

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-05

УДК: 615.33:579.861.2:616-022.3-001.17

АНАЛІТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО ФТОРХІНОЛОНІВ *S. AUREUS* ЯК ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОПІКАХ

Нагайчук В. І.¹, Назарчук О. А.¹, Бабіна Ю. М.¹, Осадчук Н. І.¹, Бобир В. В.², Дмитрієв Д. В.¹,
Палій Д.В.¹, Макац Є. Ф.¹, Чернопищук Р.М.¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (проспект Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03680)

Відповідальний за листування:
e-mail: nazarchukoa@gmail.com

Статтю отримано 02 грудня 2019 р.; прийнято до друку 03 січня 2020 р.

Анотація. Опіки залишаються важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Відомо, що серед грампозитивних коків найважливішим збудником нозокоміальних захворювань є стійкий до метициліну золотистий стафілокок (MRSA). Метою роботи було провести, на основі даних мікробіологічного дослідження, аналітичне математичне прогнозування чутливості до фторхінолонів (офлоксацину, левофлоксацину та гатіфлоксацину) клінічних штамів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень. Якісним (диско-дифузійний) та кількісним (двократних серійних розведень) стандартними методами вивчено чутливість до фторхінолонів 204 клінічних штамів *S. aureus*, виділених від пацієнтів опікового відділення Вінницької обласної клінічної лікарні протягом 2011-2018 рр. Проведене математичне аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості клінічних штамів *S. aureus* з екстраполяцією результатів на досліджувану систему шляхом побудови гіпотетичних математичних моделей прогностичної чутливості збудника до антибіотиків за допомогою методів нормального аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму. Достовірність і точність кожної розробленої математичної моделі оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм "STATISTICA 10.0"; "Matlab 7.11". Прогнозування рівня чутливості до офлоксацину клінічних ізолятів *S. aureus*, які колонізували опікові поверхні, вказувало на неухильну тенденцію до його зниження (з 94,12% у 2012 р. до 56,2% у 2020 р.) із низькою ймовірністю відновлення чутливості збудника у найближчі роки. Отримана математична модель показала прогностичне зниження чутливості ізолятів *S. aureus* і до левофлоксацину. Математична прогностична модель засвідчила ймовірне відновлення чутливості стафілокока до гатіфлоксацину, враховуючи прогностичне зростання очікуваної чутливості *S. aureus* у 2020 р. (94,1%). Низька чутливість до фторхінолонів *S. aureus* та її прогностичне зниження вказує на загрозу ефективного емпіричного призначення без попереднього визначення чутливості госпітальних штамів цих бактерій до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів, що свідчить про потребу в дослідженні нових антимікробних засобів.

Ключові слова: чутливість, антибіотики, стафілокок, фторхінолони.

Вступ

Актуальність проблеми інфекційних ускладнень, спричинених грампозитивними мікроорганізмами у опікових хворих продовжує зростати в усьому світі. За даними ВООЗ умовно-патогенні мікроорганізми *S. aureus*, які володіють високою стійкістю до антибіотиків, належать до високо пріоритетних збудників інфекцій, пов'язаних з надання медичної допомоги, та потребують посиленої уваги в розробці ефективних шляхів боротьби з ними [1]. Фактори ризику включають низьку практику інфекційного контролю, тривалу госпіталізацію і обмежені можливості для проведення лабораторних мікробіологічних досліджень. Ці проблеми посилюються широким використанням антибіотиків, які стимулюють поширення бактерій із множинною лікарською стійкістю [8, 15]. У сучасних умовах зростає поширення метицилінстійкого золотистого стафілокока (MRSA), який є одним із провідних грампозитивних внутрішньолікарняних патогенів (25%) [5]. Важкі опікові травми особливо сприйнятливі до інфекції в результаті порушення нормально-го шкірного бар'єру та супутнього зниження імунних реакцій. За рахунок важкості стану, пацієнти з опіками сприйнятливі до інфікування госпітальними штамми стафілокока, стають резервуаром для їх циркуляції та

швидкого поширення в лікарняному середовищі [14].

Метицилінрезистентність госпітальних штамів стафілококів, що супроводжується клінічною неефективністю у використанні всіх препаратів з групи бета-лактамів становить серйозну проблему для системи охорони здоров'я в цілому та для кожного конкретного пацієнта. Крім того формування стійкості стафілококів до бета-лактаміних, аміноглікозидних антибіотиків призводить до розвитку резистентності до антибактеріальних засобів інших груп [5].

