

6. [General Toxicology] pod red. Kurlyandskogo BA, Filova VA. M.: «Meditsina». 2002;607. Russian.

7. Prodanchuk NH, Spynu Ye.I, Chayka YuG. [Systemic principle in establishing of pesticides acceptable daily intake for humans]. Gigiena i sanitariya. 2005;1:55–58. Russian.

8. Rozen VB. [The main pathways of peripheral metabolism: The metabolism of thyroid hormones]. Available from: <http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funktsii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/>. Russian.

9. Troshina Ye.A. [Principles of thyreostatic therapy of Graves' disease (lecture)]. 12(12). Available from: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>. Russian.

10. Cyflufenamid: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/191.htm>.

11. Public release summary on the Evaluation of the New Active Cyflufenamid in the Product Cyflamid 50EW Fungicide. European Food Safety Authority. Available from: <http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13656-prs-cyflufenamid.pdf>.

12. Reasoned Opinion on the modification of the existing MRLs for cyflufenamid in strawberries and peppers. European Food Safety Authority. Available from: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3542.pdf.

13. Registration of the New Active Ingredient Cyflufenamid as Contained in Cyflufenamid Technical Fungicide. New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. Available from: http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/aceticacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid_reg_1013.pdf.

Стаття надійшла до редакції
04.04.2016



УДК 616.91-032-06:615.33:576.33

**О.А. Назарчук,
Н.І. Осадчук,
Д.В. Палій**

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
Vinnytsya N.I. Pyrogov Memorial National Medical University MN of Ukraine
Pyrogov Str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
e-mail: nazarchukoa@gmail.com*

Ключові слова: *інфекційні ускладнення, антибіотики, чутливість, опіки*
Key words: *infectious complications, antibiotics, sensitivity, burns*

Реферат. *Современные аспекты антибиотикочувствительности ведущих возбудителей инфекционных осложнений. Назарчук А.А., Осадчук Н.И., Палій Д.В. В работе исследовано чувствительность к антибиотикам условнопатогенных микроорганизмов. От 405 больных с ожогами за период 2011 – 2015 гг. было выделено клинические штаммы S. aureus (n 130), P. aeruginosa (n 127), A. baumannii (n 176), которые были ведущими возбудителями инфекционных осложнений у больных. Клинические штаммы S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii владели всеми морфологическими, тинкториальными, культуральными, биохимическими свойствами, типичными для данных видов бактерий. По результатам чувствительности к антибиотикам было проведено аппроксимацию и интерполяцию данных и получено динамические прогностические показатели изменения чувствительности S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii. Доказано низкую чувствительность к ампициллину/сульбактаму (58,63±8,58%), цефтриаксону (55,75±14,24%), гентамицину (57,92±10,76%),*

тобрамицину ($64,67 \pm 10,3\%$) у штаммов *S. aureus*. Установлено прогностическое улучшение чутливості *S. aureus* к амокцициллину/клавуланату ($82,35\%$), гатифлоксацину ($94,12\%$). Показано, что клинические штаммы *P. aeruginosa*, *A. baumannii* имеют низкую чутливість к цефтазидиму, цефоперазону; захищеного цефоперазону/сульбактаму ($20,08 \pm 2,98\%$; $48,88 \pm 6,49\%$, соответственно). Отмечено прогрессирующее снижение чутливості к амикацину у *P. aeruginosa* ($29,77 \pm 7,55\%$), *A. baumannii* ($17,0 \pm 1,34\%$); к гатифлоксацину у *P. aeruginosa* ($28,53 \pm 1,35\%$), изолированных от больных с ожогами.

