого воздействия на количество случаев PRP в этой конкретной ситуации является вероятность наличия порогового уровня потребления АБП, ниже которого селективное воздействие АБП на распространение резистентных штаммов является низким по сравнению с другими факторами. Другим возможным объяснением является более длительный временной лаг между

потреблением АБП и влиянием на скорость передачи резистентности среди бактерий. Также следует помнить, что в данном исследовании потребление АБП входит в модель как число выписанных за определенный интервал времени рецептов, что не позволяет учесть дозировки препаратов и длительность терапии.

Одной из проблем с топологией ИНС, используемой в данной работе, является использование сигмовидной функции (область определения от 0 до 1) в последнем слое. Это означает, что в результате прогноз будет варьироваться в интервале от минимального до максимального числа случаев (в тренировочном наборе данных), что является не очень реалистичным. Данная проблема может быть решена путем использования обратной сигмовидной или линейной функции вместо сигмовидной функции. С другой стороны, использование ограниченной передаточной функции на выходе может привести к более консервативному прогнозу. Было бы интересно провести сравнительный анализ результатов моделирования возникновения устойчивости к АБП, полученных при различных передаточных функциях.

Обсуждение результатов

Перед тем, как приступать непосредственно к обсуждению и критическому анализу, следует еще раз озвучить главную цель нашего исследования. На финальном этапе мы хотим получить работающую модель, позволяющую предсказывать развитие резистентности и управлять ее динамикой. Для этого необходимо, прежде всего, иметь представление о том, какие параметры стоит включать в модель (для дальнейшего сбора данных). В связи с этим, обзор существующих моделей в мире — необходимый этап работы. Кроме того, разнообразие исследований позволило собрать и классифицировать множество подходов к моделированию данного процесса. Мы считаем, что не стоит ограничиваться малым числом моделей при исследовании такого сложного процесса, как развитие и распространение резистентности. Результаты моделирования на одних и тех же данных с использованием параллельно сразу нескольких моделей позволит достичь лучших результатов в моделировании. Это связано с тем, что для составления прогноза крайне полезной нам кажется теория комитетов: рассмотрение нескольких независимых моделей для более корректного прогнозирования.

Подводя итоги, хочется акцентировать внимание на том, что тем исследователям, которые интересуются данной проблемой, необходимо начинать строить свою модель, исходя из указанных выше

данных, провести обсервационное исследование и проверить все эти модели на одних и тех же данных. Это позволит, во-первых, выбрать оптимальную модель, чтобы понимать, от чего отталкиваться при построении своей модели, во-вторых, расширить количество независимых моделей для формирования дальнейшего прогноза. Напомним, что при прогнозировании мы придерживаемся теории комитетов, основная идея которой заключается в следующем: среднее (или взвешенное среднее) значение независимых прогнозов одного и того же процесса всегда предпочтительней одного прогноза. Мы выделили два основных конфликта рассмотренных классов моделей.

Конфликт 1 — конфликт математического и биологического подходов. Самым ярким примером биологического подхода являются модели класса 3, где рассматривают такие биологические механизмы, как мутация, иммунитет, параллельный перенос генов. В противовес им приведены модели класса 1, где процесс распространения резистентности рассматривали с точки зрения временного ряда. В связи с этим, вхождения АБП в модели этих классов также несколько различаются. Класс 1 рассматривал влияние АБП через параметр дозы (или объема потребления), причем длительность терапии уже учитывали внутри этого параметра. Класс 3 вводит влияние АБП отдельно через скорость киллинга или гибели бактерий и длительность терапии. Оценить непосредственно скорость киллинга бактерий под воздействием конкретного АБП представляется затруднительным в рамках нашего исследования, поэтому придется несколько иначе рассчитать данный параметр (используя данные по дозировке АБП и по времени выздоровления пациента). Однако, в любом случае, в обеих этих моделях, так или иначе, не сглаживали параметр дозировки: значение параметра зависит именно от объемов потребления (и следовательно, длительности терапии), а не от количества выписанных рецептов или долей пациентов, принимавших АБП, где такой зависимости нет. Поэтому тут мы переходим ко второму конфликту, выявленному в процессе анализа литературы.

