

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ З МУПРОЦИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНІ КЛІНІЧНІ ШТАМИ *S.AUREUS*, ІЗОЛЬОВАНІ ВІД ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Кутасевич Я. Ф., Джораєва С. К., Соболев Н. В.,
Гончаренко В.В., Щербакова Ю. В.,
Іванцова О. К., Щоголєва О.В., Олійник О.І.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України»

Алергодерматози і дотепер зберігають своє значення за рівнем розповсюдженості серед шкірних нозологій. Але актуальність проблеми обумовлена не тільки частотою, а й наявністю високих відсотків хронізації патологічного процесу, схильністю до частішого рецидивування, розвитком більш важких клінічних форм, при яких спостерігається збільшення площі ураження шкіри, поява важких ускладнень і торпідності до лікування. Усі ці фактори значною мірою впливають на соціально-психологічні стосунки у більшості пацієнтів, завдають хворим тривожного настрою та призводять до погіршення якості життя, і нарешті захворювання стає причиною тривалої непрацездатності [1, 2]. Найбільш частим ускладненням перебігу 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, зростаюча частота резистентних до етіотропного лікування збудників і нераціональна антибіотокотерапія вважається однією 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 спектра їх стійкості до протимікробних препаратів, а також виникненням змінених і β -лактамазопродуруючих штамів [4, 5, 6].

Причини розвитку бактеріальних ускладнень шкірних захворювань різноманітні: порушення цілісності шкіри і функції епідермального бар'єру, пов'язані з низкою причин; зниження імунітету, наявність супутніх захворювань та ін. Порушення вуглеводного обміну також є причиною розвитку бактеріальних ускладнень. Особливу роль у цьому відіграють суперантигени *Staphylococcus aureus*, його екзотоксини, що здатні викликати загострення 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 алергодерматозу, характеру клінічних проявів, діагностики та раціонального використання зовнішніх форм препаратів, 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 [8, 9].

Проблема антибактеріальної резистентності в усьому світі набула критичного значення у зв'язку зі зниженням протимікробної дії препаратів, які ще декілька років тому були ефективними, а сьогодні їх використання вимушено обмежується. Безконтрольне застосування протимікробних препаратів, чутливість до яких втрачена, зупиняє процес санації інфекції і сприяє наступній селекції резистентної флори. Згідно даних ВООЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП) загрожує підірвати основи 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 штами *S. aureus*, які все частіше провокують виникнення мікробних ускладнень. [8, 11]. З огляду на вищевикладене, існує постійна необхідність вибору діючого місцевого антистафілококового засобу. У світових дослідженнях показано, що ключовим компонентом у лікуванні шкірних інфекцій легкого та помірного ступеню тяжкості є застосування саме топічних антибіотиків, а не препаратів для системного лікування, оскільки вони максимізують ефективні дози в осередку інфекції, мінімізуючи системні побічні ефекти ліків [12]. Крім того, ідеальний місцевий антибіотик повинен бути селективним (таким чином, зводячи до мінімуму перехресну резистентність), мати слабкий потенціал сенсibiliзації, ефективно проникати в шкіру, досягати адекватних локальних доз у місці зараження, і, нарешті, бути доступним в різних лікарських формах для зовнішнього застосування (мазь, крем, лосьон), відповідних перевагам і потребам пацієнтів [9, 13, 14].

Проблема розробки топічного антибактеріального засобу, який би не використовувався системно і не мав хімічної спорідненості з системними антибіотиками, виникла

давно і до цих пір 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-і роки ХХ століття була виділена і очищена з культури NCIB 10586 монокарбохінова кислота, названа псевдомонієвою. Суміш кількох метаболітів з подібною хімічною структурою та антимікробним спектром отримала назву *Pseudomonaseae*, а британський фармакопейний комітет і ВООЗ 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-синтетазою (IC), блокує утворення з відповідної амінокислоти і тРНК комплексу ізолейцил-тРНК. Нещодавно було показано, що мупіроцин зв'язується з IC 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 інгібуючих концентрацій (МІК) мупіроцин демонструє бактеріостатичну 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 метіцилінорезистентних *S. aureus* (MRSA), так і штамів, стійких до інших антимікробних препаратів (аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, фузидієвої кислоти, хлорамфеніколу), а також стрептококів. Поряд з цим, важливою особливістю мупіроцину є низька активність проти представників нормальної мікрофлори шкіри, досліджена *in vitro*. До теперішнього часу не описано перехресної резистентності мупіроцину з іншими антимікробними препаратами [17, 18].