Abstract. Modern aspects of antibiotic sensitivity of prominent pathogens of infectious complications. Nazarchuk O.A., Osadchuk N.I., Palij D.V. In the research antibiotic sensitivity of opportunistic pathogens was studied. In 2011-2015 from 405 patients with burns there were isolated clinical strains of *S. aureus* (n 130), *P. aeruginosa* (n 127), *A. baumannii* (n 176), being the prominent pathogens of infectious complications. Clinical strains of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* obtained all morphological, tentorial, cultural and biochemical qualities, typical for these species of bacteria. On the basis of the received results there was carried out approximation and interpolation of these data, dynamic prognostic indexes of changes in *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* antibiotic sensitivity were obtained. Low sensitivity to ampicillini/sulbactam ($58,63 \pm 8,58\%$), ceftriaxone ($55,75 \pm 14,24\%$), gentamicin ($57,92 \pm 10,76\%$), tobramycin ($64,67 \pm 10,3\%$) in clinical strains of *S. aureus* was proved. Prognostic optimizations of *S. aureus* sensitivity to amoxicillini/clavulanat ($82,35\%$), gatifloxacin ($94,12\%$) were determined. Clinical strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* were shown to have low sensitivity to ceftazidime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam ($20,08 \pm 2,98\%$; $48,88 \pm 6,49\%$, respectively). Progressive decrease of sensitivity to amikacin in *P. aeruginosa* ($29,77 \pm 7,55\%$), *A. baumannii* ($17,0 \pm 1,34\%$) and to gatifloxacin in *P. aeruginosa* ($28,53 \pm 1,35\%$), isolated from patients with burns were determined.

Ефективна профілактика та лікування інфекційних ускладнень є актуальною проблемою сучасної медицини в умовах зростання їх кількості в медицині. Інфекційні ускладнення збільшують показники післяопераційної летальності, обсяги витрат на лікування, тривалість перебування в стаціонарі. Це свідчить про значну медичну й соціально-економічну значущість проблеми профілактики та підвищення ефективності лікування інфекційних ускладнень. Особливо гостро стоїть питання ефективності профілактики й лікування інфекцій ранових поверхонь, які є вхідними воротами для умовно-патогенних мікроорганізмів. Факторами, які визначають початок, розвиток та особливості перебігу ускладнень, пов'язаних з інфекцією, є стан імунологічної реактивності організму, наявність мікроорганізмів у рані, їх біологічних властивостей [7].

Для профілактики інфекційних ускладнень і їх лікування успішно застосовують антибіотики. В умовах часто нераціонального застосування антибіотиків відбулись докорінні зміни етіологічної структури, властивостей збудників інфекційних ускладнень і посилилась роль умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, їх асоціацій. Зниження ефективності антибактеріальних препаратів спостерігають за рахунок формування стійкості в збудників інфекцій. Розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів за умов порушення імунобіологічної рівноваги значно ускладнює лікування хворих; потребує вивчення та прогнозування динаміки антибіотикочутливості умовнопатогенних мікроорганізмів [6, 7].

Мета – дослідити чутливість провідних збудників інфекційних ускладнень до антибіотиків у пацієнтів з опіковою хворобою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мікробіологічне дослідження, проведене протягом 2011-2015 рр., охоплює 405 хворих з опіками III-IV ст., які лікувались у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова. Пацієнти отримували комплексне загальне та місцеве лікування в повному об'ємі відповідно до сучасних протоколів лікування хворих з опіками.

Хворим на початку лікування в комплексі всебічного обстеження проводили мікробіологічне дослідження ранових поверхонь з виділенням чистої культури збудника, його ідентифікацією за морфологічними, культуральними, біохімічними ознаками; визначенням чутливості до антибіотиків до початку лікування. Мікробіологічне дослідження виконували на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Від хворих всього було виділено та ідентифіковано 499 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Клінічні ізоляти бактерій мали типові морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості.