У таких умовах дослідження прогностичних показників чутливості *S. aureus* до фторхінолонів, як препаратів групи резерву залишається доцільним для покращення профілактики та лікування інфекційних ускладнень у опікових хворих. Актуальним є математичне прогнозування рівня ефективності хіміотерапевтичних фторхінолонових препаратів на основі даних чутливості до них клінічних штамів *S. aureus*.

Мета - провести мікробіологічне дослідження, аналітичне математичне прогнозування чутливості до фторхінолонів клінічних ізолятів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено в період 2011-2018 рр. та охопило 509 пацієнтів (середній вік $45 \pm 10,5$ рр.), які знаходились на лікуванні в опіковому відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова з приводу важкої опікової травми. Дослідження складалось з двох частин: проведення ретроспективного аналізу (2011-2016 рр.) та проспективного (2017-2018 рр.) дослідження результатів мікробіологічних досліджень етіології інфекційних ускладнень та антибіотикочутливості мікроорганізмів.

На початку проведення антибактеріальної терапії було виділено клінічні штами *S. aureus* від пацієнтів з опіками II-а-б-III ст. (площа ураження 20,0-85,0% поверхні тіла). Лікування пацієнтів з опіковою травмою, які брали участь у дослідженні, проводили відповідно до сучасних загальноприйнятих стандартів лікування. Усім опіковим хворим проводили раннє хірургічне лікування (некректомія в перші три доби, ксенодермопластика). Пацієнти отримували комплекс загальних лікувальних заходів інтенсивної терапії (інфузійно-трансфузійну терапію, антибактеріальну та симптоматичну терапію).

Мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу, одержаного від хворих, виконували в науководослідній бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02.02.2015 р.). На початку лікування до хірургічного втручання та призначення антибіотикотерапії виконували мікробіологічне обстеження пацієнтів з виділенням чистої культури збудника *S. aureus*, його ідентифікацію за морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями та вивчали чутливість до антибіотиків. Всього від опечених у 2011-2018 рр. було виділено та ідентифіковано 204 штами *S. aureus*.

Дослідження та аналіз чутливості виконували якісним диско-дифузійним (на середовищі Мюллера-Хінтона) та кількісним (двократних серійних розведень) методами відповідно до методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, затверджених Наказом Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 р. та загальноприйнятих рекомендацій Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules) [3, 13].

У ході дослідження проводили математико-статистичний аналіз одержаних даних чутливості клінічних штамів *S. aureus* до фторхінолонів. Використані методи статистичної обробки дали можливість знайти цілком закономірний зв'язок між числовими значеннями ознак, що змінювались, та ймовірністю реалізації цих значень у масі проведених спостережень [2].

Використовували сучасні методи математичного прогнозування, які передбачали визначення реальної чутливості стафілокока та перенесення одержаних результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей про-

гнозованої чутливості *S. aureus* до фторхінолонів методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму.

Виконано прогностичне моделювання реальної чутливості *S. aureus* до фторхінолонів, що представляло собою сукупність математичних співвідношень (формул), які визначали такі властивості у стафілокока залежно від їх значень, зовнішніх та початкових умов і часу.

Достовірність кожної розробленої математичної моделі, обґрунтування прогнозу чутливості до протимікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Комп'ютерну обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних програм "STATISTICA 7"; "Matlab 7.11" [2].

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності одержаних результатів дослідження для кожної вибірки ізолятів *S. aureus* з інтервалом в один рік було визначено середньоарифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної (m), середнє квадратичне відхилення (σ). Методами математичного аналізу виконано апроксимацію та інтерполяцію даних, на основі яких одержано аналітичні залежності динамічних прогностичних показників зміни чутливості етіологічно значущих ізолятів *S. aureus*, одержаних від пацієнтів з опіками.

