



УДК 616.5-002.3-085

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 3 | С. 165–173

<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-3-2>

Вплив топічного засобу з мупіроцином на полірезистентні клінічні штами *S. aureus*, ізольовані від хворих на поширені дерматози

**Я. Ф. Кутасевич,
С. К. Джораєва[✉],
В. В. Гончаренко,
О. К. Іванцова, О. В. Щоголева**

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», вул. Чернишевська 7/9, Харків 61057, Україна

Вступ. Лікування мікробних уражень при поширених дерматозах ускладнюється збільшенням антибіотикорезистентності основних патогенів піодермії, зокрема золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*). Ключовим компонентом лікування захворювань з легким та помірним ступенем тяжкості є використання місцевих протистафілококових засобів, які здатні досягати максимальних доз саме у вогнищі вторинної інфекції, мінімізуючи побічну дію антибіотиків.

Мета – оцінка антимікробної активності мазі з мупіроцином на полірезистентні клінічні штами *S. aureus*, вилучені від хворих на поширені дерматози.

Матеріал і методи. За допомогою диск-дифузійного методу проведено вивчення профілю антибіотикорезистентності 142 клінічних штамів *S. aureus* з вивченням здатності до біоплівкоутворення 36 клінічних штамів *S. aureus* з використанням методу адгезії до полістиролу. За допомогою методу дифузії в агар (метод колодязів) визначено антибактеріальну дію мазі з мупіроцином у відношенні метицилінрезистентних (methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) і метицилінчутливих (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) штамів *S. aureus*

The effect of a topical agent with mupirocin on multidrug-resistant clinical strains of *S. aureus* isolated from patients with common dermatoses

**Yanina F. Kutasevich,
Svetlana K. Dzhoraieva[✉],
Valentina V. Goncharenko,
Helen K. Ivantsova, Helen V. Shchegoleva**

Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 7/9 Chernyshevskaya Str., Karkiv 61057, Ukraine

Introduction. Therapy of infectious lesions is complicated due to the growing resistance of the main pathogens of pyoderma, especially *S. aureus*. A key component of the treatment of diseases with mild and moderate severity is the use of local antistaphylococcal drugs that can reach maximum doses in the focus of secondary infection, minimizing the side effects of antibiotics.

The aim is to evaluate the antibacterial activity of the ointment with mupirocin in relation to polyresistant clinical strains of *S. aureus*, isolated from patients with common dermatoses.

Materials and Methods. Using the disk-diffusion method, the antibiotic resistance profile of 142 clinical strains of *S. aureus* was studied with the revision of the biofilming ability of 36 clinical strains of *S. aureus* using the method of adhesion to polystyrene. It was evaluated the therapeutic efficacy of the ointment with mupirocin in the treatment of these diseases aggravated by secondary infection.

Results. According to the monitoring, the share of multi drug resistance strains (multi drug resistance, MDR) was 54.2 %, and extensive drug resistance (extreme drug resistance, XDR) – 4.9 %.

(49 варіантів). Оцінено терапевтичну ефективність мазі при лікуванні цих захворювань, обтяжених вторинною інфекцією.

Результати. За даними моніторингу, доля полірезистентних штамів (multi drug resistance, MDR) склала 54,2 %, а екстенсивно-резистентних (extreme drug resistance, XDR) – 4,9 %. Для детального визначення антибактеріальної активності мупіроцину було відібрано 49 клінічних MDR штамів. Встановлено, що мупіроцин активно пригнічував ріст як MRSA, так і MSSA. Не було виявлено жодного клінічного штамів, резистентного до мупіроцину. Мазь з мупіроцином виявила високоєфективну антибактеріальну дію стосовно вивчених клінічних MDR штамів *S. aureus*. Встановлено, що високою здатністю до біоплівкоутворення володіло 20,0 % клінічних штамів, середньою – 60,0 %, низькою – 20,0 %. У результаті використання мазі з мупіроцином для зовнішнього лікування хворих на поширені дерматози у період загострення відмічено регрес клінічних ознак піококової інфекції у 93,0 % осіб.

Висновки. В результаті виконаних досліджень доведено, що Мупіроцин володіє досить вираженою антистафілококовою активністю, у тому числі проти MRSA штамів з високою здібністю до формування біоплівок. Рівень протимікробної дії Мупіроцину дозволяє рекомендувати його застосування у якості препарату для зовнішньої терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів, що дасть змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармакологічне навантаження, досягти стійкої, тривалої ремісії захворювання і значно поліпшити якість життя таких пацієнтів.

Ключові слова: клінічні штами *S. aureus*, антибіотикорезистентність, зовнішня антибактеріальна терапія, мупіроцин.

Для цитування: Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Іванцова ОК, Щоголева ОВ. Вплив топічного засобу з мупіроцином на полірезистентні клінічні штами *S. aureus*, ізольовані від хворих на поширені дерматози. Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(3).165–173. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-2.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2021 року
Направлена на рецензування 02.08.2021 року
Прийнята до друку 25.09.2021 року

Exactly 49 clinical MDR strains were selected for detailed determination of the antibacterial action of mupirocin. It was found that mupirocin actively suppressed the growth of both MRSA and MSSA. No clinical strain resistant to mupirocin was detected. It was found that 20.0 % of clinical strains had a high ability to biofilm formation, medium – 60.0 %, low – 20.0 %. The ointment with mupirocin exhibits a highly effective antibacterial effect against clinical MRSA. As a result of the use of an ointment with mupirocin for external treatment of patients with common dermatoses during an exacerbation, regression of clinical signs of pyococcal infection was noted in 93.0 % of individuals.