Встановлено, що провідними збудниками були *S. aureus* (n 130; 26,05%), *P. aeruginosa* (n 127; 24,45%), *A. baumannii* (n 176; 35,27%). З огляду на це вважали за доцільне дослідити чутливість виділених штамів *S. aureus* (2011 р. – n 37; 2012 р. – n 25; 2013 р. – n 27; 2014 р. – n 24; 2015 р. – n 17); *P. aeruginosa* (2011 р. – n 27; 2012 р. – n 26; 2013 р. – n 26; 2014 р. – n 23; 2015 р. – n 25); *A. baumannii*

(2011 р. – n 37; 2012 р. – n 41; 2013 р. – n 26; 2014 р. – n 29; 2015 р. – n 43) до 20 антибіотиків різних груп, відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України та EUCAST (метод стандартних паперових дисків на щільному поживному середовищі; кількісний метод двократних серійних розведень) [1, 5].

Одержані дані дослідження статистично обробляли загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики. На основі одержаних результатів антибіотикочутливості було проведено аналітичне прогнозування ефективності антибіотиків, які є препаратами вибору для профілактики, лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою. Математично-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості клінічних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних математичних моделей прогнозованої чутливості вказаних збудників до амоксициліну/клавуланату, цефоперазону/сульбактаму, меропенему, амікацину, гатіфлосацину методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму [4].

Аналітичне прогностичне моделювання реальної чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до антибіотиків представляло сукупність математичних формул, що визначали такі властивості у збудників інфекційних ускладнень залежно від їх значень, зовнішніх та початкових умов і часу. Оцінку достовірності й точності кожної розробленої математичної моделі,

обґрунтування прогнозу чутливості до проти-мікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм «STATISTICA 7»; «Matlab 7.11». За допомогою методів прикладної математики було проведено апроксимацію та інтерполяцію даних і отримано на їх основі аналітичні залежності динамічних прогностичних показників зміни чутливості клінічних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, збудників інфекційних ускладнень [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікробіологічне дослідження ефективності антибіотиків щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою показало, що клінічні ізоляти золотистого стафілокока впродовж 2011-2015 рр. були малочутливими до ампіциліну та оксациліну ($41,86 \pm 8,87\%$ і $64,67 \pm 13,64\%$ відповідно). Пеніциліни, захищені інгібіторами бета-лактамаз, мали неоднакову ефективність щодо золотистого стафілокока. Клінічні штами *S. aureus* мали низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму ($58,63 \pm 8,58\%$). Середні значення чутливості до амоксициліну/клавуланату в *S. aureus* становили $67,47 \pm 9,30\%$. На основі одержаних даних мікробіологічних досліджень за п'ять років аналітичним прогнозуванням доведено динаміку зниження чутливості *S. aureus* до амоксициліну/клавуланату ($62,5\%$) у 2011-2013 рр. з її подальшим відновленням чутливості до $82,35\%$; (рис. 1).