Результати

Усі виділені від пацієнтів з опіковою хворобою штами *S. aureus* (2011 р. - $n=37$; 2012 р. - $n=17$; 2013 р. - $n=17$; 2014 р. - $n=19$; 2015 р. - $n=35$; 2016 р. - $n=21$; 2017 р. - $n=35$; 2018 р. - $n=21$) володіли типовими тинкторіальними, морфологічними, культуральними властивостями. У результаті проведеного математико-статистичного аналізу результатів мікробіологічного дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до офлоксацину встановлено низьку чутливість цих бактерій у 2010 р. (44 %). При подальшому аналізі результатів за період 2011-2018 р. одержали математичну формулу (1), яка описує тенденцію чутливості *S. aureus* до офлоксацину у вигляді параболічної функції. Спостерігали помірне відновлення чутливості клінічних штамів золотистого стафілокока до офлоксацину до 2012 р. (88,9 %). Проте, математична екстраполяція попередньої закономірності в майбутньому свідчила про поступове зниження чутливості золотистого стафілококу до офлоксацину (2020 р. - 72,3%; формула 1, рис. 1).

$$\text{Ofloxacin} = \frac{a + c \ln x + e(\ln x)^2}{1 + b \ln x + d(\ln x)^2} \quad (1),$$

де $a=64.0666$; $b=-0.2629$; $c=-16.8449$; $d=0.0172817$; $e=1.1072$.

Математичний аналіз багаторічного дослідження чутливості золотистого стафілококу до препарату групи фторхінолонів левофлоксацину дозволив побудувати прогностичну модель чутливості (формула 2; рис. 2).

$$\text{Levofloxacinum} = \frac{a + c \ln x + e(\ln x)^2}{1 + b \ln x + d(\ln x)^2} \quad (2),$$

де $a=43.3711$; $b=-0.262911$; $c=-11.4033$; $d=0.01728$; $e=0.749559$.

У дослідженні спостерігали поступове збільшення кількості чутливих до левофлоксацину штамів золотистого стафілококу (2012 р. - 94,12 %). Встановлена тенденція засвідчила позитивний короткотривалий прогноз антистафілококової ефективності левофлоксацину. Проте, математичним моделюванням було встановлено закономірність поступового зниження чутливості золотистого стафілококу до левофлоксацину в майбутньому (2020 р. - 56,2%).

Прогнозування рівня чутливості золотистого стафілококу, який колонізував опікові рани, вказує на тенденцію поступового відновлення чутливості до гатіфлоксацину. Очікувані значення чутливості до гатіфлоксацину 94,1% у 2020 р. (формула 3; рис. 3).

$$\text{Gatifloxacin} = \frac{a + cx + ex^2}{1 + bx + dx^2 + fx^3} \quad (3),$$

де $a=1.4848$; $b=-0.00148$; $c=-0.001475$; $d=7.309279e-07$; $e=3.6658874e-07$; $f=-1.2025449e-10$.

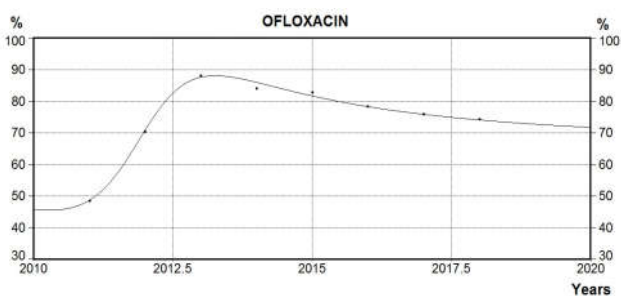


Рис. 1. Характеристика прогностичних показників чутливості *S. aureus* до офлоксацину.

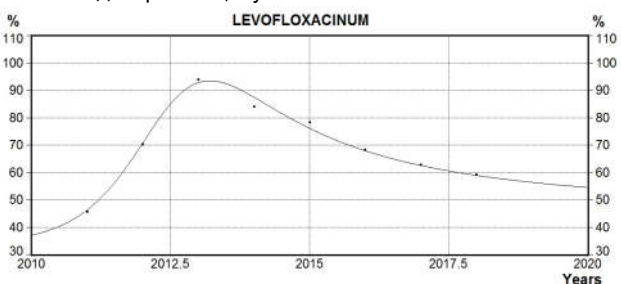


Рис. 2. Характеристика прогностичних показників чутливості *S. aureus* до левофлоксацину.

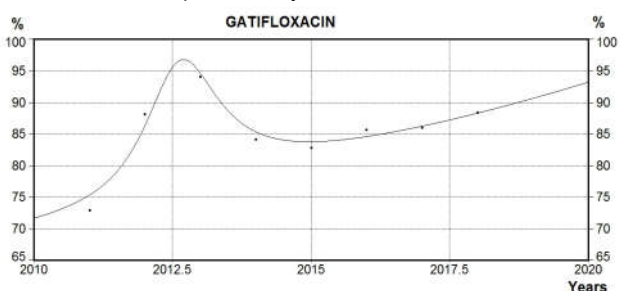


Рис. 3. Характеристика прогностичних показників чутливості *S. aureus* до гатіфлоксацину.