Мета дослідження: оцінити антимікробну активність мазі з мупіроцином стосовно полірезистентних клінічних штамів *S. aureus*, вилучених від хворих на алергодерматози.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 142 штами *S. aureus*, вилучених з уражених ділянок шкіри хворих на алергодерматози. 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), проводилась з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (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) за методичними рекомендаціями [21, 22]. Кожний дослід повторювали шість разів. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стьюдента (при $p \leq 0,05$) [23].

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 до 15 мм: низька ефективність та мала чутливість;
- діаметри зон від 15 до 25 мм: ефективність та чутливість;
- діаметр зон більше 25 мм: висока ефективність та чутливість.

Результати та обговорення

Вибір діючого антибактеріального засобу при лікуванні хворих із мікробними ускладненнями забезпечує усунення патогенного агенту та перешкоджає наступній селекції резистентної флори [3]. На першому етапі дослідження було проведено вивчення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження хворих на алергодерматози, до сучасних антибактеріальних засобів для визначення наявних полірезистентних штамів. Заінтересованість саме золотистим стафілококом визначається його домінуванням за частотою вилучення з осередків ураження хворих на алергодерматози. Отримані дані наведено на рис. 1.

При аналізі даних, наведених на рисунку 1, звертає на себе увагу виявлення 82,5% штамів, резистентних до пеніциліну, при цьому 26,7 % з них склали так звані MRSA-штами, наявність котрих унеможливає призначення хворому будь-яких β -лактамних антибіотиків. Ізольовані штами виявили помірну резистентність до тетрациклінів, аміноглікозидів, фторхінолонів та лінкозамідів – 47,9 %, 43,7 % 31,7 % і 27,5 % відповідно, та досить високу до макролідів – до 62,0 %. Крім того, у структурі антибіотикорезистентності виявлено ванкоміцин-стійкі штами – 4,2 %, що свідчить про підвищення агресивного потенціалу отриманих збудників.

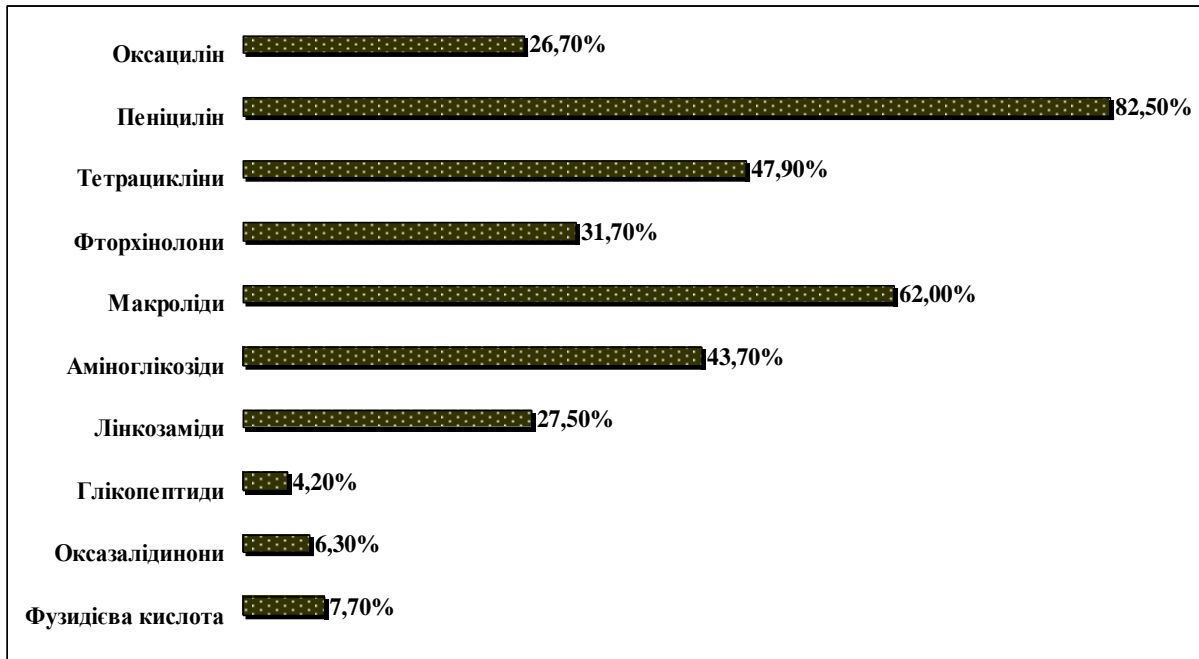


Рис. 1. Виявлення резистентних штамів *S. aureus*, ізольованих з уражених ділянок шкіри хворих на алергодерматози (n=142).

