

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ЯК ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

**Анотація.** Метою роботи було провести на основі даних мікробіологічного дослідження аналітичне математичне прогнозування чутливості до бета-лактамів та цефалоспоринів клінічних штамів *S.aureus*, як збудників інфекційних ускладнень. 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.

**Ключові слова:** *S.aureus*, антибіотикочутливість, прогнозування, інфекційні ускладнення

**Abstract.** The aim of the study was to perform analytical mathematical prediction of susceptibility to beta-lactams and cephalosporins of clinical strains of *S. aureus* as pathogens of infectious complications on the basis of microbiological studies. Mathematical analytical prediction involved determining the real sensitivity of clinical strains of *S. aureus* with extrapolation of results to the studied system by constructing hypothetical mathematical models of prognostic sensitivity of the pathogen to antibiotics using normal analysis methods specifying the values of absolute and relative optimum.

**Keywords:** *S.aureus*, antibiotic-susceptibility, prognosis, infectious complications

### Вступ

В сучасних умовах інфекційні ускладнення залишаються однією з найактуальніших проблем медицини. За даними наукових спостережень відомо, що умовно-патогенні мікроорганізми роду *Staphylococcus* відносять до провідних збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги в усьому світі. В ряді країн частота інфекції, спричиненої цими збудниками досягає 18,8 – 57,8 % [1]. Важливе етіологічне значення має *Staphylococcus aureus*, який відносять до проблемних збудників. Відповідно до опублікованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (2019 р.) переліку стійких до антибіотиків збудників інфекцій, стійкі до метициліну та резистентні до ванкоміцину штами *S.aureus* були визначені як високопріоритетні збудники інфекцій за рівнем потреби в створенні нових антибіотиків в боротьбі з ними [2].

Відомо, що проблема профілактики, лікування інфекційних ускладнень тісно пов'язана з ефективністю антимікробних хіміопрепаратів, застосування яких має майже вікову історію. В таких умовах в результаті селективного впливу антибіотиків та високих адаптивних механізмів клінічні штами золотистого стафілококу втрачають чутливість до антибіотиків, які широко застосовують в стаціонарах. В результаті цього людство постало перед серйозною проблемою зниження ефективності антибактеріальної терапії. Вирішення якої, на сучасному етапі, вимагає від лікаря не тільки глибокого знання механізмів дії антибіотиків різних груп, але й врахування стану антибіотикочутливості мікроорганізмів. З цих позицій, дослідження прогностичних показників чутливості до різних антибіотиків штамів *S.aureus*, які циркулюють в госпітальному середовищі та спричиняють інфекційні ускладнення, пов'язані з наданням медичної допомоги, є надзвичайно важливим кроком на шляху до вдосконалення протимікробних заходів боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень [3 - 5].

## Результати та їх обговорення

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 золотистого стафілокока до бета-лактамних антибіотиків за допомогою методів нормального аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму. Достовірність і точність кожної розробленої математичної моделі, прогнозування чутливості збудника до бета-лактамних антибіотиків оцінювали за коефіцієнтом детермінації ( $r^2$ ) [6].

Аналізуючи результати мікробіологічного дослідження чутливості клінічних штамів *S.aureus* до оксациліну, встановлено низький рівень чутливості даного збудника у 2011 р. (37,84 %). У проспективному дослідженні встановили поступове зростання чутливості штамів золотистого стафілококу в 2013 р. (до 82,35 %). У якості основи прогностичної моделі чутливості *S.aureus* до оксациліну було виконано поглиблений аналіз результатів мікробіологічних досліджень за період 2011-2020 рр.. Протягом зазначеного періоду виявили зниження ефективності оксациліну щодо *S.aureus* з ймовірним незначним поступовим відновленням чутливості останнього. Математична формула 1, яка описує таку закономірність, доводить високу ймовірність появи метицилінрезистентних штамів *S.aureus*, серед збудників інфекційних ускладнень (рис. 1).

$$\text{Oxacillin} = a + bx + cx^3 + d \ln x + e/x \quad (1)$$

$$a=1.2260582e+10; b=-4160624; c=0.17197105; d=-1.3023461e+8; \\ e=-8.6504089e+12$$

