

Реферати

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА,
ПЕЧЕНИ И ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ И ПРИМЕНЕНИИ
ИЗМЕЛЬЧЕННОГО СУБСТРАТА
ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ**

Небесная З. М., Ерошенко Г. А., Тупол Л. Д.

В эксперименте на половозрелых белых крысах проведено исследование морфологического состояния сердца, легких, печени при тяжелой термической травме в условиях применения измельченного субстрата лиофилизированной ксенокожи. Установлено, что глубокие ожоги вызывают значительные изменения всех структурных компонентов органов. Выявлено, что закрытие раны после ранней некрэктомии субстратом ксенокожи предотвращает развитие деструктивных изменений в мышечной оболочке сердца, легких и печени подопытных животных, положительно влияет на протекание регенераторных процессов и относительную нормализацию структурных компонентов органов к окончанию эксперимента.

Ключевые слова: сердце, легкие, печень, морфологические изменения, термическая травма, субстрат лиофилизированной ксенокожи.

Стаття надійшла 20.04.2015 р.

**MORPHOLOGICAL STATE OF HEART, LIVER
AND LUNGS AFTER EXPERIMENTAL
THERMAL TRAUMA AND APPLICATION OF
CRIOLIOFILIZED XENOGRAPH SUBSTRATE**

Nebesna Z. M., Yeroshenko G. A., Tupol L. D.

In the experiment on mature white male rats was performed study of morphological state of the heart, lungs, liver after severe thermal trauma and usage of lyophilized xenograft substrate. It was established that deep burns lead to significant changes in all structural components of organs. It was found that application of lyophilized xenograft substrate after early necrectomy of affected skin prevents development of destructive changes in the muscle membrane of the animal heart, lungs and liver, positively effects on the course of regenerative processes and relatively normalizes the structural organization of organs to the end of the experiment.

Key words: heart, lungs, liver, morphological changes, thermal injury, lyophilized xenograft substrate.

Рецензент Волков К.С.

УДК 577.18.579.861.2:57.083.1

Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук, Н. І. Осадчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

**АНАЛІТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ СТАФІЛОКОКУ ДО
ФТОРХІНОЛОНІВ**

В роботі наведені нові дані щодо чутливості до фторхінолонів клінічних штамів стафілококу. За допомогою методів математичного прогнозування, вперше отримано аналітичну залежність динамічних прогностичних критеріїв зміни чутливості до фторхінолонів різних поколінь (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатіфлоксацин, моксифлоксацин) у клінічних штамів *S. aureus*. Встановлено динаміку зниження чутливості *S. aureus* до ципрофлоксацину, тенденцію покращення чутливості до левофлоксацину. Визначено високу чутливість *S. aureus* до моксифлоксацину (92,5 %), гатіфлоксацину (94 %).

Ключові слова: чутливість, антибіотики, стафілокок, фторхінолони.

Актуальність проблеми інфекційних захворювань, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, неухильно зростає в усьому світі. В XX столітті стафілокок посів ведучі позиції серед збудників гнійно-запальних захворювань.

Так, представники роду *Staphylococcus* спричиняють пневмонії, ендокардити, позаликарняну, нозокоміальну бактеріємію, інфекції шкіри і м'яких тканин, кісток, суглобів тощо. Важливого значення набула тенденція розповсюдження штамів стафілокока, стійких до метициліну (25%), ванкоміцину (15-18 %). Резистентність до пеніциліназостійких напівсинтетичних пеніцилінів залишається важливим фактором у виборі ефективних антибактеріальних препаратів. Резистентність *S. aureus* детермінує ген *mec A*, який кодує пеніциліназозв'язуючий білок RBP2a з низькою афінністю до β-лактамів, що вказує на низьку чутливість до антибіотиків подібної будови (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактамы). Формування стійкості до бета-лактаміних антибіотиків в стафілококах супроводжується втратою чутливості до антибактеріальних препаратів інших класів, що суттєво обмежує використання антибіотиків [4, 6, 7].

Прогресуюча поліантибіотикорезистентність в межах популяції; на рівні медичних закладів спонукає до глибокого дослідження проблеми стійкості стафілокока до різних груп антибіотиків з використанням сучасних методів математичного прогнозування [5, 8].

В сучасних умовах, доцільним залишається вивчення чутливості *S. aureus* до фторхінолонів, які є препаратами резерву і постійно застосовують в лікуванні важко хворих з

гнійно-запальними захворюваннями. Актуальним є прогнозування рівня ефективності фторхінолонів шляхом використання комплексного математичного аналізу даних про чутливість клінічних штамів стафілококу.