Показники чутливості вилучених патогенів були найбільш високими до препаратів фузидієвої кислоти та оксазолідинонів (у дослідженні визначалась чутливість до лінезоліду) – 92,3 %, 93,7 % штамів 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 полірезистентних штамів. На підставі проведеного моніторингу виявлено наявність 54,2 % MDR-штамів та 4,9 % XDR-штамів. Суттєве значення має повна відсутність PDR-штамів, тобто мікроорганізмів, резистентних абсолютно до усіх класів відомих антибіотиків. У результаті проведених досліджень було відібрано клінічні полірезистентні штами для детального визначення антибактеріальної дії мупіроцину.

Застосування зовнішніх засобів для лікування бактеріальних інфекцій шкіри дає унікальну можливість безпосередньо діяти саме в осередку ураження з використанням препаратів з різним механізмом дії [3]. В такому випадку вплив препарату є максимально інтенсивним, а системна дія - незначною, що зводить до мінімуму побічні ефекти терапії. Таким критеріям відповідає мазь з мупіроцином, тому на наступному етапі було проведено визначення чутливості 49 полірезистентних клінічних штамів *S. aureus* до означеного 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 рисунків 2а та 2б, мупіроцин активно пригнічував ріст як MRSA, так і MSSA штамів. На вищерозташованих зображеннях рис. 2 наведено відсутність росту стафілококів навколо колодязів, де внесено мупіроцин, які розташовані у 3 паралелях у нижніх сегментах чашки Петрі і виявились високочутливими до препарату, який проявив високоефективну дію (зони затримки росту більше 25 мм). Його антистафілококова активність добре помітна на приведених фотографіях у порівнянні з негативним контролем (вазелинова олія), що розташований у верхній частині чашки Петрі. Дослідження було проведено для 21 MRSA та 28 MSSA штамів, у 6 повторених дослідах, результати яких підсумовані і оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Отримані дані наведені у таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, за оціночними критеріями було встановлено, що досліджений препарат виявив високу ефективність при його випробуванні проти усіх штамів стафілококів. Діапазон зон затримки росту стафілококів був у розкиді від $37,7 \pm 1,3$ мм до $52,5 \pm 3,5$ мм для метіцилінрезистентних *S. aureus* та від $34,0 \pm 1,2$ мм до $57,0 \pm 3,2$ мм для метіцилінчутливих *S. aureus*. Середній показник діаметрів зон затримки росту для MRSA штамів досяг $43,6 \pm 0,7$ мм, а для MSSA штамів – $44,1 \pm 0,9$ мм. Для контрольного штаму *S. aureus* ATCC 25923 показник дорівнював $44,7 \pm 1,3$ мм. Середній діаметр зон затримки росту досліджених штамів перевищував контрольний оціночний показник майже в 1,7 рази, що підтверджує високоефективну антибактеріальну дію мазі з мупіроцином.



Рис.2а Визначення чутливості клінічного штаму MRSA до мазі, що містить 2% мупіроцину



Рис.2б Визначення чутливості клінічного штаму MSSA, до мазі до мазі, що містить 2% мупіроцину

Таблиця 1. Показники зон інгібіції росту клінічних штамів *S. aureus* при визначенні антибактеріальної дії мазі з мупіроцином

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

Примітка: * - n=6 – кількість повторених дослідів для кожного клінічного штаму збудника.

Препарат активно діяв проти усіх досліджених полірезистентних штамів, вилучених від хворих, а також впливав і на контрольний штам *S. aureus* ATCC

25923. У дослідженні не було виявлено жодного резистентного клінічного штаму, а навпаки, усі штами проявили високу чутливість до дії мупіроцину.

З метою підвищення терапевтичної ефективності та нормалізації мікробіоценозу шкіри хворих з хронічними дерматозами у складі комплексного лікування проводили зовнішню терапію з використанням мазі, що містить мупіроцин, 2-3 рази на день. У дослідженні брали участь хворі (48 осіб) з тяжкими формами алергодерматозів з підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень, що асоціювались зі зниженням специфічних та неспецифічних механізмів захисту та підвищенням бактеріального обсіменіння шкіри, патогенності мікроорганізмів, а також неодноразовим 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]. Мупіроцин добре зв'язується з різними рідинами в організмі (кров, сироватка, гній). Його активність не зменшується при контакті з виділеннями з носу. *In vitro* активність мупіроцину збільшується при зниженні рН середовища, що є безперечною перевагою при лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин (з огляду на низькі значення рН шкіри) [2, 9].