Обговорення

Використання в клінічній практиці препаратів групи хінолонів відоме з 60-х рр. XX століття. За своїми фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями вони значно відрізняються від інших антибактеріальних засобів, що надає їм ряд переваг, забезпечуючи досить високу антибактеріальну ефективність щодо штамів мікроорганізмів, стійких до більшості антибіотиків [7, 11]. Препарати хінолонів, які застосовуються сьогодні в клінічній практиці, представлені переважно фторованими сполуками. До найефективніших серед них відносять офлоксацин, гатіфлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин [4].

Золотистий стафілокок відносять до провідних причин інфекції опікової рани в епоху, що передувала появі антибіотиків, і досі залишається важливим патогеном, який рішуче вважають основною причиною внутрішньолікарняної інфекції, пов'язаної з наданням медичної допомоги. Цікаво, що частота зараження збільшилася за останні три десятиліття. Опікові хворі стали основним резервуаром для метицилінрезистентного *S. aureus*, який володіє особливими характеристиками для швидкого поширення в умовах лікарні [9, 16].

Поширення MRSA серйозно ускладнює терапевтичні заходи спрямовані на боротьбу з інфекціями в умовах лікарні. Згідно зарубіжних досліджень MRSA вважають стійким до β -лактамних антибіотиків, крім того відомо про резистентність MRSA до еритроміцину, гентаміцину, амікацину та цiproфлоксацину [12, 14]. Враховуючи тенденції мультирезистентності *S. aureus* було проведено математичне моделювання чутливості до сучасних фторхінолонів, які використовуються в клінічній практиці. Аналіз чутливості штамів *S. aureus*, виділених (2011-2018 рр.) з опікових ран хворих, показав коливання кількості чутливих штамів до офлоксацину від 44,14% до 72,3%. Математичне прогнозування засвідчило зниження чутливості даного збудника до офлоксацину.

Стійка тенденція до зниження чутливості золотистого стафілокока до левофлоксацину (з 2012 по 2020 рр.) свідчила про неефективність застосування цих антибіотиків в подальшому для лікування опікових інфекційних ускладнень.

Хоча за даними досліджень 2015 р. було спрогнозовано, що чутливість клінічних штамів *S. aureus* до левофлоксацину зростатиме. Прогнозовано тенденцію до зниження загальної чутливості золотистого стафілокока до гатіфлоксацину в найближчому майбутньому [5].

Синусоїдальний характер динамічної чутливості *S. aureus* до гатіфлоксацину відображає циклічність активності даних антибіотиків, що в найближчі роки ймовірно характеризуватиметься наступним підвищенням чутливості золотистого стафілококу до гатіфлоксацину. Описана характеристика чутливості ставить під сумнів ефективність емпіричного призначення фторхінолонів без попереднього мікробіологічного підтвердження його протимікробної активності при виділенні *S. aureus*

від таких хворих.

Математичне моделювання на основі даних реальної чутливості в динаміці клінічних штамів *S. aureus* статистично дозволяє прогнозувати ефективність антибіотиків в найближчому майбутньому, що допоможе клініцисту у виборі ефективної антибактеріальної терапії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані прогностичні аналітичні формули динаміки чутливості до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*, які спричиняли у хворих з важкими опіками, гнійно-запальні ускладнення, демонструють тенденцію до зниження антистафілокової ефективності.

S. aureus мають високу чутливість до гатіфлоксацину (94,1 %), проте тенденція до помірного зниження чутливості до гатіфлоксацину в наступні роки ставить під сумнів ефективність його емпіричного призначення без попереднього мікробіологічного визначення його протимікробної активності щодо госпітальних ізолятів даного умовно-патогенного збудника інфекції у обпечених.

Перспективним у вдосконаленні вибору раціональної антибіотикотерапії є проведення прогностичного математичного моделювання антибіотикочутливості показників збудників інфекційних ускладнень, отриманих на основі систематичного мікробіологічного моніторингу у конкретному стаціонарі.