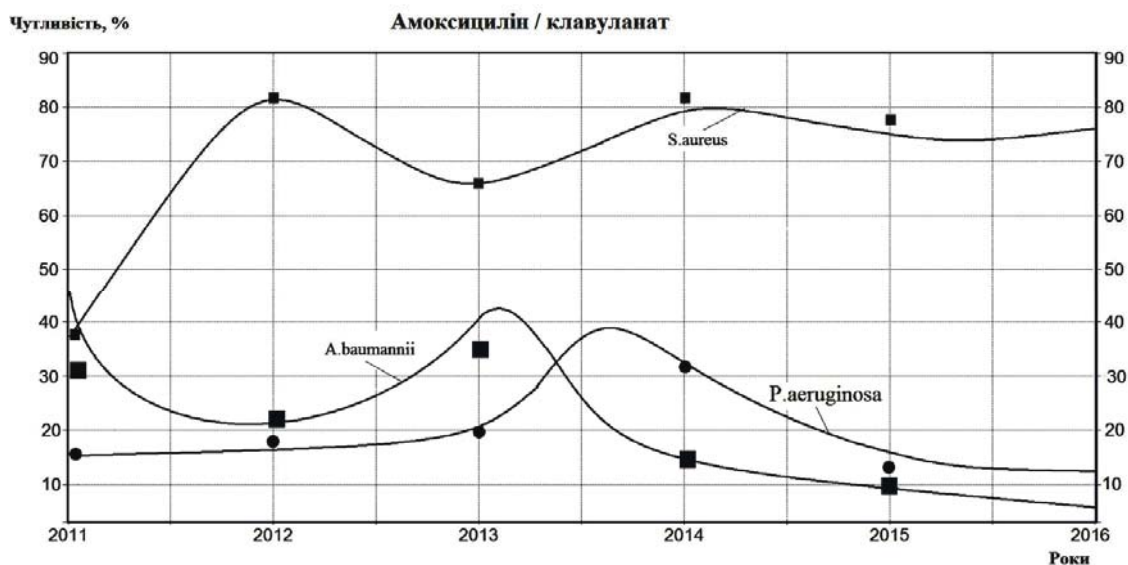


Рис. 1. Прогностична характеристика чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до амоксициліну/клавуланату

Низьку ефективність встановили в ампіциліну/сульбактаму (23,23±7,37%) щодо клінічних штамів *P. aeruginosa* амоксициліну/клавуланату (20,76±5,38%). В ізолятів *A. baumannii* також спостерігали низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму (22,88±6,21%), амоксициліну/клавуланату (21,21±4,08%). Невтішними виявились прогностичні показники чутливості *P. aeruginosa* (менше 12%) до інгібітор-захищеного амоксициліну.

Дослідженнями встановлено в клінічних штамів *S. aureus* низьку чутливість до цефтріаксону

(55,75±14,24%). Грамнегативні бактерії *P. aeruginosa* виявляли низьку чутливість до цефалоспоринових антибіотиків. Так, до цефтазидиму визначали всього в 12,14±3,54% клінічних штамів псевдомонад, до цефоперазону їх кількість не перевищила 18,9±2,11%. Цефоперазон, захищений сульбактамом, був ефективним щодо 20,08±2,98% клінічних штамів *P. aeruginosa*. Чутливість до цефоперазону в *A. baumannii* не перевищувала 32,35±5,18%, а застосування комбінованого цефоперазону/сульбактаму дозволило підвищити чутливість лише до 48,88±6,49%.

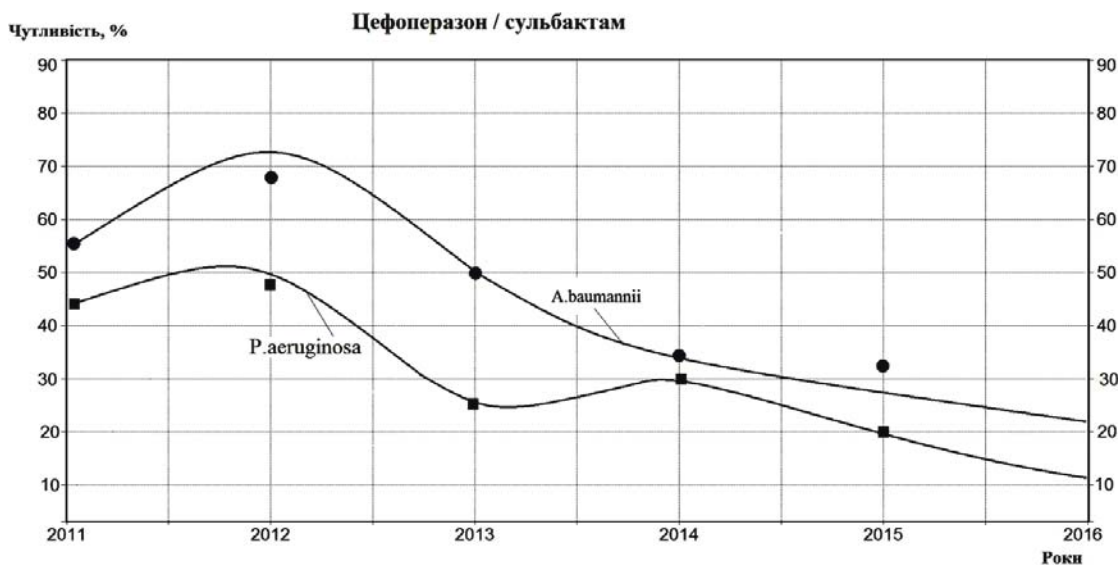


Рис. 2. Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa*, *A.baumannii* до цефоперазону/сульбактаму

Встановлено зниження прогностичних показників чутливості до цефоперазону/сульбактаму в *P. aeruginosa*, *A.baumannii* (рис. 2).