У дослідженні ми розглянули можливість використання мазі з мупіроцином для лікування мікробних ускладнень алергодерматозів, оскільки результати експериментальних та клінічних досліджень підкреслюють первинну патогенетичну роль у розвитку цих захворювань саме порушень функції шкірного бар'єру, особливо у пацієнтів з atopічним дерматитом, шкіра яких схильна до колонізації *S. aureus*. Колонізація *S. aureus* на шкірі хворих на atopічний дерматит можлива внаслідок наявності на клітинній стінці бактерій – рецепторів-адгезинів до ламініну і фібронектину епідермісу, формування фолікулярних структур між клітинами золотистого стафілокока 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].

Після проведення зовнішньої терапії з використанням зазначеного препарату бактеріологічно відзначено зменшення загального обсіменіння шкіри на 1-2 порядки, за майже повної відсутності штамів *S. aureus* та *S. haemolyticus* та відновлення нормального мікробного пейзажу шкіри з переважанням коменсального виду *S. epidermidis* (як самостійно, так і складі асоціацій). Крім того, застосування мазі з мупіроцином знижувало імовірність розвитку піококових ускладнень. У 81,3 % упродовж 14 діб відмічено зникнення клінічних проявів вторинного інфікування, що дозволяє рекомендувати її застосування у якості препарату першої лінії для зовнішньої терапії мікробних ускладнень

алергодерматозів.

Таким чином, при використанні мазі з мупіроцином для зовнішнього лікування хворих на алергодерматози у період загострення відмічено значне поліпшення стану у 81,3 % осіб (клінічної ремісії досягнуто у 27,8 % пацієнтів, значного покращення – у 53,5 %). Застосування мупіроцину для терапії мікробних ускладнень алергодерматозів, що заснована 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

Мазь з мупіроцином проявляє високоефективну антибактеріальну дію стосовно клінічних полірезистентних штамів *S. aureus* (в т.ч. штамів MRSA), що дозволяє рекомендувати її застосування у якості препарату для зовнішньої терапії мікробних ускладнень алергодерматозів. Враховуючи вищезазначені дані, мупіроцин претендує на місце в стандартах лікування у першій ланці антибактеріальних препаратів для зовнішнього застосування.

Обмеження дослідження. У дослідження були включені дорослі пацієнти на алергодерматози з діагнозом atopічний дерматит (L 20.0) та екзема (L 30.0- інші дерматити) згідно з Міжнародним класифікатором хвороб МКХ 10. У дослідження не було включено пацієнтів молодше 18 років, пацієнтів у стадії клінічної ремісії алергодерматозів, а також пацієнтів з загостренням хронічної соматичної хвороби на момент обстеження.

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

Experimental study of mupirocin ointment influence in *s.aureus* polyresistant clinical strains, isolated from patients with allergodermatoses

Kutasevich Ya., Dzhoraieva S., Sobol N.,
Goncharenko V., Shcherbakova Yu., Ivantsova O.,
Shchogoleva O., Oliinyk O.

Introduction. Therapy of infectious lesions is complicated due to the growing resistance of the main pathogens of pyoderma – *S. aureus* і *S. epidermidis*. From this point of view, there is a constant need to choose an active local antistaphylococcal agent. Global studies have shown that a key component in the treatment of mild or moderate skin infections is the use of topical antibiotics rather than systemic drugs, as they maximize effective