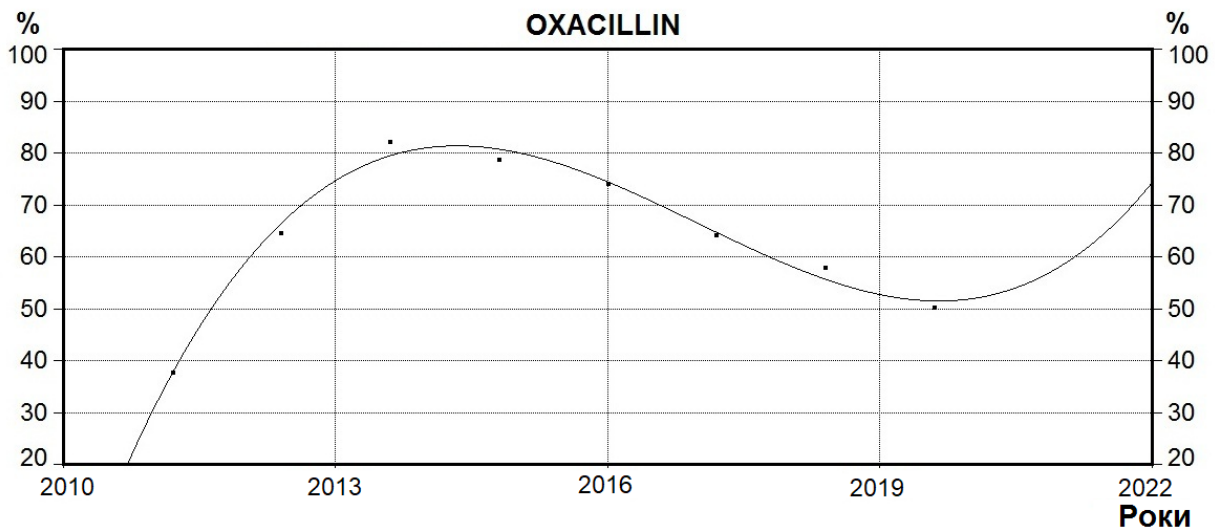


Рис. 1. Прогностичні показники чутливості до оксациліну *S. aureus*

Прогнозування рівня чутливості до оксациліну клінічних ізолятів *S.aureus*, які колонізували опікові поверхні, вказувало на неухильну тенденцію до його зниження із низькою ймовірністю відновлення чутливості збудника у найближчі роки (рис. 1).

При дослідженні резистентності до цефалоспоринів використовували препарат третього покоління цефтриаксон, який широко застосовують в хірургічних та терапевтичних стаціонарах для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань. Динаміка чутливості золотистого стафілококу до цефтриаксону згідно побудованої кривої свідчила про тенденцію до зниження ефективності даного антибіотика з 2014 р. (78,95 % чутливих штамів) до 2017 р. (лише 64,5 % чутливих штамів). Отримана математична модель показала прогностичне подальше зниження чутливості госпітальних штамів золотистого стафілококу до цефтриаксону (формула 2; рис. 2)

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

$A=-3644.25$ ;  $b=0.000275$ ;  $c=5.499028$ ;  $d=-1.0152599e-6$ ;  $e=-0.00276560$ ;  $f=3.1374501e-10$ ;  $g=4.6357615e-7$