Застережним явищем є висока здатність провідних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою формувати резистентність до аміноглікозидних антибіотиків. Зниження чутливості золотистого стафілокока зареєстрували до гентаміцину (57,92±10,76%), тобраміцину (64,67±10,3%). Чутливість до амікацину *S. aureus* демонстрували в межах 74,62±4,68%. Виявили значну кількість ізолятів *P. aeruginosa* нечутливими до гентаміцину (17,65±3,05%), тобраміцину (18,89±2,11%). Ефективність амікацину встановлено лише в 29,77±7,55% виділених штамів *P. aeruginosa*. У випадку ацинетобактерій чутливість до амікацину була ще нижчою (17,0±1,34%). Клінічні штами *A.baumannii* були слабочутливими до гентаміцину (27,76±2,36%) та тобраміцину (36,07±5,63%).

Математичний аналіз результатів чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до антибіо-

тиків за період 2011-2015 рр. дозволив встановити прогресуюче зниження чутливості *P. aeruginosa* до амікацину в найближчому майбутньому. Аналітичне математичне моделювання показало тенденцію прогностично низької чутливості *A.baumannii*, що колонізує опікові ранові поверхні. Клінічні штами *S. aureus* зберігають чутливість до амікацину (82,36% - 2014 р.; 81,25% - 2015 р.), проте аналітичні криві характеризують помірне прогностичне зниження їх чутливості в майбутньому (рис. 3).

До фторхінолонів спостерігали різну чутливість. Так, штами золотистого стафілокока були менш чутливими до ципрофлоксацину (65,47±9,11%). Вищу чутливість *S. aureus* встановили до гатіфлоксацину (85,66±5,11%) та левофлоксацину (73,47±10,55%). За даними аналітичного математичного прогнозування встановлено помірне відновлення чутливості клінічних ізолятів *S. aureus* до гатіфлоксацину (94,12%; рис. 4).

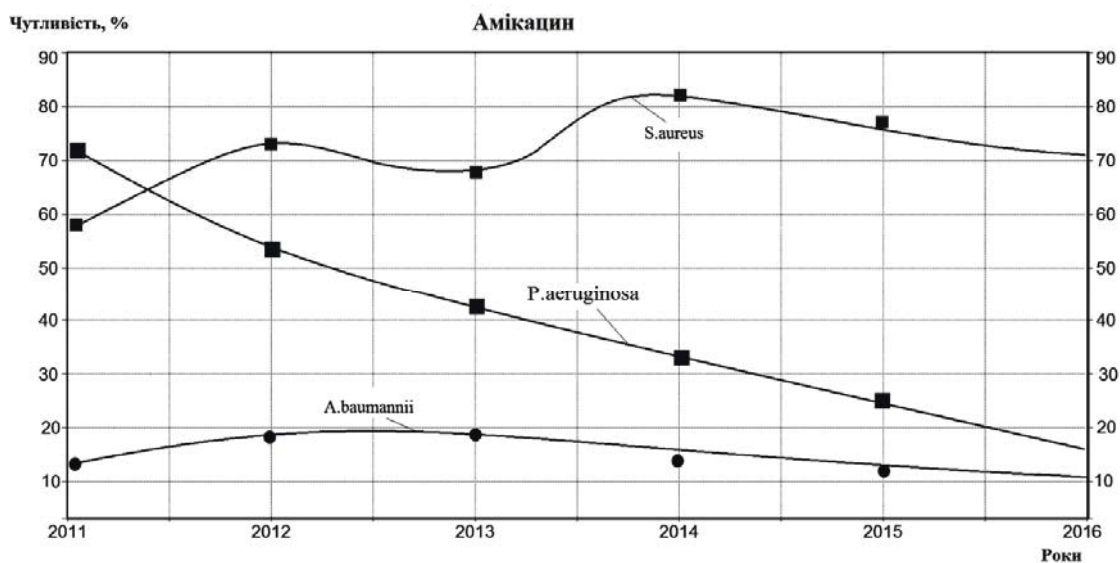


Рис. 3. Прогностичні показники чутливості до амікацину провідних збудників інфекційних ускладнень