Conclusion. As a result of the performed researches it is proved that Mupirocin has rather expressed antistaphylococcal activity, including against MRSA of strains with high ability to formation of biofilms. The level of antimicrobial action of Mupirocin allows to recommend its use as a drug for external therapy of microbial complications of common dermatoses, which will increase the effectiveness of therapy during exacerbation, avoid side effects, reduce systemic pharmacological load, achieve sustainable, long-term remission of the patients.

Key words: clinical strains of *S. aureus*, antibiotic resistance, external antibiotic therapy, mupirocin.

For citation: Kutasevich YaF, Dzhoraeva SK, Goncharenko VV, Ivantsova HK, Shchegoleva HV. The effect of a topical agent with mupirocin on multidrug-resistant clinical strains of *S. aureus* isolated from patients with common dermatoses. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2021;27(3):165–173. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-2.

The article was received on 15.07.2021
For review, 02.08.2021
Accepted for publication on 25.09.2021



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Кутасевич Яніна Францівна – д. м. н., проф., директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, Україна, ORCID: 0000-0001-8706-1487;

Джораєва Світлана Карьягдівна – д. м. н., завідувачка лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, Україна, ORCID: 0000-0003-2486-5474;

Гончаренко Валентина Василівна – к. м. н., науковий співробітник лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, Україна, ORCID: 0000-0001-8168-0818;

Іванцова Олена Костянтинівна – лікар-бактеріолог клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, Україна, ORCID: 0000-0002-9544-0644;

Щоголева Олена Володимирівна – молодший науковий співробітник лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, Україна, ORCID: 0000-0002-7235-3556.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yanina F. Kutasevych – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Director of the Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-8706-1487;

Svetlana K. Dzhoraieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory and Experimental Department, Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-2486-5474;

Valentina V. Goncharenko – Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Laboratory of Microbiology, Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-8168-0818;

Helen K. Ivantsova – Bacteriologist of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-9544-0644;

Helen V. Shchogoleva – Junior Researcher of the Laboratory of Microbiology, Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-7235-3556.

Svetlana K. Dzhoraieva 
ORCID: 0000-0003-2486-5474
dzhoraevasvetlana@gmail.com

ВСТУП

Поширені дерматози й дотепер зберігають своє значення за рівнем розповсюдженості серед шкірних нозологій. Проблема поширених дерматозів обумовлена високою частотою, схильністю до хронізації та частого рецидивування патологічного процесу, розвитком важких клінічних форм, при яких спостерігається збільшення площі ураження шкіри, поява ускладнень і торпідності до лікування. Усі ці фактори значною мірою впливають на соціально-психологічні стосунки у більшості пацієнтів, задають їм тривожного настрою, призводять до погіршення якості життя і тривалої непрацездатності [1, 2].

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції, а їх використання вимушено обмежується. Найбільш частим ускладненням алергодерматозів є приєднання вторинної інфекції, що пов'язане зі зниженням протимікробної резистентності поверхні шкіри. Значне поширення збудників патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, активна участь мікробів в імунних та неімунних механізмах запалення шкіри, зростає частота резистентних до етіотропного лікування збудників і нерациональна антибіотикотерапія вважаються одними з найактуальніших проблем сучасної медицини [3].

Порушення мікробіоценозу шкіри є фактором, що сприяє розвитку запального процесу у вогнищах патології. Натепер можемо спостерігати зміну біологічних властивостей збудників бактеріальних інфекцій шкіри, що пов'язано з неконтрольним застосуванням антибактеріальних препаратів, збільшенням кількості полірезистентних штамів основних збудників цієї патології, розширенням спектру стійкості збудників до протимікробних препаратів, а також виникненням змінених і β -лактамазопродукуючих штамів [4–6].

Причини розвитку бактеріальних ускладнень шкірних захворювань бувають різноманітні: порушення цілісності шкіри та функції епідермального бар'єра, зниження імунітету, порушення вуглеводного обміну, наявність супутніх захворювань та інше. Особливу роль у цьому відіграють суперантигени *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), його екзотоксини, що здатні викликати загострення захворювання і підтримувати запальний процес у шкірі [2, 7].

Основним принципом терапії поширених дерматозів є комплексний вплив на організм з урахуванням гостроти, характеру, локалізації патологічного процесу, тривалості захворювання, попереднього лікування та його ефективності, віку пацієнта та наявності супутньої патології. Принципи лікування базуються на алгоритмі диференційованого призначення комплексної терапії відповідно до нозологічної форми алергодерматоза, характеру клінічних проявів, діагностики та раціонального використання зовнішніх форм препаратів, що дає змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармаколо-

гічне навантаження, досягти стійкої та тривалої ремісії захворювання й значно поліпшити якість життя цих пацієнтів [8, 9].

Проблема антибактеріальної резистентності набула критичного значення в усьому світі у зв'язку зі зниженням протимікробної дії препаратів, які ще декілька років тому були ефективними, а сьогодні їх використання вимушено обмежується. Неконтрольне застосування протимікробних препаратів, чутливість до яких втрачена, зупиняє процес санації інфекції та сприяє наступній селекції резистентної флори. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП) загрожує підірвати досягнення системи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років [10].