Список посилань

1. Баранцевич, Н. Е., & Баранцевич, Е. П. (2019). Видовое разнообразие и метициллинорезистентность стафилококков при нозокомиальных инфекциях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 21 (3), 207-211. DOI: 10.36488/смач.2019.3.207-211.
2. Володарський, Є. Т., & Кошова, Л. О. (2008). *Статистична обробка даних*. Київ: Книжкове товариство Національного авіаційного університету.
3. Некрасова, Л. С. (2007). *Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки*. Київ. <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ6809>.
4. Новиков, В. Е. (2008). Фармакологія хінолонів і фторхінолонів. *Обзоры по клинич. фармакол. и лекарственной терапии*, 3, 57-61. Retrieved from farmakologiya-hinololonov-i-ftorhinolonov.pdf.
5. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Нагайчук, В. І., Осадчук, Н. І., Палій, Д. В., & Коваленко, І. В. (2015). Аналітичне прогнозування чутливості стафілококу до фторхінолонів. *Світ медицини та біології*, 3, 103-106. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2015_3_29.
6. Потемкин, В. Г. (1999). *Система инженерных и научных расчетов MATLAB 5.x*. (В 2-х т.). Москва: Диалог-Мифи. ISBN: 5-86404-124-6.
7. Чупахин, О., Липунова, Г., Носова, Э., & Чарушин, В. (2018). *Фторхинолоны. Синтез и применение*. Москва: Litres. ISBN: 9785457964822.
8. Amisshah, N. A., van Dam, L., Ablordey, A., Ampomah, O. W., Prah, I., Tetteh, C. S., ... Stienstra, Y. (2017). Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in a burn unit of a tertiary care center in Ghana. *PLoS one*, 12 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181072>.
9. Emaneini, M., Beigverdi, R., van Leeuwen, W. B., Rahdar, H., Karami-Zarandi, M., Hosseinkhani, F., & Jabalameli, F. (2018). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from burn patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 12, 202-206. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.015.
10. Garoy, E. Y., Gebreab, Y. B., Achila, O. O., Tekeste, D. G., Kesete, R., Ghirmay, R., ... Tesfu, T. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): prevalence and antimicrobial sensitivity pattern among patients - a multicenter study in Asmara, Eritrea. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2019, 8321834. doi: 10.1155/2019/8321834.
11. Khan, T. M., Kok, Y. L., Bukhsh, A., Lee, L. H., Chan, K. G., & Goh, B. H. (2018). Incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in burn intensive care unit: a systematic review. *Germes*, 8 (3), 113-125. doi: 10.18683/

- germs.2018.1138.
12. Khosravi, A. D., Jenabi, A., & Montazeri, E. A. (2017). Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (12), 587-593. doi:10.1016/j.kjms.2017.08.001.
13. Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan, A. P., ... Soussy, C. J. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*, 19 (2), 141-160. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.
14. Naqvi, Z. A., Hashmi, K., & Kharal, S. A. (2007). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in burn patients. *Pakistan Journal of Pharmacology*, 24 (2), 7-11.
15. Rauber, J. M., Carneiro, M., Arnhold, G. H., Zanotto, M. B., Wappler, P. R., Baggliotto, B., ... d'Azevedo, P. A. (2016). Multidrug-resistant *Staphylococcus* spp and its impact on patient outcome. *American journal of infection control*, 44 (11), e261-e263. doi: 10.1016/j.ajic.2016.07.015.
16. Xu, Z., Xu, X., Qi, D., Yang, L., Li, B., Li, L., ... Chen, D. (2017). Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology. *Microbial pathogenesis*, 113, 357-364. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.053.

References

1. Barantsevich, N. Ye., & Barantsevich, Ye. P. (2019). Vidovoye raznoobrazie i metitsillinorezistentnost' stafilokokkov pri nozokomial'nykh infektsiyakh [Species diversity and methicillin resistance of staphylococci in nosocomial infections]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya - Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 21 (3), 207-211. DOI: 10.36488/смач.2019.3.207-211.
2. Volodarsky, E. T. & Koshova, L. O (2008). *Statystychna obrobka danykh [Statistical data processing]*. Kyiv: Knyzhkove tovarystvo Natsional'noho aviasiyonoho universytetu.
3. Nekrasova, L. S. (2007). *Vyznachennya chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ: metodychni vказivky [Determination of susceptibility of microorganisms to antibacterial drugs: methodical instructions]*. Kyiv: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ6809>.
4. Novikov, V. E. (2008). Farmakohiya khinololoniv i ftorkhinoloniv [Pharmacology of quinolones and fluoroquinolones]. *Ohlyady po klynichniy farmakohiyi i likuvalniy terapiyi - Reviews of clinical pharmacology and therapeutic therapy*, 3, 57-61. Retrieved from farmakologiya-hinololonov-i-ftorhinolonov.pdf.
5. Paliy, G. K., Nazarchuk, O. A., Nagaichuk, V. I., Osadchuk, N. I., Paliy, D. V., & Kovalenko, I. V. (2015). Analitichne

