

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлова И.В., Носов Н.Ю., Юнакова И.В., Плахова К.И., Кубанов А.А.
268 Генетическое разнообразие *Chlamydia trachomatis* на территории России
- Лебедева Е.О., Давтян Л.А., Кузнецова И.К., Шутов М.В., Рачина С.А.
275 Респираторно-синцитиальный вирус у взрослых: особенности течения и инновационные методы профилактики
- Ларин Е.С., Рачина С.А., Федина Л.В., Зайналабидова Х.Г., Агеевец В.А., Сидоренко С.В., Авдеева А.А.
289 Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблемы
- Арбузова Н.В., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.
304 Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса
- Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Левин П.А., Новичкова Г.А., Солопова Г.Г.
309 Анализ мутаций резистентности цитомегаловируса и клинических особенностей течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных детей

Антимикробные препараты

- Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В.
317 Сравнительная активность меропенема и биопенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп
- Арепьева М.А., Кузьменков А.Ю., Старостенков А.А., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Гомон Ю.М., Курылев А.А., Козлов Р.С.
330 Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

Антибиотикорезистентность

- Припутневич Т.В., Нечаева О.В., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б., Кузнецова В.А., Скоробогатый А.В., Изюмов Р.В.
342 Изучение антибиотикорезистентности гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов перинатальных центров различных регионов Российской Федерации
- Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
359 Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие
- Гулятьева Н.А., Виноградова А.Г., Колесникова И.В., Рыжова К.А., Шелковникова О.В.
369 Опыт создания замкнутого цифрового контура для обеспечения непрерывного мониторинга антимикробной резистентности на основе валидированных результатов микробиологической диагностики

Опыт работы

- Рачеева Ю.В., Эйдельштейн И.А., Пунин А.А., Ветлицына О.В., Ашакевич Т.П., Романов А.В., Козлов Р.С.
390 Распространенность *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ в осенне-зимний период 2022–2023 гг. в Смоленской области
- Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А., Микишанина Е.А.
395 Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19
- Казюлина А.А., Грачева А.Н., Токаев Т.К., Синицын М.В., Елисеев П.И., Тюлькова Т.Е., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е., Васильева И.А.
406 Оценка бактерицидного действия объемных пористых композиционных материалов, импрегнированных серебром, на *Mycobacterium tuberculosis*
- Данилов Д.И., Савочкина Ю.А., Эйдельштейн И.А., Адешкина Н.И., Олейник О.Н., Гордукова М.А., Шипулин Г.А.
417 Выявление устойчивых к макролидам *Mycoplasma pneumoniae* с помощью быстрых молекулярно-генетических методов: разработка и валидация диагностического ПЦР-теста

Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

Арепьева М.А.¹, Кузьменков А.Ю.², Старостенков А.А.², Колбин А.С.^{1,3}, Балыкина Ю.Е.¹, Гомон Ю.М.³,
Курылев А.А.³, Козлов Р.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Юрьевич Кузьменков
Эл. почта: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Ключевые слова: антимикробные препараты, потребление, фармако-эпидемиология, установленная дневная доза, машинное обучение, прогнозирование резистентности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Разработка и валидация комплекса математических моделей для прогнозирования тенденций антимикробной резистентности (АМР) на национальном уровне с учетом данных о потреблении антимикробных препаратов (АМП) и текущих уровнях антимикробной резистентности.

Материалы и методы. Использованы данные о потреблении системных АМП в 82 регионах России за 2008–2022 гг. (источник: IQVIA) и уровни АМР за 2013–2022 гг. (источник: AMRmap.ru). Анализ включал нормализацию региональных названий, фильтрацию АМП с низкой клинической значимостью, вычисление скользящих средних (3–10 лет) для параметров АМР и выражение потребления АМП в определенных дневных дозах (DDD). Для снижения размерности пространства признаков применен метод главных компонент (PCA). В рамках концепции «модельной пары» (микроорганизм–антибиотик) протестированы алгоритмы машинного обучения: LightGBM, Random Forest, логистическая регрессия, SVM с линейным и гауссовым ядрами. Оптимизация гиперпараметров проведена с использованием k-кратной кросс-валидации; оценка эффективности моделей выполнена по метрикам точности и полноты. Прогнозирование АМР реализовано для двух сценариев: оптимизированного (COBYLA) и реалистичного (ETS-модель).

Результаты. Для пары «*Escherichia coli* / цефотаксим» модель LightGBM показала наивысшие показатели точности (67,5% на обучающей выборке, 66,6% на валидационной) без признаков переобучения. Основными предикторами АМР стали значения скользящего среднего исторических данных о резистентности и тип инфекции (внебольничная/нозокомиальная). Оптимизация структуры потребления позволила спрогнозировать снижение уровня АМР на 15–20% за десятилетие, тогда как реалистичный сценарий предсказал рост резистентности на 5–10%, особенно среди внебольничных изолятов. Разработана онлайн-платформа AMCmodel.ru, обеспечивающая визуализацию данных, доступ к моделям и генерацию прогнозов.

Выводы. Разработанная система предоставляет инструменты для точного прогнозирования динамики АМР и разработки стратегий управления антимикробной терапией. Оптимизация потребления АМП, согласно результатам моделирования, способна снизить резистентность на 15–20%. Платформа AMCmodel.ru служит инструментом для оперативного принятия решений в реальном времени. Перспективы работы включают расширение комплекса моделей на новые пары «микроорганизм–антибиотик» и интеграцию международных данных для повышения прогностической значимости моделей.

Original Article

An integrated monitoring system for antimicrobial consumption and resistance forecasting using dynamic models

Arepyeva M.A.¹, Kuzmenkov A.Yu.², Starostenkov A.A.², Kolbin A.S.^{1,3}, Balykina Yu.E.¹, Gomon Yu.M.³,
Kurylev A.A.³, Kozlov R.S.²

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

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey Yu. Kuzmenkov
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Objective. Development and validation of a suite of mathematical models to predict national-level antimicrobial resistance (AMR) trends by integrating antimicrobial consumption (AMC) and current AMR data.

Арепьева М.А. и соавт.

Key words: antimicrobials, consumption, pharmacoepidemiology, defined daily dose, machine learning, antimicrobial resistance prediction.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Materials and methods. Data on systemic antimicrobial consumption across 82 regions of the Russian Federation (2008–2022; source: IQVIA) and AMR levels (2013–2022; source: AMRmap.ru) were analyzed. The workflow included regional name normalization, exclusion of antimicrobials with low clinical relevance, calculation of moving averages (3–10 years) for AMR parameters, and AMC quantification in Defined Daily Doses (DDD). Principal Component Analysis (PCA) was applied for feature dimensionality reduction. Within the «model pair» framework (microorganism–antibiotic), machine learning algorithms were tested: LightGBM, Random Forest, logistic regression, and Support Vector Machines (SVM) with linear and Gaussian kernels. Hyperparameter optimization was performed via k-fold cross-validation, with model performance assessed using accuracy and recall metrics. AMR forecasting was conducted under two scenarios: optimized (COBYLA) and realistic (ETS model).