Відомо, що представники роду *Staphylococcus* характеризуються високим рівнем природної чутливості до АБП (бета-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, глікопептидів, рифампіцину тощо). Проте, в ряді випадків лікування стафілококової інфекції стає серйозною проблемою, яку пов'язують із формуванням стійкості до АБП. В умовах сучасних методів боротьби зі стафілококовою інфекцією ця проблема постає досить гостро. За останні роки значення *S. aureus* зросло не стільки внаслідок його широкої розповсюдженості, а завдяки швидкому поширенню штамів, полірезистентних до більшості антибіотиків. Найбільше в таких умовах турбують лікарів-клініцистів метицилінрезистентні штамми *S. aureus* (methicillin resistant *S. aureus*, MRSA), які все частіше провокують виникнення мікробних ускладнень. У окремих роботах показано, що топічні протимікробні препарати переносяться хворими краще, ніж пероральні, що може поліпшити комплаєнтність. Для гострих поверхневих шкірних інфекцій ефективність топічних засобів фузидієвої кислоти або мупіроцину була порівнянна з пероральним лікуванням. Через передбачуваний ризик розвитку і поширення резистентності рекомендується застосування місцевої антибіотикотерапії. Одним з препаратів, що відповідає цьому критерію, визнано мупіроцин, який виявився ефективним для ерадикаційної терапії MRSA штамів [8, 9, 11, 14].

З огляду на це, існує постійна необхідність вибору дієвого місцевого антистафілококового засобу. У світових дослідженнях показано, що ключовим компонентом у лікуванні шкірних інфекцій легкого та помірного ступеня тяжкості є застосування саме топічних антибіотиків, а не препаратів для системного лікування, оскільки вони максимізують ефективні концентрації в осередку інфекції, мінімізують системні побічні ефекти ліків та мають слабкий потенціал сенсibilізації, ефективно проникають в шкіру, досягаючи адекватних локальних концентрацій у місці зараження [12–14].

Проблема розробки топічного антибактеріального засобу, який би не використовувався системно і не мав хімічної спорідненості з системними антибіотиками, виникла давно і дотепер є актуальною. У 1867 р. вперше при відкритому переломі кістки з лікувальною метою була використана аплікація карболової кислоти. У 1887 р. була

виявлена антимікробна активність *Pseudomonas fluorescens*. І тільки в 60-ті роки ХХ століття з культури *P. fluorescens* була виділена й очищена монокарбохінова кислота, названа псевдомонієвою. Суміш кількох метаболітів з подібною хімічною структурою та антимікробним спектром отримала назву Pseudomonaseae, а британський фармакопейний комітет і Всесвітня організація охорони здоров'я привласнили отриманій речовині генеричну назву Мупіроцин [15].

Мупіроцин – це місцевий антибіотик, який представляє власну фармакологічну групу антимікробних засобів. Мупіроцин має унікальну хімічну будову і механізм дії, які відрізняють його від всіх інших відомих антимікробних речовин. Він містить бічний ланцюг з короткої жирної кислоти, з'єднану ефірним зв'язком з монієвою кислотою, термінальна частина якої структурно схожа з амінокислотою ізолейцином. Мупіроцин, зв'язуючись з ферментом ізолейцил-тРНК-синтегазою, блокує утворення з відповідної амінокислоти і тРНК комплексу ізолейцил-тРНК. Нещодавно було показано, що мупіроцин зв'язується з ізолейцил-тРНК-синтегазою поблизу АТФ-зв'язуючої ділянки. На підставі цього зроблено припущення, що мупіроцин має структурну схожість не тільки з ізолейцином, а і з АТФ, будучи аналогом ізолейциладенілату. Таким чином, антибактеріальна дія мупіроцину полягає в порушенні синтезу РНК і білків в клітинах бактерій [16].

При використанні мінімальних інгібіторних концентрацій мупіроцин демонструє бактериостатичну дію, тоді як при місцевому застосуванні упродовж 24–36 год розвивається бактерицидний ефект в результаті створення дуже високої концентрації препарату (20 000 мг/л). Мупіроцин має високу активність *in vitro* щодо стафілококів, як MRSA, так і штамів, стійких до інших антимікробних препаратів (аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, фузидієвої кислоти та хлорамфеніколу), а також стрептококів. Поряд з цим, важливою особливістю мупіроцину є низька активність проти представників нормальної мікрофлори шкіри, що було встановлено в умовах *in vitro*. До теперішнього часу не описано перехресної резистентності мупіроцину з іншими антимікробними препаратами [17, 18].

Метою дослідження була оцінка антимікробної активності мазі з мупіроцином на полірезистентні клінічні штами *S. aureus*, вилучені від хворих на поширені дерматози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 142 штами *S. aureus*, вилучених з уражених ділянок шкіри хворих на поширені дерматози. Попередню ідентифікацію збудника та визначення чутливості до АБП різних хімічних груп проводили за допомогою стандартних методів класичної бактеріології на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [19, 20]. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості реагентів, що використовувались (поживні середовища та диски з антибіотиками), проводився з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection, ATCC):

S. aureus ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

Для визначення антибактеріальної дії мазі, що містить мупіроцин, використовували метод дифузії в агар (метод колодязів) [21, 22]. Кожний дослід повторювали шість разів.