Клінічні штами *A.baumannii* проявляли низьку чутливість до фторхінолонів. Так, встановлено малу кількість чутливих штамів *A.baumannii* до ципрофлоксацину ($16,96 \pm 3,03\%$), офлоксацину ($25,44 \pm 3,31\%$), гатіфлоксацину ($24,79 \pm 3,17\%$). Проте ацинетобактерії продемонстрували прогностичну тенденцію відновлення чутливості до гатіфлоксацину. Протилежною була характеристика прогностичних показників чутливості до

фторхінолонів у псевдомонад. Так, низькою була чутливість *P. aeruginosa* до офлоксацину ($15,04 \pm 3,31\%$), ципрофлоксацину ($19,22 \pm 1,95\%$), левофлоксацину ($17,77 \pm 1,5\%$). Отже, математичний аналіз результатів дозволяє продемонструвати прогностичну тенденцію до зниження загальної чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до гатіфлоксацину.

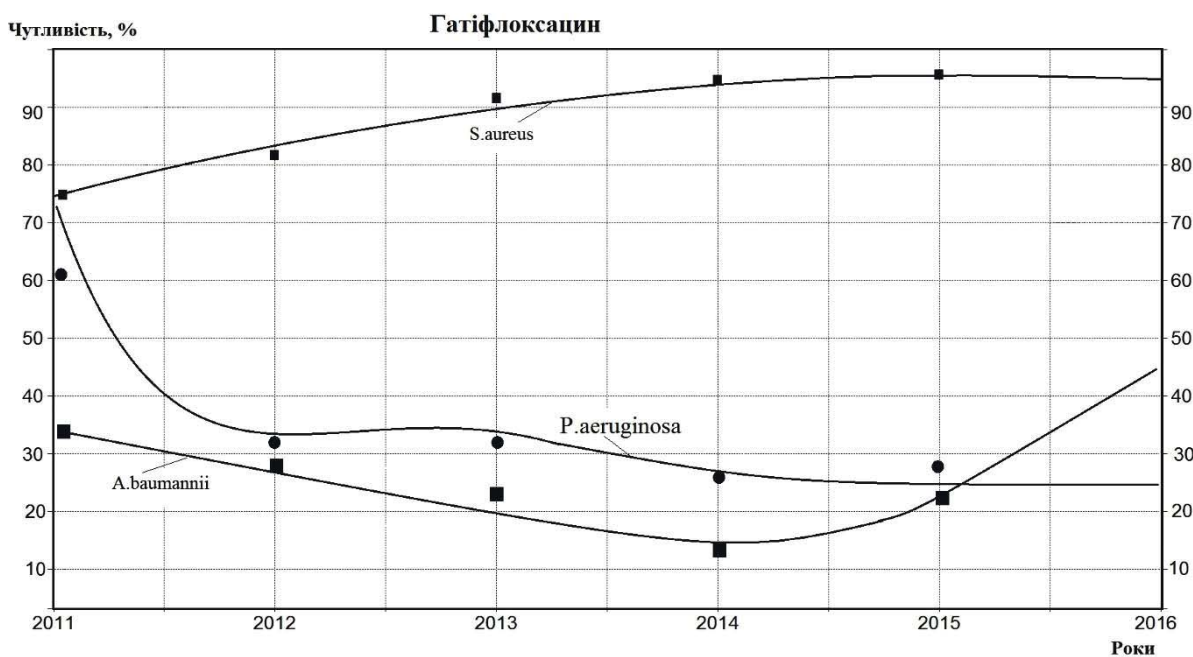


Рис. 4. Прогностична характеристика чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до гатіфлоксацину