Results. For the «*Escherichia coli* / cefotaxime» pair, the LightGBM model achieved the highest accuracy (67.5% training, 66.6% validation) without overfitting. Key predictors included historical AMR moving averages and infection type (community-acquired/hospital-acquired). Optimized consumption patterns projected a 15–20% reduction in AMR over a decade, whereas the realistic scenario predicted a 5–10% increase, particularly among community isolates. An online platform (AMCmodel.ru) was developed for data visualization, model access, and forecast generation.

Conclusions. The developed system enables accurate AMR trend forecasting and supports antimicrobial stewardship strategy design. Consumption optimization, as demonstrated by simulations, could reduce resistance by 15–20%. The AMCmodel.ru platform provides real-time decision-making tools. Further work will involve extending the suite of models to new microorganism–antibiotic pairs and incorporating international data to increase the predictive power of the models.

Введение

В отчете 2024 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предсказали, что к 2050 г. устойчивость к противомикробным препаратам станет причиной 1,91 млн прямых смертей и 8,22 млн сопутствующих смертей во всем мире [1]. Это свидетельствует о том, что без дополнительных мер не будет достигнуто 10%-ного снижения смертности от антимикробной резистентности (AMP), указанного ранее в программных заявлениях ВОЗ [2]. В 2024 г. ВОЗ критично приоритетными возбудителями названы карбапенемоустойчивые *Acinetobacter baumannii*, карбапенемоустойчивые *Enterobacterales*, устойчивые к цефалоспорином третьего поколения *Enterobacterales*, рифампициноустойчивые *Mycobacterium tuberculosis*; к высоко приоритетным возбудителям был отнесен MRSA (метициллинорезистентный золотистый стафилококк) [3].

Наиболее обсуждаемой причиной роста AMP называют ненадлежащее применение антимикробных препаратов (АМП) внутри системы здравоохранения [4, 5]. С целью проверки этой гипотезы необходимо проведение фармакоэпидемиологических исследований, таких как качественный и количественный «Обзор использования лекарственных средств» (Drug Utilization Review, DUR) [6].

Для разработки качественных показателей применения АМП, а также для определения целевых показателей, в 2017 г. ВОЗ была разработана классификация AWaRe (Access, Watch, Reserve) [7]. Классификация подразумевает разделение АМП на три категории:

«Общего доступа (Access)», «Ограниченного доступа (Watch)», «Резерва (Reserved)». ВОЗ установила целевой показатель, согласно которому не менее 60% потребления АМП на национальном уровне должно приходиться на группу «Общего доступа» [7, 8]. Сокращение случаев ненадлежащего использования АМП в группах «Ограниченного доступа» и «Резерва» является одной из важных составляющих борьбы с AMP.

Количественный анализ для изучения применения АМП проводят с использованием технической единицы ATC / DDD (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose, DDD) [9]. Чаще всего DDD используют при изучении изменений в использовании лекарственных средств с течением времени; при сравнительных исследованиях между регионами и странами; при оценке влияния административных руководств и рекомендаций на потребление лекарств; документирование относительной интенсивности использования различных групп.

В рамках программ по Управлению противомикробной терапией (Antimicrobial stewardship) предлагается целый ряд мер по снижению AMP: кооперация работы микробиологов и клинических фармакологов; улучшение оснащения лабораторных комплексов в медицинских организациях; разработка руководств для лечения инфекций на основе локальных микробиологических данных; образовательные программы для врачей; проведение целенаправленного эпидемиологического надзора; исследования по количественному и качественному использованию АМП (DUR) и т.д. [10].

Одним из современных подходов по управлению за АМР считают использование цифрового здравоохранения, фармакометрии, машинного обучения и моделирования [11]. Построение прогностических математических моделей все чаще используются для понимания патогенеза инфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности, для определения ключевых параметров, определяющих распространение болезней, оценки эффекта потенциальных вмешательств и прогнозирования траектории развития эпидемий [12]. В течение 2006–2016 гг. в математических моделях прогнозирования АМР доминировали пять возбудителей инфекционных заболеваний: MRSA, *M. tuberculosis*, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гриппа и малярийный плазмодий. В моделях учитывали влияние различных схем приема АМП, соблюдение правил асептики и антисептики, инфекционного контроля, а также скрининга и диагностики. Менее чем в 5% моделей использованы альтернативные терапевтические стратегии или изменения в стратегиях потребления АМП [13].

Ранее разработанная в России регрессионная модель прогнозирования АМР была основана на данных о количественном потреблении АМП и динамике бактериальной резистентности *Escherichia coli* к цефалоспорином третьего поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. В процессе сбора данных для моделирования был проведен анализ базы данных WHONET Санкт-Петербурга за период 2007–2012 гг., а затем выполнено кросс-секционное ретроспективное клиническое исследование на базе одной из медицинских организаций Санкт-Петербурга [14]. Модель продемонстрировала, что на основе количественного анализа применения АМП и данным по АМР можно формировать краткосрочные и среднесрочные прогнозы по резистентности на будущие 6–12 месяцев. Были рассмотрены и оценены параметрический и непараметрический подходы, протестированы линейные и нелинейные модели с точки зрения ввода потребления АМП (через DDD) как фактор, оказывающего влияние на АМР. В результате для *E. coli* была доказана зависимость между потреблением АМП (защищенные пенициллины, цефалоспорины третьего поколения и защищенные цефалоспорины) и АМР.

Целью настоящего исследования была разработка и валидация комплекса математических моделей для прогнозирования тенденций АМР на национальном уровне с учетом данных о потреблении АМП и текущих уровнях АМР.

Материалы и методы

Из базы данных IQVIA (Россия и СНГ), содержащей информацию о продажах лекарственных средств, была получена информация о потреблении АМП для системного применения (класс J01 по классификации АТХ) в период с 2008 по 2022 г. по 82 регионам России. База данных содержала информацию о 15-ти группах антимикробных лекарственных препаратов, уровни потребления каждого АМП на амбулаторном и ста-

ционарном этапе оказания медицинской помощи, потребление АМП в DDDs. В результате обработки представленной информации каждый из АМП был отнесен к определенному подклассу в соответствии с классификацией АТХ [15].

Сведения о АМР за период 2013–2022 гг. для клинически значимых возбудителей были взяты из базы данных ресурса AMRmap.ru – системы интерактивного мониторинга АМР национального уровня. База данных AMRmap.ru представляет собой данные проспективных многоцентровых исследований по антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [16]. Используемые данные содержат информацию о клинически значимых изолятах, полученных из более чем 100 центров – участников. Все изоляты идентифицированы до вида, активность АМП оценена референсным методом микроразведений в бульоне. Ввиду того, что данные представлены в виде минимальных подавляющих концентраций (МПК), клиническая категория чувствительности была установлена по единым критериям (в соответствии с EUCAST) для всего пула данных, в т.ч. исторических, что обеспечило сопоставимость установленных категорий чувствительности [17]. Итоговый набор данных содержал информацию о виде возбудителя; регионе России, где возбудитель был выделен; годе взятия материала; типе инфекции (внебольничная или нозокомиальная); результатах определения чувствительности к АМП. Модельные пары рассматривали отдельно для класса АМП и микроорганизма. Регионы с наименьшим числом наблюдений определяли для каждой пары (микроорганизм-антимикробный препарат) индивидуально и исключали из исследования.