Ефективність препарату та чутливість до нього клінічних штамів *S. aureus* оцінювали за такими критеріями [13, 22]:

- відсутність зон затримки росту: неефективність та нечутливість;
- діаметри зон < 15 мм: низька ефективність та мала чутливість;
- діаметри зон 15–25 мм: ефективність та чутливість;
- діаметр зон > 25 мм: висока ефективність та чутливість.

Здатність до утворення біоплівки визначали методом адгезії до полістиролу в плоскодонних пластикових планшетах. Добові бульйонні культури наносили по 0,15 мл в лунки планшета в 4 повторах з подальшою інкубацією при 37 °С 18–20 годин. Потім рідку фазу видаляли, а осад прилиплих бактерій промивали фізіологічним розчином 3 рази і забарвлювали 1% спиртовим розчином крісталвіолета. Після інкубації протягом 45 хвилин барвник з лункови видаляли, промивали дистильованою водою 3 рази, додавали по 0,2 мл етанолу і інкубували при кімнатній температурі 45 хвилин для екстрагування барвника. Потім вимірювали оптичну густину (ОГ) на мікропланшетному рідері при 540 нм. Значення ОГ < 0,5 розцінювали як низьку здатність до плівкоутворення, 0,5–1 – як середню і ОГ > 1,0 – як високий показник [23].

Дослідження виконані згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», яка була прийнята 18-ю Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964), з наступними переглядами.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводили за допомогою критерію χ^2 . Виразували середні арифметичні значення для ряду даних (M) і похибки середніх величин (m). Вірогідність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стьюдента (t). Відмінності вважали вірогідними при $p \leq 0,05$ [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження було проведено вивчення резистентності клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження хворих на поширені дерматози, до сучасних антибактеріальних засобів для визначення наявних полірезистентних штамів (multi drug resistance, MDR). Вибір саме *S. aureus* визначається його домінуванням за частотою вилучення з осередків ураження хворих на поширені дерматози. Отримані дані наведено на *рис. 1*.

При аналізі даних, наведених на *рис. 1*, звертає на себе увагу виявлення 82,5% пеницилінрезистентних штамів, з

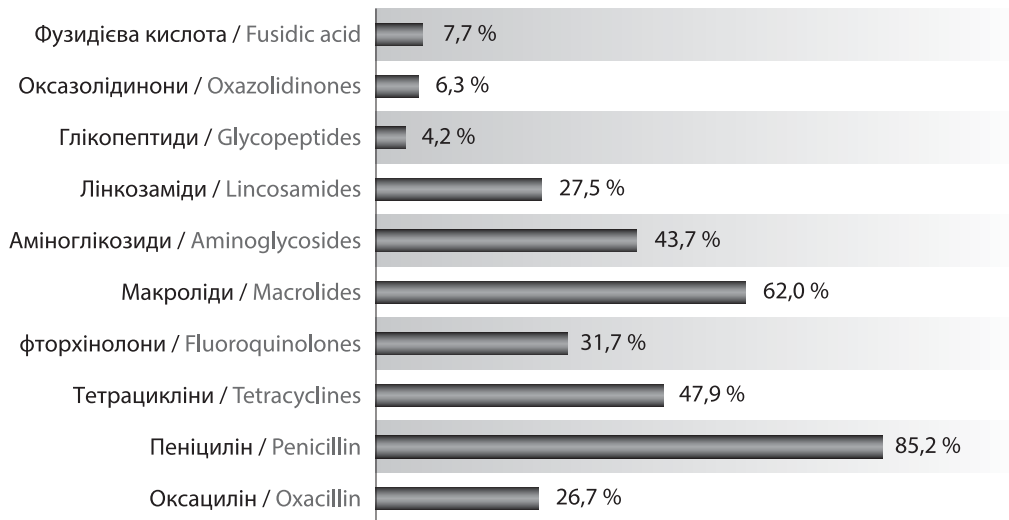


Рис. 1 / Fig. 1. Виявлення MDR штамів *S. aureus*, ізольованих з уражених ділянок шкіри хворих на поширені дерматози (n = 142) / Detection of MDR strains of *S. aureus*, isolated from the affected areas of the skin of patients with common dermatoses.

яких 26,7 % склали MRSA, наявність котрих унеможливає призначення хворому будь-яких β-лактамних антибіотиків. Ізольовані штами виявили помірну резистентність до тетрациклінів, аміноглікозидів, фторхінолонів і лінкозамідів – 47,9 %, 43,7 %, 31,7 % і 27,5 % відповідно, та досить високу резистентність до макролідів – 62,0 %. Також у структурі антибіотикорезистентності виявлено ванкоміциностійкі штами – 4,2 %, що свідчить про підвищення агресивного потенціалу отриманих збудників. Показники чутливості вилучених патогенів були вищими до препаратів фузидієвої кислоти та оксазолідинонів (у дослідженні визначалась чутливість до лінезоліду) – 92,3 % і 93,7 % відповідно.