Метою роботи було проведення математичного прогнозу чутливості до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих.

Матеріал та методи дослідження. Проведене у 2011 – 2015 рр. дослідження охопило 380 хворих з гнійно-запальними ускладненнями, які лікувались у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М. І. Пирогова з термічною травмою. Пацієнтам, які приймали участь у дослідженні, проводили традиційне лікування відповідно до протоколу сучасних загальноприйнятих методів. Хворі серед комплексу лікувальних заходів обов'язково отримували системну та місцеву протимікробну терапію (антибіотики, антисептики).

На початку лікування виконували мікробіологічне обстеження пацієнтів з виділенням чистої культури збудника, його ідентифікацію за морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями та вивчали чутливість до антибіотиків, антисептиків. Від хворих з гнійно-запальними вогнищами різної локалізації виділили та ідентифікували 143 штами *S. aureus* (2011 р. – n- 37; 2012 р. – n- 25; 2013 р. – n- 27; 2014 р. – n- 26; 2015 р. – n- 28). Відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України визначали чутливість клінічних штамів *S. aureus* (n 143) до фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатіфлоксацин, моксифлоксацин) [2].

В ході дослідження проводили математико-статистичний аналіз одержаних даних чутливості клінічних штамів *S. aureus* до фторхінолонів. Використані нами 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 [1].

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

Авторами розроблені прогностичні моделі. Прогностичне моделювання реальної чутливості *S. aureus* до фторхінолонів 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" [3].

Для кожної групи хворих з інтервалом в один рік визначали середньоарифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної (m), середнє квадратичне відхилення (σ). В ході досліджень за допомогою методів прикладної математики було проведено апроксимацію та інтерполяцію даних і на їх основі вперше отримано аналітичні залежності динамічних прогнозних показників зміни чутливості штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного комплексного математико-статистичного аналізу результатів мікробіологічного дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до ципрофлоксацину, встановлено низьку чутливість цих бактерій у 2011 р. (44 %). При подальшому аналізі результатів за період 2011-2015 р. одержали математичну формулу (1), яка описує тенденцію чутливості *S. aureus* до ципрофлоксацину у вигляді параболічної функції. Помірне відновлення чутливості клінічних штамів золотистого стафілококу до ципрофлоксацину відбувалось до 2014 р. (80 %). Проте, математична екстраполяція попередньої закономірності в майбутньому свідчить про зниження чутливості золотистого стафілококу до ципрофлоксацину (рис. 1).

$$1. \text{Ципрофлоксацин} - \text{Ciprofloxacinum} = a + b \cdot x^3 + c/x^2 \quad (1),$$

де $a = 5357653$; $b = -0.00026230709$; $c = -1.3039612 \cdot 10^{13}$; $r = 0.99937$; похибка 0,065 %.

Прогностичний аналіз згладженого ряду показників чутливості до левофлоксацину за період 2011 – 2015 рр. показав, що динаміка даного показника в клінічних штамів *S. aureus* має лінійно зростаючий характер.

$$2. \text{Левофлоксацин} - \text{Levofloxacin} = a + b \cdot x^3 + c \cdot x^3 + d/x^2, \quad (2)$$

де $a = -3.458383 \cdot 10^9$; $b = 1718774.4$; $c = -0.084905691$; $d = 2.8003234 \cdot 10^{15}$, $r^2 = 0.998$; похибка 0,2 %.

У дослідженні спостерігали поступове збільшення кількості чутливих до левофлоксацину штамів золотистого стафілококу (94,11 % у 2015 р.). Така тенденція свідчить про позитивний короткотривалий прогноз щодо антистафілококової ефективності левофлоксацину.

Математичний аналіз багаторічного дослідження чутливості золотистого стафілококу до нового препарату фторхінолонової групи гатіфлоксацину дозволив побудувати прогностичну модель чутливості (формула 3; рис. 3).

$$3. \text{ Гатіфлоксацин – Gatifloxacin} = a + b \cdot x^2 \ln(x) + c \cdot x^3, \quad (3)$$

де $a = -2323786$; $b = 0.25993439$; $c = 0.00069743182$; $r^2 = 0.9999$; похибка 0,01 %.