Информация, поступившая из разных источников, была приведена к общему виду: в частности, был составлен словарь соответствия для наименований регионов России, а также для наименований действующих веществ лекарственных препаратов. Сведения об объеме потребления антибактериальных препаратов в местных лекарственных формах не учитывали. АМП с незначительным потреблением в госпитальной или розничной сети были исключены из анализа; в анализ вошли препараты, составляющие 95% от общего объема потребления, отсортированные по убыванию суммарного DDDs. При анализе были учтены следующие факторы:

- год потребления/год проведения тестов АМР (учет временной составляющей);
- тип инфекции: внебольничная или нозокомиальная (для возможности учета различий между динамиками потребления АМП для госпитальных и внегоспитальных сегментов);
- тип базы потребления АМП (госпитальная или розничная);
- суммарное число DDDs по различным антибиотикам за год внутри каждой из баз по каждому региону России;

- результаты определения чувствительности для каждого АМП за год по каждому региону России для каждого микроорганизма.

В качестве дополнительного фактора для моделирования была рассмотрена скользящая суммарная АМР по региону и антибиотику с запаздыванием на один год, с окном скользящего от трех до десяти лет. Для минимизации влияния случайных и необъяснимых колебаний, вызванных неучтенными факторами, было применено скользящее среднее. Ожидалось, что оно учтет накопленное влияние прошлых значений АМР, сгладит данные и позволит выявить долгосрочные тренды, несмотря на шумы и возможные неучтенные переменные.

Факторы потребления были проанализированы в виде DDDs как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, отдельно для каждой базы. Потребление каждого класса АМП было включено в анализ в качестве отдельного признака. Были учтены дополнительные расчетные признаки, отражающие потребление за предыдущие скользящие периоды от трех до пяти лет, с учетом регионального разреза. Добавление скользящих средних за предыдущие периоды было необходимо для учета накопительного эффекта от потребления различных АМП.

Признаки, связанные с потреблением (всего 40 признаков), были преобразованы с помощью метода главных компонент (principal component analysis, PCA) в пять главных компонент, что позволило сохранить около 90% информации (объясненной дисперсии). Это было сделано для снижения шума и корреляции между факторами, поскольку динамики потребления некоторых классов АМП демонстрируют высокую перекрестную корреляцию.

Ввиду сложности и многообразия процессов, которые стоят за формированием и распространением АМР в рамках настоящего исследования предложена концепция «модельной пары» – комбинации микроорганизм-антимикробный препарат, для которой осуществляется прогноз доли устойчивых изолятов данного микроорганизма к данному АМП. Для выбранной модельной пары осуществлялось построение различных моделей машинного обучения с использованием собранного пула данных.

При математическом моделировании динамики АМР были применены следующие методы:

- Модель градиентного бустинга (Light Gradient Boosting Machine, LightGBM) [18]. Это высокоэффективная модель градиентного бустинга, которая использует алгоритмы на основе деревьев решений. Бустинг – это метод машинного обучения, который объединяет несколько простых моделей (обычно деревьев решений) для создания одной сильной модели. В процессе бустинга каждая новая модель обучается на ошибках предыдущих, что позволяет постепенно улучшать качество предсказаний и снижать ошибки. LightGBM оптимизирует процесс обучения, применяя методы уменьшения количества вычислений, такие как: Leaf-wise growth

(рост по листьям), Histogram-based splitting (разбиение на основе гистограмм), что позволяет LightGBM достигать превосходной производительности и масштабируемости при работе с большими объемами данных и высокой размерностью признаков. Ограничением метода является то, что моделирование с использованием LightGBM может снижать точность прогноза при использовании данных, которые сильно отличаются от тех, что использованы при обучении модели. Кроме того, как и другие методы градиентного бустинга, LightGBM может быть склонен к переобучению, особенно при работе с небольшими или шумными наборами данных.

- Логистическая регрессия [19]. Это широко используемый статистический метод машинного обучения для классификации, особенно эффективный при работе с бинарными задачами. Метод используется для моделирования вероятности принадлежности объекта к одному из двух классов. Модель оценивает вероятность, используя логистическую функцию (сигмоидную функцию), которая преобразует линейную комбинацию признаков в значение от 0 до 1. Преимуществом логистической регрессии является высокая интерпретируемость и простота реализации. Она хорошо работает на линейно разделимых данных, устойчива к переобучению, особенно при использовании регуляризации. Логистическая регрессия может быть неэффективна при работе с линейно не разделимыми данными и данными с высокой размерностью. В таких случаях модель может показывать низкую точность предсказаний. Кроме того, логистическая регрессия предполагает отсутствие сильной мультиколлинеарности между признаками, что может требовать предварительной обработки данных.
- Случайный лес (Random Forest) [20]. Это мощная модель машинного обучения, которая использует ансамблевый метод для повышения точности предсказаний. Является методом машинного обучения, который объединяет множество деревьев решений для создания одной сильной модели. В процессе обучения каждое дерево строится на случайной подвыборке данных и признаков, что позволяет снизить корреляцию между деревьями и улучшить общую производительность модели. Random Forest обладает высокой устойчивостью к переобучению и может эффективно обрабатывать большие объемы данных с множеством признаков.
- Метод опорных векторов с гауссовым ядром (Support Vector Machine, SVM). Мощный метод машинного обучения, который используется для классификации и регрессии, особенно эффективен при работе с линейно не разделимыми данными. Позволяет осуществлять поиск оптимальной гиперплоскости для разделения данных на классы. Гауссово ядро (также известное как Radial Basis Function, RBF) позволяет SVM моделировать сложные, нелинейные границы между классами,

преобразовывая данные в более высокую размерность. SVM с гауссовым ядром обладает высокой способностью к обобщению и может эффективно обрабатывать сложные нелинейные данные. Благодаря использованию ядра RBF, модель способна создавать гибкие границы разделения, что позволяет достигать высокой точности предсказаний.

- Метод опорных векторов с линейным ядром (SVM с линейным ядром) [21]. Мощный метод машинного обучения, который используется для классификации и регрессии, и особенно эффективен при работе с линейно разделимыми данными. Линейное ядро в SVM используется для создания линейных границ между классами, что делает его простым и эффективным инструментом для задач, где классы можно разделить линейной гиперплоскостью. SVM с линейным ядром обладает высокой вычислительной эффективностью и может быстро обрабатывать большие объемы данных. Линейное ядро особенно полезно при работе с такими задачами, где данные линейно разделимы, и обеспечивает высокую интерпретируемость модели.

Информация, содержащаяся в базе данных (датасет), была разделена на обучающую и валидационную выборки. Проведена перекрестная калибровка гиперпараметров каждой модели на обучающей выборке, после чего оценивалась выбранная метрика на валидационной выборке. Процесс был повторен 100 раз с формированием случайных подвыборок из исходных данных для построения интервальной оценки метрики.

Основные параметры LightGBM, такие как количество деревьев, скорость обучения, максимальная глубина и количество листьев, были оптимизированы для достижения баланса между сложностью модели и ее способностью обобщать данные. Также использовались параметры подвыборки признаков и объектов, чтобы уменьшить корреляцию между деревьями и повысить устойчивость модели. Методы регуляризации, такие как ограничение глубины деревьев и добавление шума в данные, также были применены для улучшения общей производительности модели LightGBM.