Відомо, що застосування одного класу антибіотиків може збільшувати ризик розвитку резистентності до іншого класу, тому далі було здійснено комплексну оцінку резистентності вилучених штамів *S. aureus* зі встановленням поширеності MDR штамів. На підставі проведеного моніторингу виявлено наявність 54,2 % MDR штамів та 4,9 % екстенсивно резистентних штамів (extreme drug

resistance, XDR). Суттєве значення має повна відсутність панрезистентних штамів, тобто мікроорганізмів, резистентних абсолютно до усіх класів відомих антибіотиків. У результаті проведених досліджень було відібрано клінічні MDR штами для детального вивчення антибактеріальної дії мупіроцину.

Критеріями, що пред'являються до топічних засобів, є висока ефективність в осередку ураження та низька системна дія. Цим вимогам відповідає мазь з мупіроцином. На наступному етапі було проведено визначення чутливості 49 клінічних MDR штамів *S. aureus* до цього лікарського засобу. На рис. 2 наведено зони затримки при визначенні антибактеріальної дії мазі з мупіроцином з використанням методу дифузії в агар (методом колодязів).

Як видно з рис. 2A та 2B, мупіроцин активно пригнічував ріст MRSA і MSSA, що підтверджувалося відсутністю росту стафілококів навколо колодязів, в які було внесено мупіроцин, та які розташовані у 3 паралелях у нижніх сегментах чашки Петрі. Препарат показав високу ефективність, оскільки зони затримки росту бактерій ста-

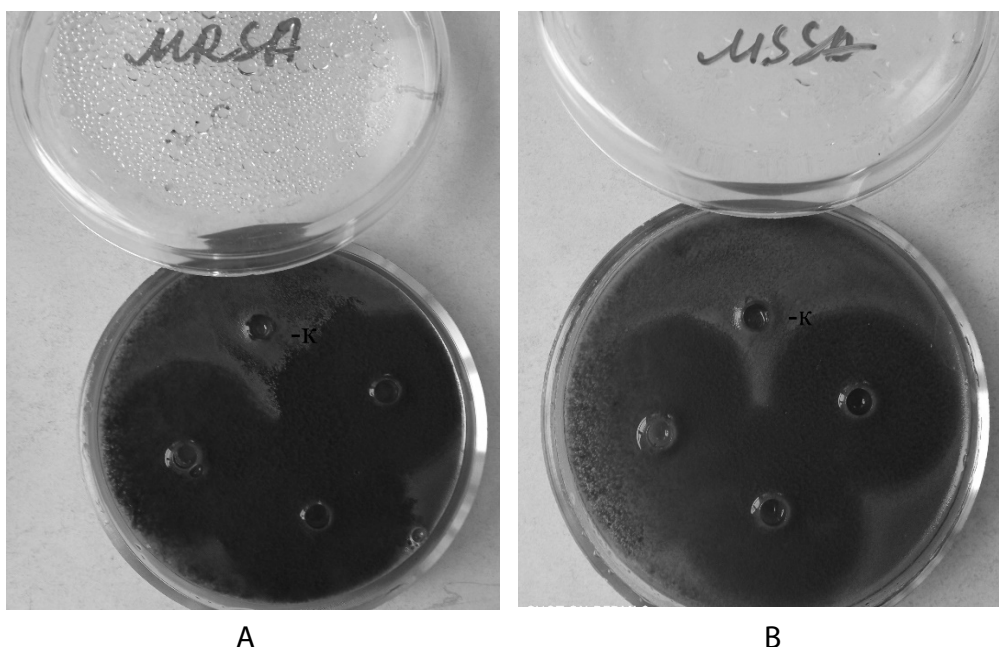


Рис. 2 / Fig 2. Визначення чутливості клінічних MRSA (A) і метицилінчутливих штамів *S. aureus* (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) (B) до мазі, що містить 2 % мупіроцину / Determination of the sensitivity of clinical MRSA (A) and methicillin-sensitive strains of *S. aureus* (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) (B) to an ointment containing 2 % mupirocin.

новили понад 25 мм. Антистафілококова активність мупіроцину добре помітна у порівнянні з негативним контролем (вазелинова олія), що розташований у верхній частині чашки Петрі.

Результати досліджень для 21 MRSA та 28 MSSA наведені у таблиці.

За оцінювальними критеріями було встановлено, що досліджений препарат виявив високу ефективність при його випробуванні проти усіх штамів стафілококів (таблиця). Діапазон зон затримки росту стафілококів був у розкиді від $37,7 \pm 1,3$ мм до $52,5 \pm 3,5$ мм для MRSA та від $34,0 \pm 1,2$ мм до $57,0 \pm 3,2$ мм для MSSA. Середній показник діаметрів

зон затримки росту для MRSA досягав $43,6 \pm 0,7$ мм, а для MSSA – $44,1 \pm 0,9$ мм. Для контрольного штаму *S. aureus* ATCC 25923 відповідний показник дорівнював $44,7 \pm 1,3$ мм. Середній діаметр зон затримки росту досліджених штамів перевищував контрольний показник майже в 1,7 рази, що підтверджує високоефективну антибактеріальну дію мазі з мупіроцином. Препарат активно діяв проти усіх досліджених MDR штамів, вилучених від хворих, а також впливав і на контрольний штам *S. aureus* ATCC 25923. У дослідженні усі клінічні штами проявили високу чутливість до дії мупіроцину: не було виявлено жодного резистентного штаму.

