

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНАЛИЗА И ПРОГНОЗА ВСПЫШЕК КЛЕБСИЕЛЛЕЗА СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Б.В. Боев, В.М. Бондаренко, С.Р. Valencia

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, Россия,
Университет Дель Валле, г. Кали, Колумбия

Изучение причин и условий развития внутрибольничных инфекций (ВБИ), вызванных условно-патогенными бактериями, с целью предупреждения их вспышек является весьма актуальным направлением в эпидемиологии [2—5]. Особенно актуальна проблема распространения клебсиеллезной инфекции в роддомах, детских стационарах и клиниках, когда *K. pneumoniae* в течение длительного времени выделяется у рожениц, быстро колонизирует организм новорожденных, провоцируя вспышки острых ВБИ (сепсис, пневмонию, желудочно-кишечные, урологические и иные заболевания) [6, 10, 12]. Так, например, в 1984 г. в детских стационарах США урологические клебсиеллезные инфекции составили около 15% ВБИ [11], а клебсиеллезный сепсис — от 6 до 9%, в неонатальных отделениях — до 10% [13]. Ведущим источником инфекции при этом являлся медицинский персонал отделений интенсивной терапии, а сами вспышки характеризовались высокой вероятностью гибели детей — не менее 50% от общего числа заболевших [5, 7, 8]. В России, по данным за 1990—1993 г., частота клебсиеллезных неонатальных вспышек достигла почти 27% [5].

По мнению многих экспертов, реальное снижение заболеваемости ВБИ в детских стационарах и клиниках должно быть основано на формировании адекватной системы предупреждения и профилактики вспышек с применением самых современных методов и средств сбора, обработки, анализа и хранения информации, например автоматизированных диагностических систем и компьютеров, с помощью которых можно оценивать текущий уровень эпидемиологического благополучия в детских стационарах и клиниках, а также “вычислять” эффективность предпринимаемых противоэпидемических мер. К по-

следним относятся определение качества контроля за пораженностью возбудителями ВБИ окружающей среды и медицинского персонала, обеспечение контроля стерильности лечебных препаратов, питательных смесей и питьевых растворов, медицинских инструментов и средств диагностики, систем жизнеобеспечения и др.

Применение информационных и компьютерных технологий в детских стационарах и клиниках открывает реальные перспективы для профилактики ВБИ, в том числе путем использования методов математического моделирования вспышек госпитальных инфекций. Действительно, если компьютерная система контроля и профилактики вспышек ВБИ в детских стационарах и клиниках имеет всю необходимую информацию, то ее целесообразно использовать для создания прогностической модели для изучения вспышек ВБИ в конкретных условиях данного стационара.

Цель настоящей работы — показать, как может быть построена и как работает прогностическая (математическая) модель вспышки клебсиеллеза в отделении интенсивной терапии новорожденных.

Объектом изучения являлся процесс распространения клебсиеллезной инфекции в отделениях интенсивной терапии, где большая часть детей — недоношенные или ослабленные новорожденные с признаками иммунодефицита. При их выхаживании используется специальная аппаратура интенсивной терапии, проводятся необходимые диагностические или терапевтические процедуры, которые создают условия для заражения ВБИ.

Таких путей передачи инфекций может быть несколько:

контактный — посредством “грязных” рук медицинского персонала или родителей;

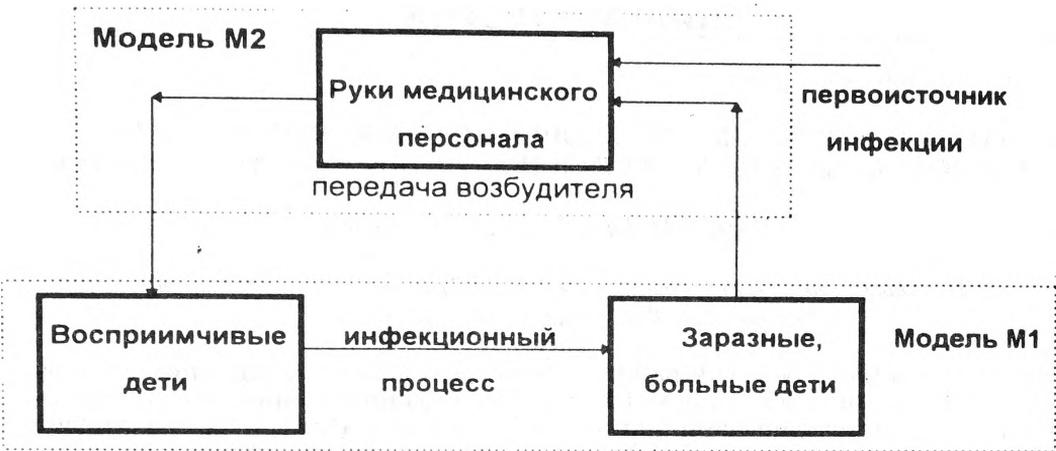


Схема распространения клебсиеллеза в отделении интенсивной терапии для новорожденных (контактный путь передачи).