Для настройки модели случайного леса (Random Forest) были протестированы различные значения количества деревьев, чтобы найти баланс между точностью и временем обучения. Максимальная глубина деревьев была ограничена для предотвращения переобучения. Также была оптимизирована доля признаков, используемых для построения каждого дерева, что уменьшило корреляцию между деревьями и улучшило способность модели обобщать данные. Параметры, определяющие минимальное количество образцов для разделения узлов и минимальное количество образцов в листьях, были оптимизированы для достижения наилучшего баланса между переобучением и недообучением.

Для настройки модели логистической регрессии были выбраны начальные параметры, такие как метод оптимизации и учет свободного члена в уравнении.

В процессе калибровки оптимизировались параметры, связанные с регуляризацией, чтобы найти оптимальный уровень штрафа за сложность модели. Также исследовались различные значения для максимального числа итераций, чтобы обеспечить стабильное и точное решение. Эти шаги позволили улучшить точность модели и ее способность обобщать данные.

Для настройки модели опорных векторов были выбраны начальные параметры, такие как уровень регуляризации, точность сходимости и учет вероятностей. Также учитывалась сбалансированность классов для повышения точности. Модели опорных векторов (SVM) обычно обладают хорошей способностью к обобщению и устойчивы к переобучению. В нашем случае калибровка SVM не была проведена из-за времязатратности и вычислительной сложности процесса, а также потому, что начальные параметры модели уже обеспечивали удовлетворительные результаты на валидационной выборке.

Для финальной модели, построенной на базе усредненных гиперпараметров по всем калибровкам, были проведены оценка важности факторов и имитационный анализ. Оценка важности факторов является важным шагом в анализе моделей машинного обучения, так как она позволяет понять, какие именно признаки оказывают наибольшее влияние на предсказания модели.

В ходе имитационного анализа производилось последовательное изменение потребления рассматриваемого класса АМП на фиксированную дельту по всему ряду данных потребления. Это позволило изучить, как изменение уровня потребления влияют на прогнозируемые значения и поведение модели в целом. Таким образом, для каждого класса АМП была оценена АМР в зависимости от разных уровней потребления, что дало возможность выявить чувствительность модели к изменениям в данных и определить потенциальные риски или возможности, связанные с колебаниями потребления. Результаты анализа могут быть использованы для более точного планирования ресурсов и принятия стратегических решений в области управления медицинскими препаратами.

Был произведен прогноз АМР на будущие периоды с определением доверительного интервала методом бутстрэпа. Значения предсказывались шаг за шагом с учетом предыдущих данных для каждого нового предсказания, в частности, для обновления скользящих средних показателей. Прогноз АМР строился как на ожидаемых, так и на оптимальных уровнях потребления АМП, обеспечивая более точное понимание возможных сценариев изменения резистентности. Таким образом, были получены два прогноза – оптимальный и реалистичный.

Оптимальный прогноз подбирал уровни потребления АМП, приводящие к минимально возможному значению АМР. Прогноз позволил определить наилучшие условия (в данном случае структуру и уровни потребления АМП), при которых уровень АМР достигает своего экстремума (минимального уровня АМР). Подбор оптимальных уровней АМП осуществлялся с использо-

ванием метода COBYLA (Constrained Optimization BY Linear Approximations) [22]. Этот метод предназначен для решения задач нелинейной оптимизации с ограничениями, применяя линейные аппроксимации для поиска оптимальных решений. COBYLA позволил вычислить оптимальные уровни потребления АМП, которые минимизируют рост резистентности, учитывая заданные ограничения (предполагалось, что потребление не может быть отрицательным или превышать значения за последний год более, чем в два раза). Реалистичный прогноз на базе ожидаемых уровней потреблений АМП был основан на использовании модели ETS (экспоненциальное сглаживание тренда) [23]. Данные потребления по годам агрегировали по определенным АМП в разрезе госпитального и амбулаторного этапов оказания медицинской помощи. Выбросы удаляли с помощью метода межквартильного размаха (IQR), а пропущенные значения заполняли линейной интерполяцией. Затем рассчитанный суммарный прогноз потребления для каждого класса АМП распределялся по регионам в соответствии с наблюдаемыми долями вклада каждого региона в общее потребление. Эти региональные данные использовались в качестве входных данных для модели, чтобы выполнить дальнейший прогноз АМП.

Процессы подготовки и предобработки данных, а также обучения моделей были реализованы в виде исполняемых скриптов на языке Python для обеспечения воспроизводимости исследований, а также создания непрерывного конвейера обработки данных с целью автоматизации последующего создания и развертывания моделей машинного обучения.

С целью предоставления доступа к разработанным моделям и визуализации данных о потреблении антимикробных препаратов создана открытая онлайн-плат-

форма AMСmodel.ru с коллекцией непрерывно обновляемых моделей и инструментов визуализации.

Результаты

В качестве исследуемой пары была выбрана «*E. coli*/цефотаксим». Данный выбор объясняется тем, что *E. coli* – наиболее часто выделяемый микроорганизм в микробиологических исследованиях в России, что обеспечивало достаточный объем данных для анализа, а исследование данной пары «антибиотик-возбудитель» обладало потенциалом для оптимизации терапии в рамках национальных рекомендаций. Для пары «*E. coli*/цефотаксим» было построено пять различных моделей. В процессе моделирования весь набор данных был разделен на обучающую (70%) и валидационную (30%) выборки. Для каждой модели была проведена оптимизация гиперпараметров с использованием перекрестной проверки. В результате, наилучшие результаты показала модель LightGBM, которая продемонстрировала высокую точность и устойчивость к шумам в данных (Таблица 1).

На Рисунке 1 представлена интервальная оценка метрик качества работы модели (точность и полнота) для обучающего и валидационного наборов данных. Для каждого из них распределения примерно совпадают. Например, полнота на обучающих данных достигает 68,7%, при этом диапазон значений варьируется от 62,5% до 72,5%. На валидационных данных диапазон значений составил от 60% до 71% с максимальным значением 67,5%. Для точности были получены схожие результаты: на модельных данных – самый встречающийся показатель – 67,5% (диапазон значений от 65% до 71%), а для валидационной выборки –

Таблица 1. Оценка точности и полноты различных типов моделей на тестовых и обучающих выборках