ТАБЛИЦЯ / TABLE

ПОКАЗНИКИ ЗОН ІНГІБІЦІЇ РОСТУ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *S. AUREUS* ПРИ ВИЗНАЧЕННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ МАЗІ З МУПІРОЦИНОМ ($M \pm m$) / INDICATOR OF GROWTH INHIBITION ZONES OF CLINICAL STRAINS IN DETERMINING THE ANTIBACTERIAL ACTION OF OINTMENT WITH MUPIROCIN ($M \pm m$)

Клінічний штам / Clinical strain	MRSA	Клінічний штам / Clinical strain	MSSA	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
	Діаметри зон затримки росту (мм) / Diameters of growth inhibition zones, mm ($M \pm m$), n = 6*		Діаметри зон затримки росту (мм) / Diameters of growth inhibition zones, mm ($M \pm m$), n = 6*	
98o	$40,3 \pm 0,7$	981	$38,3 \pm 2,6$	$44,7 \pm 1,3$
98к	$41,7 \pm 0,9$	982	$45,0 \pm 1,4$	
167	$42,8 \pm 4,6$	886o	$48,0 \pm 1,2$	
1230	$42,0 \pm 1,2$	562	$40,7 \pm 0,7$	
664o	$44,7 \pm 2,9$	1299	$49,2 \pm 1,8$	
662o	$43,0 \pm 5,7$	1111	$43,3 \pm 3,3$	
886к	$44,2 \pm 1,2$	673	$46,3 \pm 2,7$	
505	$37,7 \pm 1,3$	515	$42,1 \pm 1,9$	
727o	$50,0 \pm 2,8$	535	$39,7 \pm 0,9$	
301	$41,0 \pm 2,0$	443	$39,3 \pm 0,7$	
300	$42,8 \pm 2,4$	591	$44,3 \pm 2,7$	
44	$45,0 \pm 1,6$	369	$41,0 \pm 2,6$	
511	$46,5 \pm 2,5$	790	$42,5 \pm 2,5$	
457	$41,0 \pm 0,9$	337	$44,5 \pm 1,5$	
2195	$38,5 \pm 0,8$	447	$42,0 \pm 2,3$	
251	$52,5 \pm 3,5$	1104	$48,5 \pm 2,5$	
408	$41,3 \pm 1,3$	489	$57,0 \pm 3,2$	
Л1	$46,0 \pm 1,2$	1424	$39,0 \pm 1,9$	
1016	$45,3 \pm 2,7$	951	$47,0 \pm 2,8$	
223	$45,0 \pm 2,6$	858	$46,3 \pm 2,9$	
66	$44,3 \pm 1,8$	636	$41,7 \pm 1,9$	
		595	$42,3 \pm 2,3$	
		953	$48,7 \pm 1,7$	
		425	$43,0 \pm 1,4$	
		819	$34,0 \pm 1,2$	
		572	$40,0 \pm 2,4$	
		489	$51,7 \pm 1,7$	
		1000	$50,7 \pm 3,3$	

Примітка / Note: * – кількість повторених дослідів для кожного клінічного штаму збудника / * – the number of repeated experiments for each clinical strain of the pathogen.

Здатність *S. aureus* формувати біоплівку вважається важливим фактором вирулентності, що впливає на його виживання і стійкість як в оточуючому середовищі, так і в організмі хазяїна. В умовах *in vitro* з деяким наближенням цю властивість можна оцінити по адгезії бактерій до полістиролу. У результаті дослідження встановлено, що усі вивчені клінічні штами володіли потенціалом до утворення біоплівок з різним ступенем її інтенсивності. Було з'ясовано, що клінічні варіанти, в основному, виявляли середню здатність до формування біоплівки – на рівні 33,3 % для MRSA варіантів та 26,7 % – для MSSA (з показниками у межах від 0,5 до 0,7 оптичних одиниць). Високою здатністю до утворення біоплівок володіли лише MRSA штами (20,0 %) з абсолютними показниками ОГ > 1,0.

З метою підвищення терапевтичної ефективності та нормалізації мікробіоценозу шкіри хворих з поширеними дерматозами у складі комплексної зовнішньої терапії використовували мазь з мупіроцином 2–3 рази на день. У дослідженні брали участь 48 хворих з тяжкими формами дерматозів і з підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень, що асоціювались зі зниженням специфічних та неспецифічних механізмів захисту, підвищенням бактеріального забруднення шкіри, патогенності мікроорганізмів і багаторазовим використанням антибактеріальних засобів, з чим було пов'язано зниження чутливості до них. Терапевтична ефективність мазі з мупіроцином обумовлена тим, що до теперішнього часу не описано перехресної резистентності препарату з іншими антимікробними препаратами. Крім того, у складі препарату немає системно діючих компонентів і в хімічному відношенні він не є «родичем» жодного з відомих антибіотиків [3, 14].

У дослідженні ми розглянули можливість використання мазі з мупіроцином для лікування мікробних ускладнень поширених дерматозів, оскільки результати експериментальних і клінічних досліджень підкреслюють патогенетичну роль у розвитку цих захворювань саме порушень функції шкірного бар'єра, особливо у пацієнтів з atopічним дерматитом, шкіра яких схильна до колонізації *S. aureus*. Останнє можливо внаслідок наявності на клітинній стінці бактерій рецепторів-адгезинів до ламініну і фібронектину епідермісу, формування фолікулярних структур між клітинами *S. aureus* і корнеоцитами, що призводить до формування бактеріальної біоплівки, яка бере участь в адгезії стафілокока. Також колонізація стафілокока можлива внаслідок зниження експресії факторів вродженого імунітету в шкірі, зокрема антимікробних пептидів – дефензинів і кателіцидину [2, 7].