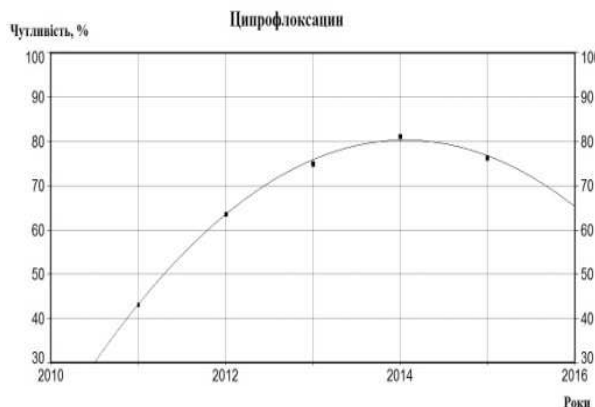


Рис. 1. Прогностична характеристика динаміки чутливості S.aureus до ципрофлоксацину.

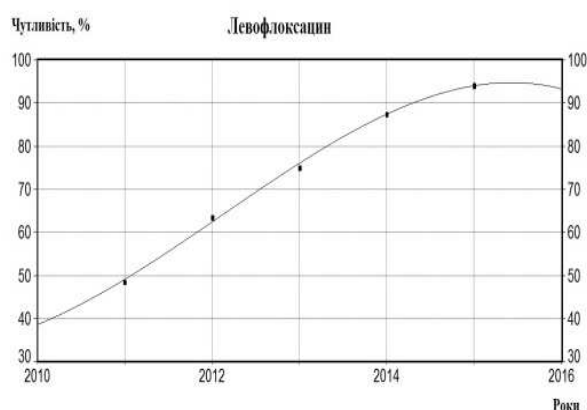


Рис. 2. Прогностична характеристика чутливості S. aureus до левофлоксацину.

Експоненційно згладжені показники за чотири роки спостереження (2011 – 2015 рр.) екстраполюють поступове відновлення рівня чутливості золотистого стафілококу, що колонізує опікові рани, до гатіфлоксацину з прогностичною тенденцією до зниження загальної чутливості в найближчому майбутньому. Це свідчить про очікуване зниження ефективності профілактики, лікування стафілококової інфекції у важкохворих з опіками. Описана характеристика чутливості ставить під сумнів ефективність емпіричного призначення гатіфлоксацину без попереднього мікробіологічного підтвердження його протимікробної активності при виділенні S. aureus від таких хворих (рис 3).

Прогнозування рівня чутливості золотистого стафілококу, який колонізував опікові рани, вказує на тенденцію поступового відновлення чутливості до моксифлоксацину. Очікувані значення чутливості до моксифлоксацину (92,5 %) ще раз свідчать про можливу неефективність застосування фторхінолонів без попереднього мікробіологічного визначення їх чутливості (формула 4; рис. 4).

$$4. \text{ Моксифлоксацин – Moxifloxacin} = a + b \cdot x \ln(x) + c/x^2, \quad (4)$$

де $a = 5562626.3$; $b = -231.76139$; $c = -8.1643381 \cdot 10^{12}$; $r^2 = 0.997$; похибка 0,3 %.

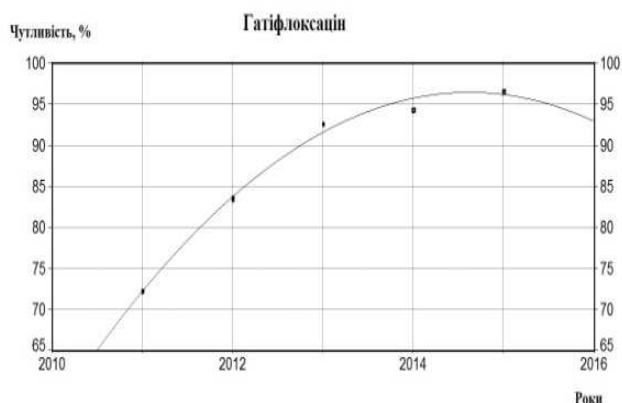


Рис. 3. Прогностична характеристика чутливості S. aureus до гатіфлоксацину.

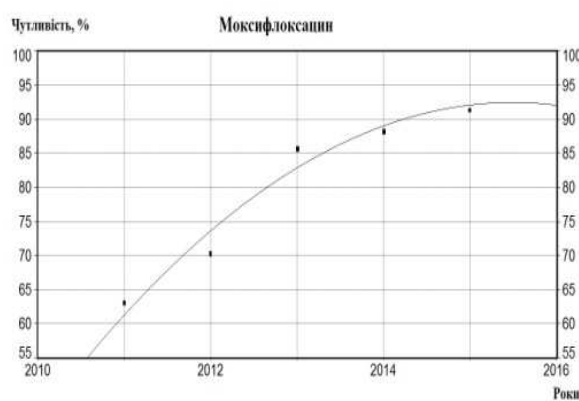


Рис. 4. Прогностична характеристика чутливості S. aureus до моксифлоксацину.