Модель	Тип данных	Точность классификации			Точность			Полнота		
		среднее	ст. откл.	ДИ	среднее	ст. откл.	ДИ	среднее	ст. откл.	ДИ
LightGBM	тест	67,1%	0,8%	(0,669, 0,672)	65,2%	1,2%	(0,65, 0,655)	69,3%	2,3%	(0,689, 0,698)
LightGBM	обучение	67,9%	0,8%	(0,677, 0,68)	66,3%	1,1%	(0,66, 0,665)	69,4%	2,0%	(0,69, 0,698)
Random Forest	тест	67,0%	0,7%	(0,669, 0,671)	65,0%	1,2%	(0,647, 0,652)	69,9%	1,7%	(0,695, 0,702)
Random Forest	обучение	67,8%	0,7%	(0,677, 0,68)	66,0%	1,1%	(0,658, 0,662)	70,2%	1,6%	(0,698, 0,705)
LogisticRegression	тест	66,3%	0,6%	(0,662, 0,664)	65,3%	1,0%	(0,651, 0,655)	65,8%	1,8%	(0,654, 0,661)
LogisticRegression	обучение	66,7%	0,6%	(0,666, 0,668)	65,7%	0,8%	(0,655, 0,659)	66,2%	1,4%	(0,659, 0,664)
SVM, kernel='rbf'	тест	66,4%	0,6%	(0,663, 0,665)	64,2%	0,9%	(0,64, 0,644)	70,3%	1,3%	(0,7, 0,705)
SVM, kernel='rbf'	обучение	66,7%	0,6%	(0,666, 0,668)	64,4%	0,8%	(0,643, 0,646)	70,4%	1,3%	(0,702, 0,707)
SVM, kernel='linear'	тест	65,8%	0,6%	(0,657, 0,659)	65,0%	0,8%	(0,648, 0,651)	64,4%	0,9%	(0,642, 0,645)
SVM, kernel='linear'	обучение	65,8%	0,6%	(0,656, 0,659)	65,0%	0,8%	(0,649, 0,652)	64,4%	0,9%	(0,642, 0,645)

LightGBM – модель градиентного бустинга; Random Forest – случайный лес; LogisticRegression – логистическая регрессия; SVM – метод опорных векторов с гауссовым ядром; kernel – тип ядра для метода опорных векторов; ДИ – 95% доверительный интервал.

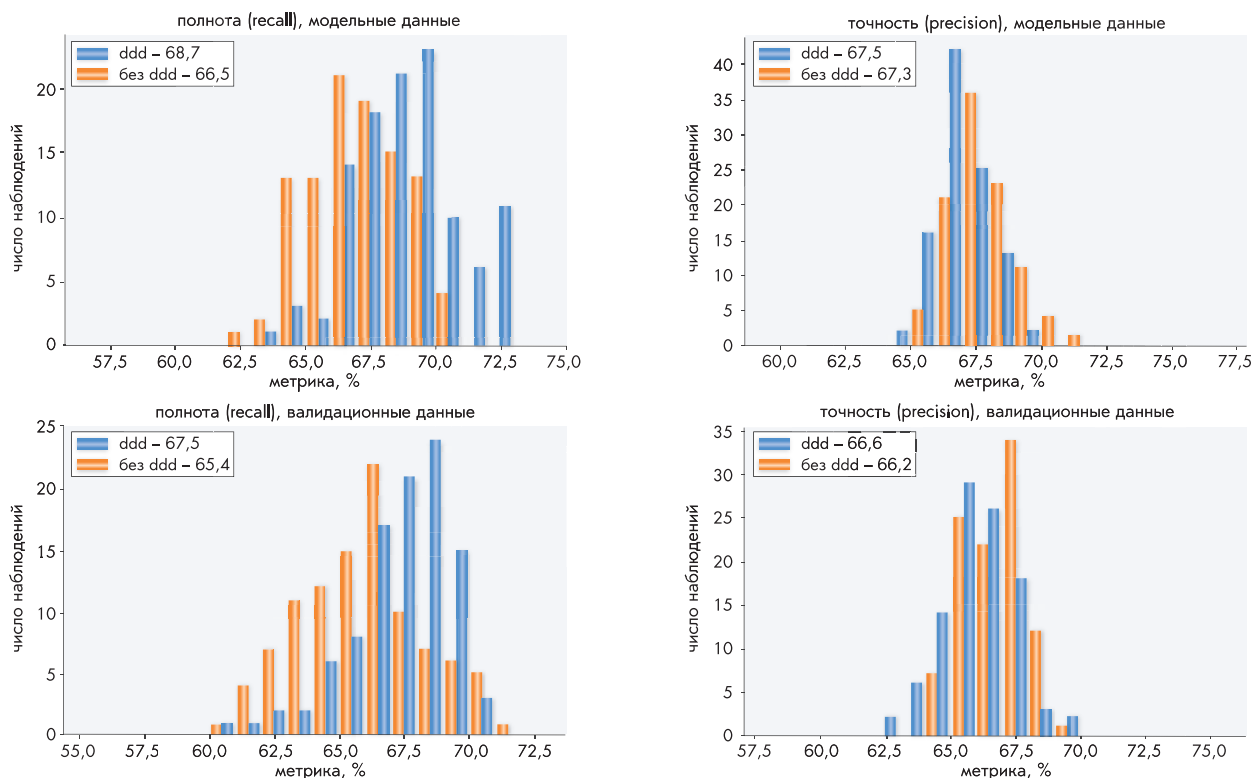


Рисунок 1. Интервальная оценка метрик для обучающего и валидационного набора данных для пары «*E. coli* / цефотаксим»

66,6%. Показатели точности и полноты на обучающей и валидационной выборках близки (разница < 5%), что свидетельствует об отсутствии переобучения.

Небольшое снижение метрик на валидационном наборе данных (67,5% → 66,6%) – ожидаемое явление, указывающее на хорошую обобщающую способность модели. При этом разброс значений показателей указывает на чувствительность модели к вариациям в данных.

Оценка важности признаков: в моделях LightGBM и Random Forest рассматривалась на основе вклада того или иного признака в уменьшение функции потерь.

Как видно из Рисунка 2, наибольший вклад вносило скользящее среднее уровня резистентности к препарату исследуемой модельной пары за предыдущие периоды, а также тип инфекции (внебольничная или нозокомиальная).

Для оценки чувствительности модели был проведен имитационный анализ поведения при изменении уровня потребления АМП (Рисунок 3).

Для модельной пары «*E. coli*/цефотаксим» отдельно для внебольничного и нозокомиального сегментов были построены два типа прогнозов на 10 лет: сценарии с оптимальным уровнем потребления и реалистичный сценарий. В случае оптимального прогноза уровни потребления АМП подбирались методом COBYLA для минимизации прогнозируемого уровня АМР [22]. При этом учитывалось, что потребление не могло быть отрицательным или превышать двукратное увеличение потребления относительно предыдущего года

(Рисунок 3). Результаты моделирования с использованием LightGBM модели в случае оптимального сценария демонстрируют прогнозируемое снижение резистентности на 15–20% при оптимизации структуры потребления (Рисунок 4).

Реалистичный прогноз был основан на ожидаемых уровнях потребления, рассчитанных с помощью модели ETS (экспоненциальное сглаживание). Пример оценки будущего потребления приведен на Рисунке 5. Как видно из Рисунка 5, модель LightGBM на основе реалистичного сценария показывает рост резистентности на 5–10% при сохранении текущих тенденций. Примечательно, что при сохранении текущих уровней резистентности изолятов *E. coli* к цефотаксиму и потребления АМП значительный рост устойчивости, согласно прогнозу, наблюдается для внебольничных изолятов. Вероятно, такой прогноз отражает наличие определенного потенциала для развития еще большего уровня резистентности во внебольничных условиях.

Построенная модель на основе LightGBM позволяет прогнозировать динамику АМР с высокой точностью и может быть использована для разработки стратегий управления антимикробной терапией. Реалистичный прогноз предупреждает о риске роста резистентности при сохранении текущей практики.