инвазивный — при выполнении диагностических или лечебных процедур; алиментарный — от питательных молочных смесей и питьевых растворов; воздушно-капельный — при использовании систем искусственного дыхания или вентиляции легких.

Начальная фаза вспышки клебсиеллеза в отделении интенсивной терапии, как правило, связана с первичным заносом инфекции извне, в котором участвуют медицинский персонал, роженица, новорожденный в бессимптомной стадии и др. (см. схему).

Заметим, что иные схемы и иная математическая модель мощных вспышек клебсиеллеза при реализации инвазивного алиментарного, воздушно-капельного путей заражения были описаны нами ранее [1]. В настоящей работе мы использовали аналогичную модель развития инфекционного процесса клебсиеллеза у детей с характерным набором следующих состояний: $u(t)$ — в инкубационном периоде клебсиеллеза;

$y_1(t)$ — с клиническим сепсисом; $y_2(t)$ — с пневмонией; $y_3(t)$ — с поражением мочеполового тракта; $y_4(t)$ — с поражением желудочно-кишечного тракта; $y_5(t)$ — с поражением ЦНС (менингиты); $y_6(t)$ — в бессимптомной стадии заболевания; $z_D(t)$ — погибшие от клебсиеллеза; $z_R(t)$ — переболевшие клебсиеллезом.

На основе исходной модели инфекционного процесса клебсиеллеза [1] нами была создана новая, более совершенная модель эпидемической вспышки с реализацией контактного пути передачи инфекции, которая представляет собой объединение 2 моделей (см. схему), где M1 — модель инфекционного процесса, M2 — модель сохранения возбудителя среди медицинского персонала.

Соотношения этих математических моделей определяются в виде соответствующей системы нелинейных интегро-дифференциальных уравнений в частных производных (уравнения 1—11):

- 1) изменение числа восприимчивых детей в отделении:

$$dx(t)/dt = -u(0, t) + (\beta_1 - \alpha_1) * x(t) + \int \alpha_6 * y_6(\tau, t) d\tau;$$
- 2) число детей в инкубационном периоде:

$$du(\tau, t)/d\tau + du(\tau, t)/dt = -\gamma(\tau) * u(\tau, t);$$
- 3) число детей, заболевших клебсиеллезом в разной форме:

$$w(t) = \beta * \int \gamma(\tau) * u(\tau, t) d\tau;$$
- 4) число детей с основными клиническими формами (сепсис, пневмония и т.д.):

$$dy_i(\tau, t)/d\tau + dy_i(\tau, t)/dt = \rho_i * \gamma(\tau) * u(\tau, t) - \delta_i(t) * y_i(\tau, t); \text{ для } i = 1, 2, 3, 4, 5;$$
- 5) число детей с бессимптомной формой клебсиеллеза:

$$dy_6(\tau, t)/d\tau + dy_6(\tau, t)/dt = f_6 * \gamma(\tau) * u(\tau, t) - (\delta_6(\tau) + \alpha_6(\Gamma_{cp})) * y_6(\tau, t);$$
- 6) число детей, погибших от клебсиеллеза:

$$dz_D(t)/dt = \sum [\rho_i * \delta_i(\tau) * y_i(\tau, t) d\tau];$$

7) число переболевших клебсиеллезом:

$$dz_R(t)/dt = \sum [j(1-qi) * \delta i(\tau) * y_i(\tau, t) d\tau] + [j \delta 6(\tau) * y_6(\tau, t) d\tau];$$

8) условия по заносу инфекции:

$$u(\tau, 0) = [n, 0(T1-1)]; y_i(\tau, 0) = 0(Ti); \text{ для } i=1, 2, \dots, 6; x(0) = N; dz_R(0) = z_D(0) = 0;$$

9) условия распространения клебсиеллеза:

$$u(0, t) = [\lambda 1 * v1(t) * x(t) / (p + v(t))]; y_i(0, t) = 0; \text{ для } i=1, 2, \dots, 6,$$