Аналіз багаторічного дослідження чутливості золотистого стафілококу до моксифлоксацину демонструє позитивну динаміку. Це свідчить про очікувані перспективи

ефективної профілактики, лікування моксифлоксацином стафілококової інфекції у важкохворих з опіками.

Висновки

1. За результатами проведених досліджень вперше отримані прогностичні аналітичні вирази динаміки чутливості до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*, які спричиняли у хворих з важкими опіками гнійно-запальні ускладнення.
2. У клінічних штамів золотистого стафілококу прогнозована чутливість до ципрофлоксацину має тенденцію до зниження, зростає до левофлоксацину.
3. Високою є чутливість *S. aureus* до моксифлоксацину та гатифлоксацину (92,5 %; 94 %), проте тенденція до помірного зниження чутливості до гатифлоксацину ставить під сумнів ефективність його емпіричного призначення без попереднього мікробіологічного визначення його протимікробної активності щодо госпітальних ізолятів *S. aureus*

Список літератури

1. Volodarskiy E. T. Statistichna obrobka danih: navch. posibnik / E. T. Volodarskiy, L. O. Kosheeva // – K.: NAU, - 2008. – 308 s.
2. Nekrasova L. S. Vznachennya chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterialnih preparativ: metodichni vказivki MV 9.9.5 – 143 / L.S. Nekrasova, V. M. Svita, T. G. Glushkevich [ta In.] // – K. – 2007. – 74 s.
3. Potemkin V. G. Sistema inzhenernyih i nauchnyih raschetov MATLAB 5.h.: [V 2–h t.] / Valeriy Georgievich Potemkin. – M.: DIALOG-MIFI, - 1999. – Tom 1. – 1999. – 366 s. Tom 2. – 1999. – 304 s.
4. Church D. Burn Wound Infections / D. Church., S.Elsayed., O. Reid // Clinical Microbiology Reviews. –2006. –Vol. 19, No. 2. –P. 403–434.
5. Ekrami A. Bacterial infections in burn patients at a burn hospital in Iran / A. Ekrami, E. Kalantar // Indian Journal of Medical Research. –2007. – No. 126, December. –P. 541 – 544.
6. Klevens R. M. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States / R. M. Klevens, M. A. Morrison, J. Nadle [et al.] // JAMA. 2007. – No. 298. –P.1763-1771.
7. Pantosti A. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus / A. Pantosti, A. Sanchini, M. Monaco // Future Microbiology. – 2007. Vol. 2, No. 3, Pages 323-334.
8. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of staphylococcus clinical strains / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Osadchuk [et al.] // Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health and Sciences. – 2014. – Vol.5, N. 7 – P. 25 – 33.

Реферати

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СТАФИЛОКОККА К ФТОРХИНОЛОНАМ

Палий Г.К., Назарчук А.А., Нагайчук В.И., Осадчук Н.И., Палий Д.В., Коваленко И.В.

В работе приведены новые данные о чувствительности к фторхинолонам клинических штаммов стафилококка. С помощью методов математического прогнозирования, впервые получена аналитическая зависимость динамических прогностических критериев изменения чувствительности к фторхинолонам разных поколений (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин) у клинических штаммов *S. aureus*. Установлена динамика понижения чувствительности к ципрофлоксацину, тенденция улучшения чувствительности *S. aureus* к левофлоксацину. Определена высокая чувствительность *S. aureus* к моксифлоксацину (92,5 %), гатифлоксацину (94 %).

Ключевые слова: чувствительность, антибиотики, стафилококк, фторхинолоны.

ANALYTIC PROGNOSTICATION OF SENSITIVITY OF STAPHYLOCOCCUS TO FLUOROQUINOLONES

Paliy G. K., Nazarchuk O. A., Nahajchuk V. I., Osadchuk N. I., Paliy D. V., Kovalenko I. V.

In the research the new data of Staphylococcus clinical strains' sensitivity to fluoroquinolones are presented. By means of mathematical methods of statistic prognostication the analytical dependence of dynamic prognostic changing criteria of *S. aureus* clinical strains' sensitivity to fluoroquinolones of different generations (ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin) was obtained. There was found out the dynamic of decreasing sensitivity of *S. aureus* to ciprofloxacin, tendency of optimizing sensitivity to levofloxacin. High sensitivity of *S. aureus* to moxifloxacin (92,5 %), gatifloxacin (94 %) was determined.

Key words: sensitivity, antibiotics, Staphylococcus, fluoroquinolones.

Стаття надійшла 17.04.2015 р.

Рецензент Бобирьов В.М.