С целью обобщения концепции «модельной пары» и предоставления доступа к созданным моделям, а также данным по потреблению АМП был разработан портал AMCmodel.ru (AntiMicrobial Consumption model), на ко-

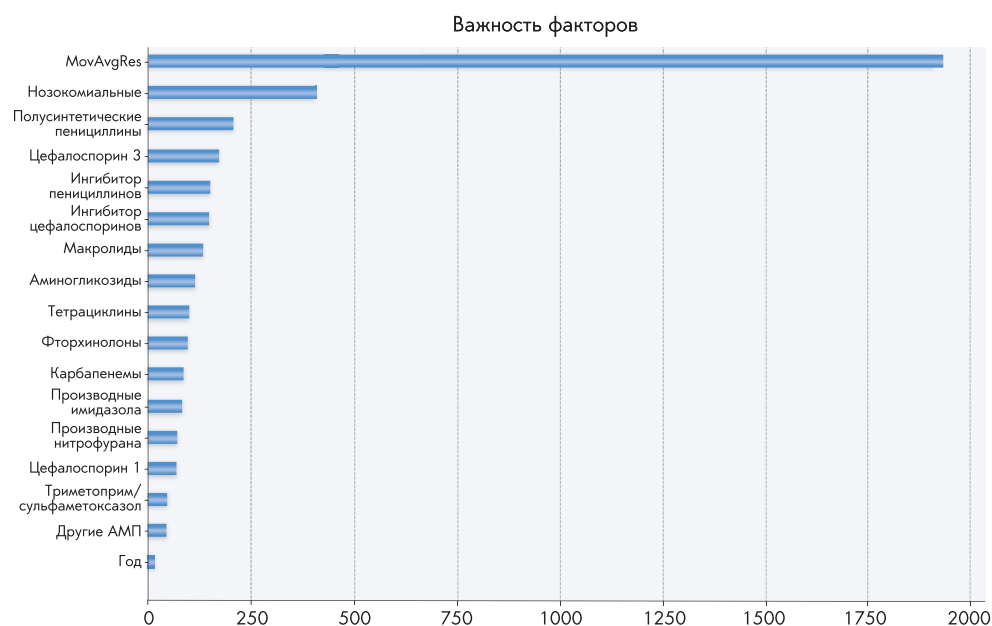


Рисунок 2. Важность факторов (показатель gain, модель LightGBM)

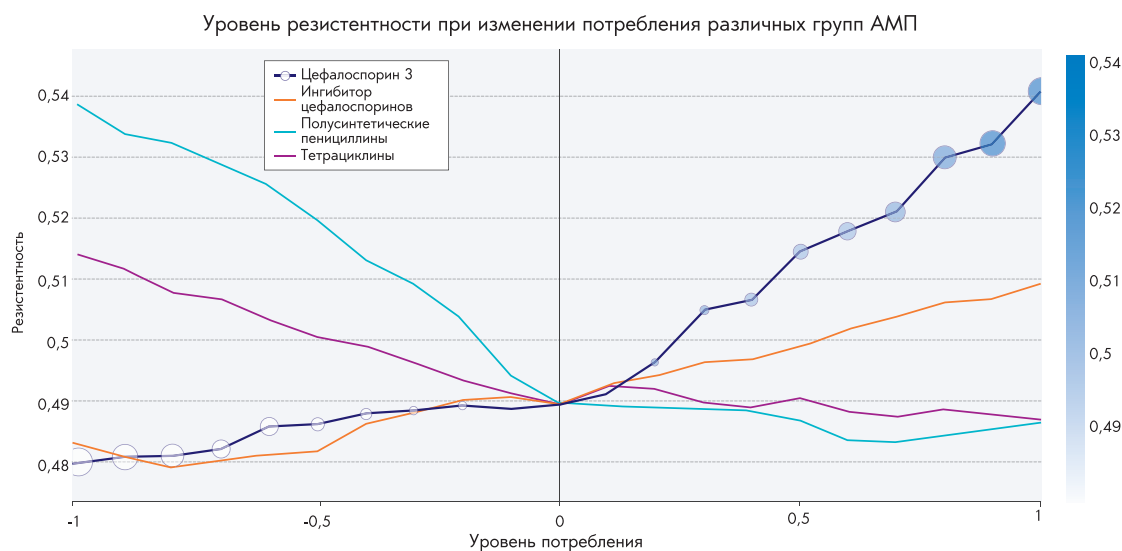


Рисунок 3. Анализ чувствительности результатов при изменении уровней потребления различных АМП

тором доступна интерактивная инфографика по потреблению АМП, а также интерфейс для взаимодействия с созданными моделями для формирования прогноза резистентности по модельной паре. Данный портал служит универсальным хранилищем (банком) моделей для их оперативного дообучения и доставки до конечного пользователя в виде интерактивного интерфейса.

Дальнейшие исследования будут направлены на расширение банка моделей для других пар «возбудитель-антибиотик» и интеграцию данных международных баз для глобального анализа АМП.

Обсуждение

В условиях растущей угрозы АМП прогностические модели играют ключевую роль в разработке и внедрении эффективных стратегий использования антибиотиков. Эти модели, основанные на современных методах машинного обучения и статистического анализа, позволяют не только прогнозировать развитие резистентности, но и корректировать структуру потребления антибиотиков, адаптируя их применение к региональным особенностям и текущим эпидемиологическим трендам.

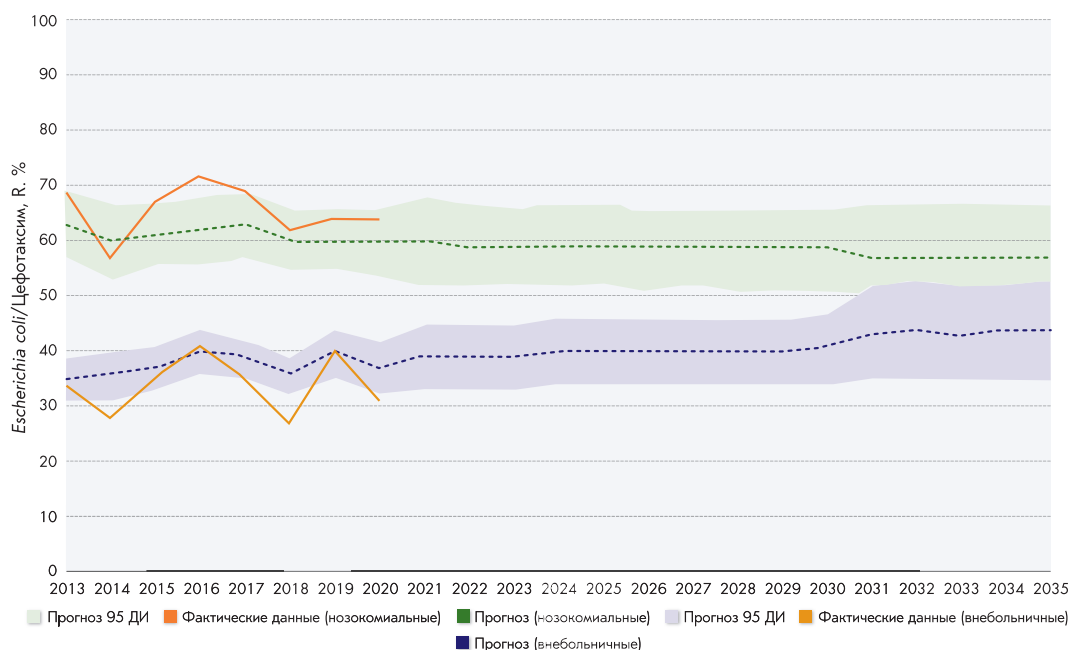


Рисунок 4. Динамика АМР – результаты моделирования в соответствии с оптимальным сценарием потребления