- prohnozuvannya chutlivosti stafilocoku do ftorkhinoloniv [Analytical prediction of the sensitivity of staphylococcus to fluoroquinolones]. *Svit medytsyny ta biolohiyi - World of Medicine and Biology*, 3, 103-106. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2015_3_29.
6. Potemkin, V. G. (1999). *Sistema inzhenernykh i nauchnykh raschetov MATLAB 5.x*. (V 2-kh t.) [*System of engineering and scientific calculations MATLAB 5. x*. In 2 volumes of M]. Moskva: Dialog-Mifi. ISBN: 5-86404-124-6.
 7. Chupakhin, O., Lipunova, G., Nosova, E., & Charushin, V. (2018). *Ftorkhinolony. Sintez i primeneniye [Fluoroquinolones. Synthesis and application]*. Moskva: Litres. ISBN: 9785457964822.
 8. Amissah, N. A., van Dam, L., Ablordey, A., Ampomah, O. W., Prah, I., Tetteh, C. S., ... Stienstra, Y. (2017). Epidemiology of Staphylococcus aureus in a burn unit of a tertiary care center in Ghana. *PLoS one*, 12 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181072>.
 9. Emaneini, M., Beigverdi, R., van Leeuwen, W. B., Rahdar, H., Karami-Zarandi, M., Hosseinkhani, F., & Jabalameli, F. (2018). Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from burn patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 12, 202-206. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.015.
 10. Garoy, E. Y., Gebreab, Y. B., Achila, O. O., Tekeste, D. G., Kesete, R., Ghirmay, R., ... Tesfu, T. (2019). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): prevalence and antimicrobial sensitivity pattern among patients - a multicenter study in Asmara, Eritrea. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2019, 8321834. doi: 10.1155/2019/8321834.
 11. Khan, T. M., Kok, Y. L., Bukhsh, A., Lee, L. H., Chan, K. G., & Goh, B. H. (2018). Incidence of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in burn intensive care unit: a systematic review. *Germs*, 8 (3), 113-125. doi: 10.18683/germs.2018.1138.
 12. Khosravi, A. D., Jenabi, A., & Montazeri, E. A. (2017). Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (12), 587-593. doi:10.1016/j.kjms.2017.08.001.
 13. Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan, A. P., ... Soussy, C. J. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*, 19 (2), 141-160. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.
 14. Naqvi, Z. A., Hashmi, K., & Kharal, S. A. (2007). Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in burn patients. *Pakistan Journal of Pharmacology*, 24 (2), 7-11.
 15. Rauber, J. M., Carneiro, M., Arnold, G. H., Zannotto, M. B., Wappler, P. R., Baggio, B., ... d'Azevedo, P. A. (2016). Multidrug-resistant Staphylococcus spp and its impact on patient outcome. *American journal of infection control*, 44 (11), e261-e263. doi: 10.1016/j.ajic.2016.07.015.
 16. Xu, Z., Xu, X., Qi, D., Yang, L., Li, B., Li, L., ... Chen, D. (2017). Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology. *Microbial pathogenesis*, 113, 357-364. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.053.

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ S. AUREUS КАК ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖОГАХ

Нагайчук В. И., Назарчук А. А., Бабіна Ю. М., Осадчук Н. И., Бобир В. В., Дмитриев Д. В., Палій Д.В., Макац Е. Ф., Чернопищук Р.М.