У результаті використання мазі мупіроцину у складі комплексного лікування хворих з тяжкими хронічними дерматозами у період загострення у 93,0 % хворих відмічено регрес клінічних ознак піококової інфекції. Клінічної ремісії досягнуто у 27,9 % пацієнтів, значного покращення – у 53,5 %, покращення – у 11,6 % упродовж 14 діб, що дозволяє рекомендувати застосування мазі з мупіроцином у якості препарату першої лінії для зовнішньої терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів.

Таким чином, при використанні мазі з мупіроцином для зовнішнього лікування хворих на поширені дерматози у період загострення відмічено значне поліпшення стану. Застосування муропіцину для терапії мікробних ускладнень хронічних дерматозів, що базується на алгоритмі диференційованого призначення зовнішньої терапії відповідно до нозологічної форми дерматозу, характеру клінічних проявів, діагностики та вибору зовнішньої терапії, тобто раціональному адекватному використанні у складі комплексного лікування зовнішніх форм препаратів, дасть змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармакологічне навантаження, досягти стійкої, тривалої ремісії захворювання і значно поліпшити якість життя таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

В результаті виконаних досліджень доведено, що мупіроцин володіє досить вираженою антистафілоковою активністю, у тому числі проти MRSA штамів з високою здібністю до формування біоплівок. Рівень протимікробної дії мупіроцину дозволяє рекомендувати його застосування у якості препарату для зовнішньої терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів, що дасть змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармакологічне навантаження, досягти стійкої, тривалої ремісії захворювання і значно поліпшити якість життя таких пацієнтів.

Обмеження дослідження. У дослідження були включені дорослі хворі з діагнозами «атопічний дерматит» (L 20.0), «екзема» (L 30.0 – інші дерматити) та «псоріаз» (L 40.0) згідно з Міжнародним класифікатором хвороб МКХ-10. У дослідження не було включено хворі віком до 18 років, хворі в стадії клінічної ремісії поширених дерматозів, а також хворі з загостренням хронічної соматичної хвороби на момент обстеження.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження сприятимуть розробці нових стандартів лікування хворих на тяжкі форми поширених дерматозів.




СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Kutasevich YaF, Dzhoraeva SK, Mangusheva VYu. [Research composition microbiotics of skin and analysis its antibiotic-resistance in patients with allergodermatitis]. *Experimental and Clinical Medicine*. 2018;(1):101–7. Russian.
2. Kobayashi T, Glatz M, Horiychi K et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–66. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
3. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Oliinyk OI. [New opportunities of external antibacterial therapy]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*. 2019;(2):63–9. DOI: 10.30978/UJDVK2019-2-63. Ukrainian.
4. Harkavenko TO, Kozytska TH. [Mechanism of resistance and methods of detection of methicillin-resistant staphylococcus (MRSA) (review)]. *Veterynarna Biotekhnolohiia*. 2016;28:42–54. Ukrainian.
5. Zaslavsky DV, Barinova AN. [Skin microbiome in atopic dermatitis and features of various background skin care]. *Medical Council*. 2018;(2):170–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176. Russian.
6. Osolodchenko T, Andreieva I, Zavada N et al. [Sensitivity to antibacterial drugs in agents of community-acquired infections]. *Annals of Mechnikov Institute*. 2015;(1):29–38. Ukrainian.
7. Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Postepy Dermatol Allergol*. 2017;34(6):553–60. DOI: 10.5114/ada.2017.72461.
8. Kutasevych YaF, Dzhoraeva SK, Oliinyk OI, Biliaev GM. [External antibiotics therapy: modern treatment options]. *Dermatology and Venereology*. 2019;(3):24–30. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-24-30. Ukrainian.
9. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E et al. Oral and topical antibiotics for clinically infected eczema in children: A pragmatic randomized controlled trial in ambulatory care. *Ann Fam Med*. 2017;15(2):124–30. DOI: 10.1370/afm.2038.
10. *The WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance*. Critically important antimicrobials for human medicine, 5th revision 2016. Geneva: World Health Organization; 2017. 41 p.
11. Nazarchuk OA, Nazarchuk GG, Paliy DV, Suhlyak VV. [The sensitivity of *Staphylococcus aureus* clinical strains to antibacterial agents]. *Ukrainian Medical Journal*. 2012;(3):107–9. Ukrainian.
12. Guidelines for treatment of atopic dermatitis of the European Dermatology Forum 2018. *Dermatology and Venereology*. 2018;(2):87–88. Ukrainian.
13. Lyapunov MO, Shtanyuk YeA, Minukhin VV, Bezugla OP. [Study of antibacterial activity of ointments with levofloxacin, ofloxacin and dioxidine against polyresistant clinical strains of pathogens wound infection]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2015;3(2):271–6. Ukrainian.
14. Bonamonte D, Belloni Fortina A, Neri L, Patrizi A. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(4):453–9.
15. Fuller AT, Mellows G, Woolford M et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature*. 1971;234(5329):416–7. DOI: 10.1038/234416a0.
16. Chain EB, Mellows G. Pseudomonic acid. Part I. The structure of pseudomonic acid A, a novel antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *J Chem Soc Perkin 1*. 1977;(3):294–309.
17. Belkova YA, Stratchounski LS, Kretchikova OI et al. [Comparative efficacy of 0.75% chloramphenicol ointment and 2% mupirocin ointment in the treatment of community-acquired skin and soft tissue infections]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;9(1):57–65. Russian.
18. Booth JH, Benrimoj SI. Mupirocin in the treatment of impetigo. *Int J Dermatol*. 1992;31(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03510.x.
19. Order of Health Ministry of Ukraine N 167 from 05.04.2007 «About the statement of methodical instruction «Determination on sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs». Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text> [Accessed 1nd July 2021]. Ukrainian.
20. Order of Health Ministry of USSR N 535 from 22.04.1985 «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions». Available from: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm [Accessed 1nd July 2021]. Russian.
21. Volianskyi IuL, Gritsenko IS, Shchirobokov VP. [Study of the specific activity of antimicrobial drugs: guidelines]. Health Ministry of Ukraine: State pharmacology center. 2004. 38 p. Ukrainian.
22. Datsenko BM, Biryukova SV, Tamm SV et al. [Methodological recommendations for experimental (preclinical) study of drugs for local treatment of wounds]. Moscow: Health Ministry of USSR; 1989. 47 p. Russian.
23. Beliaeva EV, Kichikova VV, Nikiforov VA [Study of the ability to form biofilms of representatives of the microbiocenosis of the nasopharyngeal mucosa in recruits] *Medical almanac*. 2014; 4(34):49–51. Russian.
24. Glantz S. [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. Available from: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf> [Accessed 1nd July 2021]. Russian.