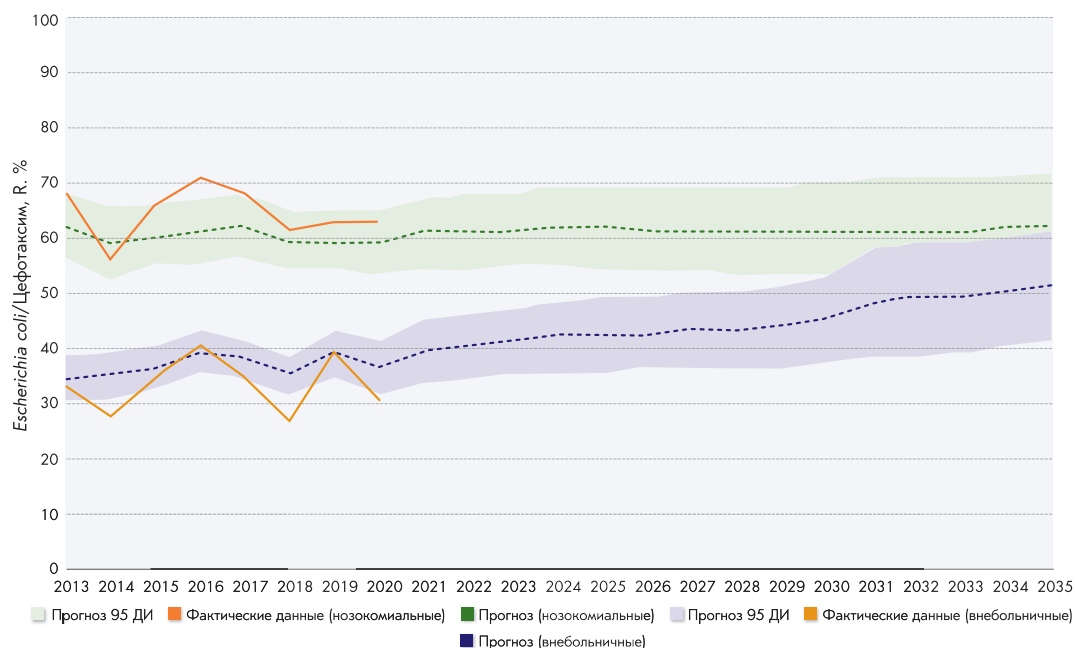


Рисунок 5. Динамика АМР – результаты моделирования в соответствии с реалистичным сценарием потребления

[24]. Прогнозирование АМР представляет собой сложную задачу, требующую интеграции различных типов данных и применения передовых методов машинного обучения. В последние годы значительное внимание уделяется моделированию динамики устойчивости к антибиотикам с использованием алгоритмов, таких как нейронные сети, Light Gradient Boosting Machine (LightGBM) и Extreme Gradient Boosting (XGBoost). Однако выбор

алгоритма зависит не только от его способности к точному прогнозированию, но и от характеристик данных. Как правило, данные о АМР характеризуются несбалансированностью классов, что затрудняет обучение моделей. В рамках данного исследования была разработана система прогностического моделирования динамики АМР на основе машинного обучения. Полученные результаты демонстрируют потенциал математического

моделирования для прогнозирования изменений уровня резистентности и оптимизации стратегий использования антибиотиков.

Результаты подтверждают гипотезу о прямой зависимости между потреблением антибиотиков и развитием АМР, выдвинутую ВОЗ и подтвержденную в предыдущих работах, включая российские исследования [14, 25]. Использование машинного обучения позволяет учесть нелинейные взаимосвязи между переменными, что повышает точность прогноза по сравнению с классическими регрессионными моделями [26]. Следует отметить, что представленный в настоящем исследовании подход к построению моделей машинного обучения расширяет существующие методы, объединяя данные о потреблении антибиотиков (в единицах DDD), локальной резистентности и факторах, влияющих на эпидемиологическую ситуацию (тип инфекции, региональные особенности). Кроме того, использование временных рядов для анализа динамики АМР позволило учесть лаговые эффекты и сезонные колебания. Например, данные из Veterans Health Administration (VHA) показали, что долгосрочные тренды в использовании антибиотиков имеют значительную вариативность (медиана до 0,8), тогда как сезонность не является доминирующим фактором [27]. Эти выводы согласуются с результатами других исследований, где машинное обучение успешно применялось для прогнозирования АМР на основе данных о потреблении АМП [28].

Согласно результатам проведенного исследования наиболее успешной моделью оказалась LightGBM, которая продемонстрировала высокую устойчивость к переобучению и точность прогноза (67,5% на обучающей выборке и 66,6% на валидационной). Это согласуется с особенностями алгоритма, позволяющего эффективно обрабатывать данные с высокой размерностью и шумом [29]. Анализ важности признаков выявил, что скользящее среднее доли устойчивых микроорганизмов, тип инфекции (внебольничная или нозокомиальная), а также исторический уровень потребления АМП являются ключевыми факторами, влияющим на резистентность.

Рассмотренные прогностические сценарии показали, что оптимизация структуры потребления антибиотиков может снизить уровень АМР к цефотаксиму на 15–20% за 10 лет. Это имеет важное значение для разработки национальных программ управления антимикробной терапией, особенно в контексте целевых показателей ВОЗ по классификации AWaRe, где 60% потребления должно приходиться на препараты группы «Общего доступа» [30]. Реалистичный сценарий, напротив, предупреждает о росте резистентности на 5–10% при сохранении текущих тенденций, особенно среди внебольничных изолятов *E. coli*. При этом, для нозокомиальных изолятов прогнозируемый уровень устойчивости остается высоким и практически неизменным. Это указывает на необходимость усиления контроля за использованием антибиотиков в амбулаторной практике, где наблюдается значительный потенциал для снижения устойчивости. Данные факты в том числе подтверждают гипотезу о накопи-

тельном эффекте использования АМП, что ранее отмечалось в работах по моделированию инфекционных заболеваний [30].

Созданный в рамках настоящего исследования портал AMCmodel.ru обеспечивает доступ к интерактивным моделям и данным о потреблении антибиотиков, что открывает возможности для их оперативного дообучения и доставки до конечного пользователя в виде интерактивного интерфейса. Дальнейшие исследования будут направлены на расширение банка моделей для других пар «возбудитель-антибиотик» и интеграцию данных международных баз для глобального анализа АМР. Использование методов искусственного интеллекта, таких как сверточные нейронные сети (convolutional neural network, CNN) и рекуррентные нейронные сети (Recurrent neural network, RNN), позволит анализировать сложные паттерны данных. Это создаст основу для более точных и персонализированных прогнозов АМР [31].