Аннотация. Ожоги остаются важной проблемой здравоохранения в условиях заболеваемости, длительной потери трудоспособности и смертности во всем мире, особенно в экономически развивающихся странах. Среди грамположительных кокков важнейшим возбудителем нозокомиальных заболеваний является устойчивый к метициллину золотистый стафилококк (MRSA). Целью работы было провести на основе данных микробиологического исследования аналитическое математическое прогнозирование чувствительности к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин) клинических штаммов *S. aureus*, как возбудителей инфекционных осложнений. Качественным (диско-диффузным) и количественным (двукратных серийных разведений) методами изучено чувствительность к фторхинолонам 204 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов ожогового отделения Винницкой областной клинической больницы в течение 2011-2018 гг. Проведенное математическое аналитическое прогнозирование предусматривало определение реальной чувствительности клинических штаммов *S. aureus* с экстраполяцией результатов на исследуемую систему путем построения гипотетических математических моделей прогностической чувствительности возбудителя к антибиотикам с помощью методов нормального анализа с конкретизацией значений абсолютного и относительного оптимума. Достоверность и точность каждой разработанной математической модели оценивали по коэффициенту детерминации (r^2). Обработку полученных данных проводили с использованием лицензионных пакетов оригинальных компьютерных программ "STATISTICA 10.0"; "Matlab 7.11". Прогнозирование уровня чувствительности к офлоксацину клинических изолятов *S. aureus*, которые колонизировали ожоговые поверхности, указывало на неуклонную тенденцию к его снижению (с 94,12% в 2012 г. до 56,2% в 2020 г.) С низкой вероятностью восстановления чувствительности возбудителя в ближайшие годы. Полученная математическая модель показала прогностическое снижение чувствительности госпитальных штаммов *S. aureus* и к левофлоксацину. Математическая прогностическая модель указывает на вероятное восстановление чувствительности стафилококка к гатифлоксацину, учитывая прогностический рост ожидаемой чувствительности *S. aureus* в 2020 г. (94,1%). Низкая чувствительность к фторхинолонам *S. aureus* и ее прогностическое снижение указывает на угрозу эффективного эмпирического назначения без предварительного определения чувствительности госпитальных штаммов этих бактерий к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, что свидетельствует о необходимости в исследовании новых антимикробных средств.

Ключевые слова: чувствительность, антибиотики, стафилококк, фторхинолоны.

ANALYTIC PROGNOSTICATION OF SENSITIVITY TO FLUOROQUINOLONES IN S. AUREUS, AS PATHOGENS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN BURN PATIENTS

Nahaichuk V. I., Nazarchuk O. A., Babina Yu. M., Osadchuk N. I., Bobyr V. V., Dmytriiev D. V., Palii D. V., Makats Ye. F., Chornopyshchuk R. M.

Annotation. In the research, the new data of *S. aureus* clinical strains' sensitivity to fluoroquinolones is presented. The aim of the research was to carry out analytic prognosis of sensitivity to fluoroquinolones in clinical strains of *S. aureus*, isolated from patients with

burns. Our research was carried out in 2011-2018. From patients there were isolated 204 clinical strains of S. aureus. There was studied the sensitivity of S. aureus clinical strains to such fluoroquinolones as ofloxacinum, levofloxacin, gatifloxacin. The sensitivity was carried out by means of standard qualitative disc-diffusion method on dense medium and quantitative serial dilution one. The analytical dependence of dynamic prognostic changing criteria of S. aureus clinical strains' sensitivity to fluoroquinolones was found by means of mathematical prognostication. Prognostic mathematical models were conducted. Authenticity of every model and substantiation of the prognosis of antibiotic sensitivity of S. aureus were estimated due to determination criteria (r^2). "STATISTICA 10.0"; "Matlab 7.11" programs were used. In the result of the statistical analysis of the data, obtained in research, we found decreasing sensitivity of S. aureus to ofloxacinum and levofloxacin. The sensitivity to ofloxacinum in S. aureus strains was found to be reduced the 94,12% in 2012 years to 56,2% in 2020 years.). The resulting mathematical model showed a prognostic decrease in the sensitivity of hospital strains of S. aureus to levofloxacin. A mathematical prognostic model indicated a likely improvement in staphylococcus sensitivity to gatifloxacin in 2020 (94.1%). Obtained formulas of analytical prognosis of sensitivity of S. aureus, colonizing burn surfaces in patients, proved the decreasing effectiveness of fluoroquinolones in prophylaxis and treatment of infectious complications, caused by this opportunistic pathogen. That is why microbiological research at the beginning of management administration of antimicrobials in these patients is of great importance.

Keywords: *sensitivity, antimicrobials, S. aureus, fluoroquinolones.*