где $\lambda 1$ — интенсивность контактов восприимчивых $x(t)$ с возбудителем, $v1(t)$ — средняя концентрация возбудителя на руках медицинского персонала;

10) оценка концентрации возбудителя на руках медицинского персонала:

$$dv1(\xi, t) / d\xi + dv1(\xi, t) / dt = -\gamma 1(\xi \tau) * v1(\xi, t);$$

11) начальные условия и условия переноса возбудителя:

$$v1(\xi, 0) = 0; v1(0, t) = \mu 1 * \sum [j y_i(\tau, t) d\tau] / N,$$

где $\mu 1$ — интенсивность контактов рук медицинского персонала с источником инфекции (зараженные клебсиеллезом).

В уравнениях модели определены характеристики проявления различных клинических форм клебсиеллеза — вероятности $p1, p2, p3, p4, p5$. Так, например, вероятность $p1$ характеризует частоту заболевания сепсисом в конкретном отделении; в уравнении $p1 = n1/N$ число детей с сепсисом или связанных с ним заболеваний обозначено как $n1$, а общее число детей как N . Аналогичные соотношения справедливы и для других вероятностей — $p2, p3, p4, p5$, при этом $p6$ (бессимптомная форма клебсиеллеза) рассчитывается по формуле:

$p6 = 1 - (p1 + p2 + p3 + p4 + p5)$. Другой ряд вероятностей в этой модели ($q1, q2, q3, q4, q5$) оценивает вероятность гибели детей от клебсиеллеза. Скорость развития клебсиеллеза среди новорожденных определяется соответствующими функциями переходов: $[\gamma(\tau), \delta 1(\tau), \delta 2(\tau), \delta 3(\tau), \delta 4(\tau), \delta 5(\tau), \delta 6(\tau)]$, где τ — время с момента первичного заражения ребенка (часы, дни).

Все параметры и функции данной модели были получены нами в результате изучения статистики вспышек клебсиеллеза в клинике Университета Дель Валле г. Кали (Колумбия) [9]. По уравнениям (1—11) в НИИЭИ им Н.Ф. Гамалеи РАМН была разработана соответствующая компьютерная программа "KLEBS-02.EXE", с помощью которой были проведены расчеты по изучению вспышек клебсиеллезной инфекции в отделениях интенсивной терапии.

Компьютерная программа была использована при анализе реальной вспышки клебсиеллеза среди новорожденных в отделении интенсивной терапии указанной клиники осенью 1993 г. В отделении ежедневно получают лече-

ние от 70 до 80 новорожденных, при этом среднее время их пребывания составляет 10—30 дней [9]. Изучалась вспышка, когда в течение 50 дней клебсиеллезом было поражено 12 детей, при этом 7 из них погибли. При анализе материалов вспышки возникли следующие вопросы: 1) Как оценивать масштабы данной вспышки (малая, средняя или большая)? 2) Своевременно ли была обнаружена инфекция? 3) Насколько эффективны были противоэпидемические мероприятия?

Ответы на эти вопросы удалось получить с помощью математической модели, по которой были проведены расчеты по 3 гипотетическим сценариям (С1, С2, С3) вспышки клебсиеллеза. При этом предполагалось, что возбудитель был занесен в отделение одним новорожденным, который был инфицирован *K.pneumoniae* при родах. Так, первый сценарий вспышки С1 отвечал условиям слабо контролируемой медицинским персоналом заболеваемости детей ВБИ. В этом отделении медицинский персонал не смог своевременно обнаружить инфекцию и затем успешно реализовать имеющиеся в его распоряжении средства по борьбе с клебсиеллезной инфекцией. Вторым сценарием С2 был связан с достаточно поздним обнаружением клебсиеллеза в отделении (на 20-й день после заноса инфекции) при последующей реализации всех необходимых мероприятий. Третий сценарий С3 отвечал условиям своевременного обнаружения клебсиеллеза (на 10-й день после заноса) с реализацией противоэпидемических мероприятий (см. табл.).