Отдельно следует обратить внимание на ограничения настоящего исследования: ограниченная доступность региональных данных о потреблении и резистентности, особенно за ранние годы, могла повлиять на точность модели. Кроме того, разработанные модели протестированы только на паре «*E. coli*/цефотаксим». Для повышения универсальности требуется расширение банка моделей на другие возбудители и АМП. Также модель не учитывает такие переменные, как изменения в реальной практике антимикробной терапии, связанные с совершенствованием клинических рекомендаций.

Модель не учитывает возможность появления новых механизмов резистентности, которые могут принципиально изменить характер взаимоотношений в модельных парах микроб/антибиотик. Примером таких катастрофических событий было появление и распространение ферментов карбапенемаз, подорвавших эффективность важнейшего класса антибиотиков – карбапенемов. Учитывая тот факт, что исторический уровень резистентности и потребления АМП являются ключевыми факторами, влияющим на резистентность, не ясно сможет ли модель прогнозировать распространение резистентности к новым антибиотикам, лишь недавно вошедшим в медицинскую практику, таким как комбинированные препараты на основе бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз из групп диазобикциклооктанов и производных бороновой кислоты.

Таким образом, для дальнейшего совершенствования систем прогнозирования АМР необходимо сосредоточиться на расширении возможностей машинного обучения, интеграции данных из различных источников. Особое внимание следует уделить непрерывному созданию и обновлению моделей, учитывающих региональные и локальные особенности, что позволит минимизировать риски, связанные с АМР.

Заключение

Современные подходы к прогнозированию и управлению АМР демонстрируют значительный прогресс

благодаря применению методов машинного обучения, глубокого анализа данных и интеграции баз данных. Полученные результаты подтверждают, что машинное обучение является мощным инструментом для прогнозирования АМР и разработки стратегий управления АМП. Реализация рекомендаций, основанных на пред-

ложенных моделях, может способствовать достижению целевых показателей ВОЗ по снижению смертности от АМР к 2050 г. [31]. Тем не менее, успешная реализация этих моделей требует учета региональных особенностей, стандартизации данных и адаптации к клиническим условиям.

Литература

1. Naghavi M., Vollset S.E., Ikuta K.S., Swetschinski L.R., Gray A.P., Wool E.E., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
2. Antimicrobial resistance: an agenda for all. *The Lancet*. 2024;403(10442):2349. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01076-6
3. World Health Organization. Bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance World Health Organization. 2024. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240093461. Accessed August 15, 2025.
4. World Health Organization. WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. 2021. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341432/9789240025530-eng.pdf?sequence=1>. Accessed August 15, 2025.
5. Holmes A.H., Moore L.S., Sundsfjord A., Steinbakk M., Regmi S., Karkey A., et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016;387(10014):176-187. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0
6. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Accessed August 10, 2025.
7. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365237/9789240062382-eng.pdf?sequence=1>. Accessed August 10, 2025.
8. Sulis G., Sayood S., Katukoori S., Bollam N., George I., Yaeger L.H., et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(9):1193-1202. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.014
9. Defined Daily Dose (DDD). Definition and general considerations. Available at: www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd. Accessed August 20, 2025.
10. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med*. 2006;119(6):S53-S61. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.04.003
11. Using digital health to address antimicrobial resistance. *Lancet Digit Health*. 2024;6(12):e879. DOI: 10.1016/S2589-7500(24)00251-6
12. Heesterbeek H., Anderson R.M., Andreasen V., Bansal S., De Angelis D., Dye C., et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science*. 2015;347(6227):aaa4339. DOI: 10.1126/science.aaa4339
13. Niewiadomska A.M., Jayabalasingham B., Seidman J.C., Willem L., Grenfell B., Spiro D., et al. Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. *BMC Med*. 2019;17(1):81. DOI: 10.1186/s12916-019-1314-9
14. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Balykina Y.E., et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:148-156. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.11.010
15. ATC/DDD Index. Published 2024. Available at: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed August 20, 2025.
16. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 12.0.; 2022. Available at: www.eucast.org. Accessed August 20, 2025.
18. Ke G., Meng Q., Finley T., Wang T., Chen W., Ma W., et al. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. In: Guyon I., Luxburg U.V., Bengio S., Wallach H.,

- Fergus R., Vishwanathan S., et al., eds. *Advances in Neural Information Processing Systems*. Vol 30. Curran Associates, Inc.; 2017. Available at: https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/file/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Paper.pdf. Accessed August 20, 2025.
19. Cox D.R. The regression analysis of binary sequences. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 1958;20(2):215-232. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1958.tb00292.x
20. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
21. Cortes C., Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn*. 1995;20(3):273-297. DOI: 10.1007/BF00994018
22. Powell M.J. A view of algorithms for optimization without derivatives. Cambridge University Technical Report DAMTP 2007. Available at: www.damtp.cam.ac.uk/user/na/NA_papers/NA2007_03.pdf. Accessed August 20, 2025.
23. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. *Forecasting: principles and practice*. 2018. OTexts. Available at: <https://otexts.org/fpp2/>. Accessed August 21, 2025.
24. Cesaro A., Hoffman S.C., Das P., De La Fuente-Nunez C. Challenges and applications of artificial intelligence in infectious diseases and antimicrobial resistance. *NPJ Antimicrob Resist*. 2025;3(1):2. DOI: 10.1038/s44259-024-00068-x
25. Lv G., Wang Y. Machine learning-based antibiotic resistance prediction models: an updated systematic review and meta-analysis. *Technol Health Care*. 2024;32(5):2865-2882. DOI: 10.3233/THC-240119
26. Ardila C.M., González-Arroyave D., Tobón S. Machine learning for predicting antimicrobial resistance in critical and high-priority pathogens: a systematic review considering antimicrobial susceptibility tests in real-world healthcare settings. Ahmed MO, ed. *PLoS One*. 2025;20(2):e0319460. DOI: 10.1371/journal.pone.0319460
27. Li H., Samore M.H., Zhang Y. Comparative evaluation of time series forecasting approaches for facility-level antibiotic resistance outcomes in the Veterans Health Administration. *medRxiv*. 2025. DOI: 10.1101/2025.04.17.25325964
28. Tsuzuki S., Koizumi R., Asai Y., Ohmagari N. Trends in antimicrobial consumption: long-term impact of the COVID-19 pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(4):594-599. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.12.005
29. Sakagianni A., Koufopoulou C., Feretzakis G., Kalles D., Verykios V.S., Myrianthefs P., et al. Using machine learning to predict antimicrobial resistance – a literature review. *Antibiotics*. 2023;12(3):452. DOI: 10.3390/antibiotics12030452
30. Mudenda S., Daka V., Matafwali S.K. World Health Organization AWaRe framework for antibiotic stewardship: where are we now and where do we need to go? An expert viewpoint. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e84. DOI: 10.1017/ash.2023.164
31. Arnold A., McLellan S., Stokes J.M. How AI can help us beat AMR. *NPJ Antimicrob Resist*. 2025;3(1):18. DOI: 10.1038/s44259-025-00085-4