doses at the infection focus, minimizing systemic side effects. In addition, the ideal topical antibiotic should be selective (thus minimizing cross-resistance), have low sensibilization potential, effectively penetrate the skin, reach adequate local areas at the site of infection, and finally be available in various dosage forms for external application. **The aim of the work:** to evaluate the antibacterial activity of the ointment with mupirocin in relation to polyresistant clinical strains of *S. aureus*, isolated from patients with allergic dermatoses. **Materials & Methods:** the profile of antibiotic resistance of 142 clinical strains of *S. aureus* isolated from the affected skin areas of patients with allergic dermatoses was determined, with the determination of the antibacterial effect of the ointment with mupirocin against MRSA and MSSA (49 strains) using the agar diffusion method (method of wells) and its therapeutic efficacy in the treatment of these diseases complicated by secondary infection. **Results & Discussion:** It is established that *S. aureus* is the dominant microorganism in the frequency of isolation from the lesions of patients with allergodermatoses and the most pathogenic member of the genus. Among the isolated *S. aureus*, 85,2 % of the strains were resistant to penicillin, and 26,7 % of them were so-called MRSA-strains, the presence of which makes it impossible to prescribe the disease of any β -lactam antibiotics. Isolated strains showed moderate resistance to tetracycline, aminoglycosides, fluoroquinolones and lincosamides - 47,9 %, 43,7 %, 31,7 % i 27,5 % respectively, and quite high - to macrolides (up to 62,0 %). In addition, 4,2 % vancomycin-resistant strains were detected in structure of antibiotic resistance, which indicates an increase in the aggressive potential of the obtained pathogens. The sensitivity of the removed pathogens was the highest to fusidic acid preparations and to linezolid - 92,3 %, 93,7 % of strains respectively. Based on the monitoring, the presence of 54,2 % MDR- strains and 4,9 % XDR-strains was detected. Exactly 49 clinical multidrug-resistant 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 strains. Not a single clinical strain from the 49 investigated ones, resistant to mupirocin was identified. The ointment with mupirocin exhibits a highly effective antibacterial effect against clinical multi-resistant *S. aureus* strains (including MRSA strains). As a result of the use of an ointment with mupirocin for external treatment of patients with allergic dermatoses during an exacerbation, regression of clinical signs of pyococcal infection was noted in 81.3% of individuals. **Conclusion** Ointment with mupirocin has a highly effective antibacterial effect against clinical multidrug-resistant strains *S. aureus* (including MRSA strains), which makes it possible to recommend its use as a first-line drug for external therapy of microbial complications of allergic dermatoses. According to the above data, mupirocin claims to the place in the standards of treatment in the first link of antibacterial drugs for external use.

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

References:

1. Kutasevich YaF, Dzhoraeva SK, Mangusheva VYu. Study of the composition of skin microbiota and analysis of its antibiotic resistance in patients with allergic dermatoses // Experimental and clinical medicine. 2018. N. 1(78). P. 101–107.
2. Kobayashi T, Glatz M., Horiychi K. et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis // Immunity. 2015. Vol P. 756–766.
3. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Oliinyk OI. New opportunities for external antibacterial therapy // Ukrainian journal of dermatology, venerology, cosmetology. 2019. N. 2(73). P. 63–69.
4. Harkavenko TO, Kozytska TH. Mechanism of resistance and methods of detection of methicillin-resistant staphylococcus (review article) // Veterynarna biotekhnolohiia. 2016. N. 28. P. 42–54.
5. Zaslavskij DV, Barinova AN. Skin microbiome in atopic dermatitis and features of various skin care products // Medical advice. 2018. N.2. P. 170–176.
6. Osolodchenko T., Andreieva I., Zavada N. at al Sensitivity to antibacterial drugs in agents of community-acquired infections // Annals of Mechnikov Institute. 2015. N.1. P. 29-38.
7. Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? // Adv Dermatol Allergol. 2017, Vol. XXXIV. N. 6. P. 553–560.
8. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Oliinyk OI. et al. External antibacterial therapy: modern treatment options // Dermatology and venereology. 2019. N. 3 (85). P. 24–30.
9. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care // Annals of family medicine. 2017. Vol. 15. N. 2. P.124–130.
10. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 4th Revision / The WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. WHO. 2016. 31 p.
11. Nazarchuk OA, Nazarchuk G.G., Paliy D.V. et al Sensitivity of clinical strains of *Staphylococcus aureus* to antibacterial drugs // Ukrainian medical journal. 2012. N. 3(89). P. 107-109.
12. Guide to the treatment of atopic dermatitis of the European Dermatological Forum 2018 // Dermatology and venereology. 2018. N. 2(80). P. 87–88.
13. Liapunov MO, Shtanuk E.A., Minuhin V.V. at al. Study of antibacterial activity of ointments with levofloxacin, ofloxacin and dioxidine on multidrug-resistant clinical strains of wound infection pathogens // Bulletin of problems of biology and medicine. 2015. N. 2(3). P. 271-276.
14. Bonamonte D. et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema // Ital Dermatol Venereol. 2014. Vol. 149. N. 4. P. 453–459.
15. Fuller AT. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens* // Nature. 1971. Vol. 234. P. 416–417.

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 Transactions*. 1977. N.1. P. 294–309.
17. Belkova YuA, Strachunskiy L.S., Krechikova O.I. 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. N. 9(1). P. 57–65.
18. Booth JH, Benrimoj SI. Mupirocin in the treatment of impetigo // *Int. J. Dermatol*. 1992. Vol. 31. N. 1. P. 1–9.
19. Order of Health Ministry of Ukraine № 167 from 05.04.2007 “About the statement of methodical instruction “Detrmination on sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs”.
20. Order of Health Ministry of USSR № 535 from 22.04.1985 “ On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions”.
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.
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.
23. Glanc S. Biomedical statistics. Moscow. 1999. 360 p. URL: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>