Из таблицы следует, что вспышку клебсиеллеза осенью 1993 г. можно от-

**Сравнительная характеристика вспышек
клебсиеллезной инфекции среди новорожденных**

Тип вспышки клебсиеллеза	Длитель- ность, дни	Число заболевших	Число погибших
Неконтролируемая (расчет)	50	21	8
Реальная (осень 1993 г.)	50	12	7
Позднее обнаруже- ние (расчет)	30	9	4
Своевременное обнаружение (расчет)	25	3	1

нести к вспышкам ВБИ с поздним обнаружением инфекции (на 25-й день после ее заноса). По-видимому, развитию вспышки предшествовали события, связанные с ослаблением или нарушением санитарно-противоэпидемического режима, так как условия для заражения детей сохранялись еще продолжительное время (10—12 дней после появления первых больных детей), что в итоге привело к гибели 7 новорожденных. Высокий показатель летальности при вспышке клебсиеллеза в 1993 г. (наша оценка составляет 4 случая, а фактически — 7) указывает на преобладание в этом отделении тяжелых форм клебсиеллеза.

Выявленная расчетом высокая летальность детей объясняется двумя причинами: неадекватной терапией заболевших клебсиеллезом детей, а также наличием среди новорожденных ослабленных и недоношенных детей с высоким уровнем иммунодефицита. Эти причины и действие ряда других факторов вспышки могут быть последовательно учтены в характеристиках новой математической модели, что позволяет не только уточнить область ее практического применения, но и дать более точный и содержательный ответ на ранее поставленные вопросы.

Наши предварительные ответы: изученная вспышка клебсиеллеза была среднего масштаба и интенсивности, при этом занос инфекции был обнаружен медицинским персоналом с опозданием на 10—12 дней. Эффективность предпринятых после этого мер была недостаточной, так как вспышка продолжалась около 50 дней.

Расчеты показали, что предложенная модель может дать ответы на мно-

гие другие важные вопросы, которые часто возникают при анализе причин или оценке условий распространения клебсиеллеза среди новорожденных. Перспективы применения данной модели мы связываем с ее прогностическими возможностями в оценке заболеваемости и смертности детей от распространения высоковирулентных госпитальных штампов клебсиелл с их малой чувствительностью к средствам профилактики и высокой резистентностью к действию антибиотиков [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев Б.В., Бондаренко В.М., Valencia C.P.// Журн. микробиол. — 1996. — № 3. — С. 106—109.
2. Бондаренко В.М., Петровская В.Г., Нестерова Н.И. Проблема патогенности клебсиелл. — Ульяновск, 1996.
3. Краснозоловец В.Н., Киселева Б.С. Клебсиеллезные инфекции. — М., 1996.
4. Покровский В.И.// Эпидемиол. инфекц. болезни. — 1996. — № 2. — С. 4—9.
5. Прямухина Н.С., Семина Н.А., Коршунова Г.С.// Эпидемиол. инфекц. болезни. — 1996. — № 2. — С. 15—18.
6. Сельникова О.П., Полищук Е.И., Бондаренко В.М. и др. Эпидемиологический анализ и опыт профилактики внутрибольничных заболеваний новорожденных и родильниц. — М., 1991.
7. Bone R.C.// Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6. — P. 57—68.
8. Gerding D.N., Buxton A.E., Hughes R.A. et al.// Antimicrob. Agents Chemother. — 1979. — Vol. 15. — P. 608—615.
9. Guzman N.// Advances en Med. Soc. — 1993. — Vol. 1. — P. 64—72.
10. Henwick S., Hetherington S.V., Patrick C.C.// J. Lab. Clin. Med. — 1993. — Vol. 122. — P. 27—35.
11. Lohr J.A. Hospital Acquired Infection in the Pediatric Patient (ed. L.D. Donowitz). — Baltimore, 1988.
12. Nicolle L.E., Strausbaugh L.J., Garibaldi R.A.// Clin. Microbiol. Rev. — 1996. — Vol. 9. — P. 1—17.
13. Tipple M.A., Jarvis W.R., Martone W.J. Hospital Acquired Infection in the Pediatric Patient (ed. L.D. Donowitz). — Baltimore, 1988.

Поступила 01.10.97.

**MATHEMATICAL MODEL FOR THE
OPERATIVE ANALYSIS AND PREDICTION
OF KLEBSIELLOSIS OUTBREAK AMONG
INFANTS**

B.V. Boev, V.M. Bondarenko, C.P. Valencia

S u m m a r y

The mathematical model of the study of hospital infections outbreaks caused by *Klebsiella pneumoniae* in the intensive therapy departments of children's hospitals is applied. Using the program it is not difficult to perform calculations connected with estimation and prediction of the number of children diseased and died of hospital infections. The peculiarity of the model involves taking account of some possibilities of bringing klebsiellae to the intensive therapy department as well as the realization of the contact way of infection transmission through dirty hands of medical staff