ВИСНОВОК

1. На основі результатів досліджень доведено низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму (58,63±8,58%), цефтріаксону (55,75±14,24%), гентаміцину (57,92±10,76%), тобраміцину (64,67±10,3%) у штамів *S. aureus*, які колонізують опікові ранові поверхні. Визначено прогностичне відновлення чутливості *S. aureus* до амоксициліну/клавуланату (82,35 %), гатіфлораксацину (94,12 %).

2. Провідні грамнегативні збудники інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) мають низьку чутливість до цефалоспоринів третього покоління цефтазидиму (12,14±3,54%; 8,27±2,23% відповідно), цефоперазону (18,9±2,11%; 32,35±5,18% відповідно); захищеного сульбактамом цефопе-

разону (20,08±2,98%; 48,88±6,49% відповідно). Прогресуюче зниження чутливості до амікацину в майбутньому очікується у клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (29,77±7,55%), *A. baumannii* (17,0±1,34%). Прогностичні показники чутливості до гатіфлораксацину свідчать про значне зниження ефективності щодо *P. aeruginosa* (28,53±1,35%), які спричиняють інфекційні ускладнення при опіках.

3. Низька антибіотикочутливість клінічних штамів золотистого стафілокока, псевдомонад та ацинетобактерій вказує на можливу загрозу втрати ефективності антибіотиків у госпітальних штамів цих бактерій, диктує необхідність постійного визначення їх антибіотикочутливості.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5 – 143 / Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Т.Г. Глушкевич [та ін.]. – Київ, 2007. – 74 с.

2. Володарський Є.Т. Статистична обробка даних: навч. посібник / Є.Т. Володарський, Л.О. Кошеєва. – Київ: НАУ, 2008. – 308 с.

3. Потемкин В.Г. Система инженерных и научных расчетов МАТЛАБ 5.х. В 2–х т. / В.Г. Потемкин. – Москва: ДИАЛОГ-МИФИ, 1999. – Т. 1. – 1999. – 366 с. Т. 2. – 1999. – 304 с.

4. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /

В. И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМееДА, 2011. – 318 с.

5. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing / R. Leclercq, R. Canton, D. F. J. Brown [et al.] // Clin. Microbiol. Infection. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 141–160.

6. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Osadchuk, D. Paliy [et al.] // J. Education, Health Sport. – 2015. – Vol. 5, N 7. – P. 26-33.

7. Rice L.B. The clinical consequences of antimicrobial resistance / L. B. Rice // Current Opinion Microbiol. – 2009. – Vol. 12, N 5. – P. 476-481.

REFERENCES

1. Necrasova LS, Svita VM, Glushceovich TG, et al. [The study of sensitivity of microorganisms to antibacterials: methodical recommendations MB 9.9.5-143]. Kyiv. 2007;74. Ukrainian.

2. Volodars'kiy ET, Kosheeva LO. [Statistical data analysis: text-book]. Kyiv: NAU. 2008;308. Ukrainian.

3. Potemkin VG. [The system of engineering and scientific calculations MATLAB 5.x: [In 2 editions]]. Moscow: DIALOG-VIFI; 1999. Ed. 1. 366 p. 1999. Ed. 2. 1999; 304. Russian.

4. Yunkerov VI, Grigor'ev SG, Rezvantsev MV. [Mathematical and statistical data analysis]. Saint-Petersburg. 2011;318. Russian.

5. Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology Infection. 2013;19(2):141-160.

6. Paliy G, Nazarchuk O, Osadchuk N, Paliy D, Kovalenko I. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains J Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). 2015;5(7):26-33.

7. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. Current Opinion in Microbiology. 2009;12(5):476-81.

Стаття надійшла до редакції
05.04.2016