Конфликт 2 — конфликт сглаживания или несглаживания влияния параметра, отвечающего за объем потребления АБП. Как мы понимаем,

объем потребления определяется двумя параметрами: средней дозой (чаще всего рассматривали DDD) и длительностью терапии. Объем может быть распределен неравномерно среди пациентов, принимавших АБП. Необходимо понять, важно ли учитывать этот параметр или же такой подход только портит качество прогноза? Возможно, если вводить АБП в модель через доли пациентов, получавших лечение антимикробным препаратом (как в классе 2), или через количество выписанных рецептов (как в дополнительно рассмотренной статье), то модель будет давать лучшие прогнозы. Ответить на этот вопрос можно, построив модели с разными подходами на одних и тех же данных. Кроме того, модели класса 1 также можно рассмотреть, исходя из долей (или рецептов), а не из объема потребления. Если проверить на одной и той же модели два разных подхода, то также можно будет ответить на вопрос: сглаживать параметр потребления или не сглаживать.

Выводы

Исследователям, занимающимся данными проблемами, после проведенного анализа литературы мы рекомендуем проводить исследования по нижеперечисленным направлениям.

1. Создать гибридную модель 1 и 2 для учета сезонных колебаний числа пациентов. Это нужно, чтобы убрать эффект влияния числа пациентов при оценке влияния параметра, связанного с потреблением АБП. Иначе есть шанс получить «зашумленный» эффект. Этого можно добиться либо путем сглаживания факта резистентности в зависимости от колебаний в числе пациентов, либо путем одновременного рассмотрения обоих параметров (число пациентов и потребление) внутри модели.

2. С помощью модели 4 исследовать не число резистентных бактерий, а число пациентов с выявленным резистентным штаммом, и в соответствии с этим несколько изменить представление параметров, входящих в модель.

3. Перейти в модели 5 от рассмотрения различных типов бактерий (резистентный/чувствительный) у одного пациента к различным типам пациентов (резистентный/чувствительный) внутри одного стационара.

Литература

1. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases

Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46(2): 155-64.

2. Macgowan A.P.; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial

- resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 2:ii105-14.
3. Schwaber M.J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5):913-20.
 4. Whitby M., McLaws M.L., Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;175(5):264-7.
 5. Lee B.Y., Yilmaz S.L., Wong K.F., et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 2013;41(8):668-73.
 6. Worby C.J., Jeyaratnam D., Robotham J.V., et al. Estimating the effectiveness of isolation and decolonization measures in reducing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital general wards. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1306-13.
 7. Bootsma M.C., van der Horst M.A., Guryeva T., et al. Modeling non-inherited antibiotic resistance. *Bull Math Biol* 2012; 74(8):1691-705.
 8. Banks H.T., Hu S., Joyner M., et al. A comparison of computational efficiencies of stochastic algorithms in terms of two infection models. *Math Biosci Eng* 2012; 9(3):487-526.
 9. Chamchod F., Ruan S. Modeling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: transmission dynamics, antibiotic usage and its history. *Theor Biol Med Model* 2012; 9:25.
 10. Yahdi M., Abdelmageed S., Lowden J., et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization-infection model: parameter impacts and outbreak risks. *J Biol Dyn* 2012; 6(2):645-62.
 11. Chamchod F., Ruan S. Modeling the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes for elderly. *PLoS One* 2012; 7(1):e29757.
 12. Wang J., Wang L., Magal P., et al. Modelling the transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Beijing Tongren hospital. *J Hosp Infect* 2011; 79(4):302-8.
 13. Kardas-Sloma L., Boëlle P.Y., Opatowski L., et al. Impact of antibiotic exposure patterns on selection of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4888-95.
 14. Artalejo J.R., Economou A., Lopez-Herrero M.J., et al. On the number of recovered individuals in the SIS and SIR stochastic epidemic models. *Math Biosci* 2010; 228(1):45-55.
 15. Webb G.F., D'Agata E.M., Magal P., et al. A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(37):13343-8.
 16. 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.
 17. Karlsson D. Probabilistic network modelling of the impact of penicillin consumption on spread of pneumococci. *Epidemiol Infect* 2011; 139(9):1351-60.
 18. D'Agata E.M., Webb G., Horn M., et al. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2005; 192(11):2004-11.
 19. Friedman A., Ziyadi N., Boushaba K., et al. A model of drug resistance with infection by health care workers. *Math Biosci Eng* 2010; 7(4):779-92.
 20. D'Agata E.M., Dupont-Rouzeyrol M., Magal P., et al. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One* 2008; 3(12):e4036.
 21. Sun L., Klein E.Y., Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; 55(5):687-94.
 22. Geli P., Rolfhamre P., Almeida J., et al. Modeling pneumococcal resistance to penicillin in southern Sweden using artificial neural networks. *Microb Drug Resist* 2006; 12(3):149-57.