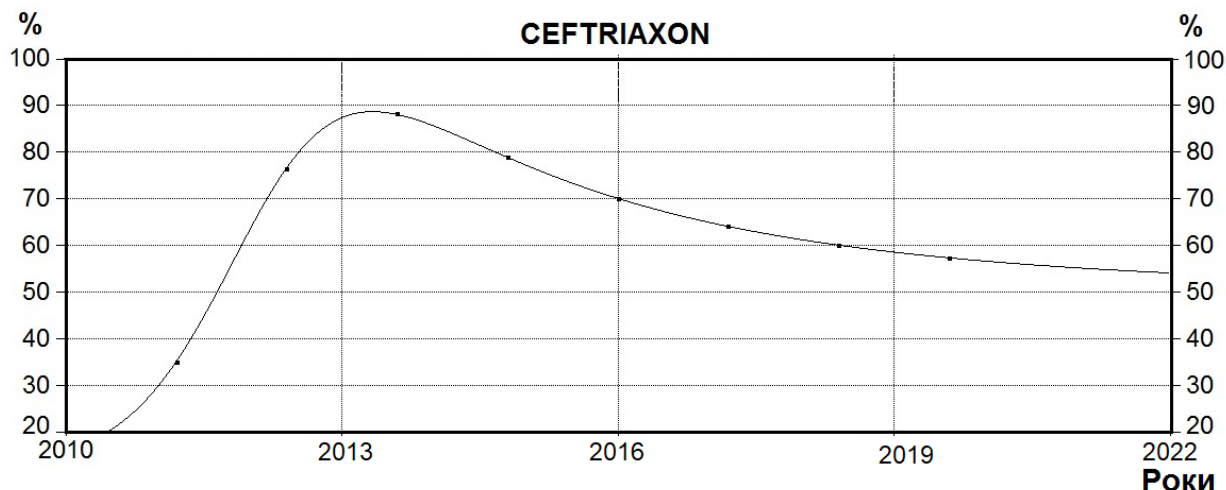


Рис. 2. Прогнозні показники чутливості до цефтриаксону *S. aureus*

### Висновки

Дані багаторічного моніторингу дозволяють вперше розробити аналітичні вирази для прогнозування чутливості клінічних штамів *S. aureus* до бета-лактамних антибіотиків та цефалоспоринів. Прогностичні математичні показники свідчать про невтішну динаміку зниження чутливості до бета-лактамних антибіотиків оксациліну і цефтриаксону (64,29 %) серед ізолятів *S. aureus*, які спричиняють інфекційні ускладнення у пацієнтів з важкими опіками. Однак, згідно аналітичного прогнозу очікується поступове відновлення чутливості золотистого стафілококу до оксациліну (більше рівня 70 %).

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Alebachew T, Yismaw G, Derabe A, Sisay Z. Staphylococcus aureus burn wound infection among patients attending yekatit 12 hospital burn unit, addis ababa, ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2012;22(3):209–213.
2. Otto M. 2013. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol* 303:324–330. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.007.
3. Chang VS, Dhaliwal DK, Raju L, Kowalski RP. Antibiotic Resistance in the Treatment of Staphylococcus aureus Keratitis: a 20-Year Review. *Cornea.* 2015 Jun; 34(6):698-703.
4. T. M. Khan, Y. L. Kok, A. Bukhsh, L. H. Lee, K. G. Chan, B. H. Goh. Incidence of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in burn intensive care unit: a systematic review. 2018 Sep; 8(3): 113–125. doi: 10.18683/germs.2018.1138.
5. Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, Beltrand E, Nguyen S, Dézeque H, et al. Suppressant antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection.* 2018 Feb; 46(1):39-47. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.019. Epub 2017 Oct 20.
6. G.K. Paliy, O.A. Nazarchuk, V.I. Nahajchuk, N.I. Osadchuk, D.V. Paliy, I.V. Kovalenko. Analitичne prohnozuvannya chutlyvosti stafilokoku do ftorkhinoloniv [Analytic prognostication of sensitivity of staphylococcus to fluoroquinolones] // Svit Medytsyny ta Biolohiyi, 2015. Tom 51. –P.103-106.

**Осадчук Неоніла Іванівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, E.mail: [osadchuk.n70@gmail.com](mailto:osadchuk.n70@gmail.com)

**Назарчук Олександр Адамович** – доктор медичних наук, доцент, професор кафедри мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, E.mail: [nazarchukoa@gmail.com](mailto:nazarchukoa@gmail.com)

**Osadchuk Neonila Ivanivna** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, E.mail: [osadchuk.n70@gmail.com](mailto:osadchuk.n70@gmail.com)

**Nazarchuk Oleksandr Adamovych** - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, E.mail: [nazarchukoa@gmail.com](mailto:nazarchukoa@gmail.com)