РЕЗЮМЕ

Влияние топического средства с мупироцином на полирезистентные клинические штаммы *S. aureus*, изолированные от больных с распространенными дерматозами

Я. Ф. Кутасевич, С. К. Джораева ,
В. В. Гончаренко, Е. К. Иванцова, Е. В. Щеголева

ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», ул. Чернышевская 7/9,
Харьков 61057, Украина

Введение. Лечение микробных осложнений при распространенных дерматозах осложняется ростом антибиотикорезистентности основных патогенов пиодермии, в том числе золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*). Ключевым компонентом лечения заболеваний с легкой и средней степенью тяжести является использование местных антистафилококковых средств, способных достигать максимальных доз именно в очаге вторичной инфекции, минимизируя побочное действие антибиотиков.

Цель – оценка антимикробной активности мази с мупироцином на полирезистентные клинические штаммы *S. aureus*, изолированные от больных с распространенными дерматозами.

Материал и методы. С помощью диск-диффузионного метода проведено изучение профиля антибиотикорезистентности 142 клинических штаммов *S. aureus* с изучением способности к биопленкообразованию 36 клинических штаммов *S. aureus* с использованием метода адгезии к полистиролу. С помощью метода диффузии в агар (метод колодцев) определено антибактериальное действие мази с мупироцином по отношению к метициллинрезистентным (methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) и метициллинчувствительным (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) штаммам *S. aureus* (49 вариантов), способность к образованию биопленки оценена методом адгезии к полистиролу (36 штаммов). Оценена терапевтическая эффективность мази при лечении этих заболеваний, осложненных вторичной инфекцией.

Результаты. По данным мониторинга, доля полирезистентных штаммов (multi drug resistance, MDR) составила 54,2 %, а экстен-

сивно-резистентных (extreme drug resistance, XDR) – 4,9 %. Для детального определения антибактериальной активности мупироцина было отобрано 49 клинических MDR штаммов. Установлено, что мупироцин активно угнетает рост как MRSA, так и MSSA. Не было выявлено ни одного клинического штамма, резистентного к мупироцину. Мазь с мупироцином проявила высокоэффективное антибактериальное действие против изученных клинических MDR штаммов *S. aureus*. Установлено, что высокой способностью к биопленкообразованию обладало 20,0 % клинических штаммов, средней – 60,0 %, низкой – 20,0 %. В результате использования мази с мупироцином для наружного лечения больных с распространенными дерматозами в период обострения отмечен регресс клинических признаков пиококковой инфекции у 93,0 % лиц.

Выводы. В результате выполненных исследований доказано, что мупироцин обладает достаточно выраженной антистафилококковой активностью, в том числе против MRSA штаммов с высокой способностью к формированию биопленок. Уровень противомикробного действия мупироцина позволяет рекомендовать его применение в качестве препарата для наружной терапии микробных осложнений распространенных дерматозов, что позволит повысить эффективность терапии в период обострения, избежать нежелательных эффектов, уменьшить системную фармакологическую нагрузку, достичь устойчивой, длительной ремиссии заболевания и значительно улучшить качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: клинические штаммы *S. aureus*, антибиотикорезистентность, наружная антибактериальная терапия, мупироцин.

Для цитирования: Кутасевич ЯФ, Джораева СК, Гончаренко ВВ, Иванцова ЕК, Щеголева ЕВ, Влияние топического средства с мупироцином на полирезистентные клинические штаммы *S. aureus*, изолированные от больных с распространенными дерматозами Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. 2021;27(3).165–173. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-2.

Статья поступила в редакцию 15.07.2021 | Направлена на рецензирование 02.08.2021 | Принята в печать 25.09.2021