

СИСТЕМНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ МІКРОБНИХ УСКЛАДНЕНЬ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Кутасевич Я. Ф., Джорасва С. К., Олійник І.О.,
Гончаренко В.В., Олійник О.І.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України»

В сучасних умовах світовою тенденцією мікроекології інфекцій є зростання резистентності різних збудників до дії антибактеріальних засобів, прямим відображенням якої є можлива клінічна неефективність антибактеріальної терапії, що призводить до негативних наслідків соціального та економічного характеру. Лікування хронічних дерматозів, особливо тяжких інфекційно ускладнених форм достатньо часто зустрічає певні труднощі, що пов'язано з широкою циркуляцією антибіотикорезистентних штамів [1].

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, 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 безконтрольним застосуванням антибактеріальних препаратів, збільшенням кількості полірезистентних штамів основних збудників цієї патології, розширенням спектра їх стійкості до протимікробних препаратів, а також виникненням змінених і β -лактамазопродукуючих штамів [4 - 6]. Провідним принципом у лікуванні осіб із гнійно-запальними захворюваннями, спричиненими *S. aureus*, є раціональний підбір та застосування дієвої антибактеріальної терапії, які базуються на алгоритмі диференційованого призначення комплексної терапії відповідно до нозологічної форми дерматозу, характеру клінічних проявів, діагностики та раціонального використання певних 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 [7, 8].

Мета дослідження: оцінити антимікробну активність лікарського препарату, що містить лінезолід, для лікування мікробних ускладнень поширених дерматозів.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 71 штам *S. aureus*, вилучених з уражених ділянок шкіри хворих на хронічні 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 [9, 10]. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якість 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 оцінки клінічної ефективності антибактеріального засобу системної дії, що містить лінезолід було відібрано 30 пацієнтів з хронічними дерматозами, обтяженими вторинною піодермією.

Результати та обговорення

Безконтрольне застосування зовнішніх протимікробних препаратів, чутливість до яких втрачена, затягує процес санації інфекції і сприяє наступній селекції резистентної флори [11, 12], тому на першому етапі дослідження було проведено визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження шкіри хворих на хронічні дерматози, до сучасних антибактеріальних засобів, для виявлення таких антибактеріальних препаратів, котрі приводили до найбільш повної елімінації збудника. Проведення означених досліджень пов'язано з тим, що *S. aureus* є найбільш часто зустрічальним за частотою вилучення з осередків ураження шкіри хворих на хронічні дерматози та самим патогенним представником роду. Отримані дані наведено на рис 1.

При аналізі даних щодо визначення рівнів резистентності клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження, до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп (рис. 1), звертає на себе увагу виявлення 85,2 % 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 штамми 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 %. Окрім того, у структурі антибіотикорезистентності виявлено ванкоміцин-стійкі штамми – 4,2 %, що свідчить про підвищення агресивного потенціалу отриманих збудників. 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.

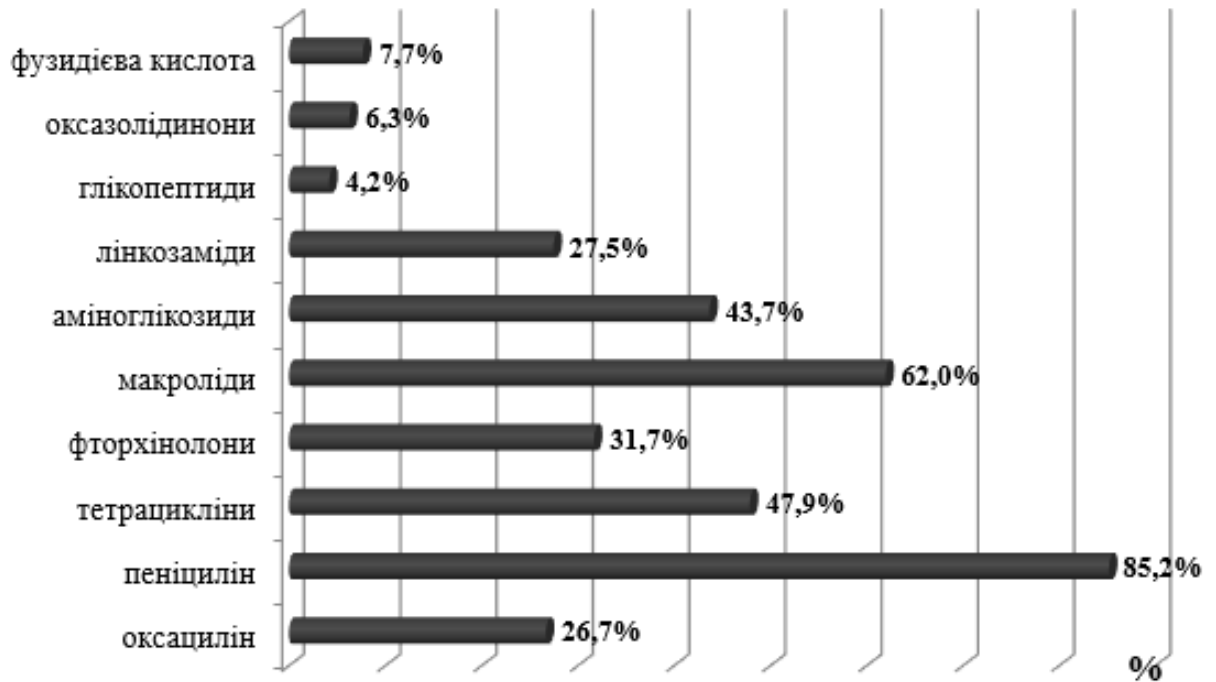


Рис. 1 – Показники резистентності штамів *S. aureus*, ізольованих з уражених ділянок шкіри хворих на алергодерматози (n=71).

Відомо, що застосування одного класу антибіотиків може збільшувати ризик розвитку резистентності до іншого класу, тому, на наступному етапі дослідження було здійснено комплексну оцінку резистентності вилучених штамів *S. aureus* з урахуванням розповсюдженості 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.

Відомо, що піодермія досить часто обтяжує хронічні дерматози, для лікування якої (особливо важких форм) застосовують системні антибіотики [5]. Отримані нами дані вказують на високі рівні антибіотикорезистентності до найбільш вживаних препаратів. Тому, було проведено визначення клінічної ефективності застосування системного антибактеріального засобу, що містить лінезолід для лікування тяжких мікробних ускладнень хронічних дерматозів, оскільки за результатами бактеріологічних досліджень встановлена можливість його застосування для емпіричної терапії цих станів.

Для оцінки клінічної ефективності антибактеріального засобу системної дії, що містить лінезолід було відібрано 30 пацієнтів з важкою вторинною піодермією як обтяження хронічних дерматозів. З анамнезу відомо, що у комплексній терапії цих хворих неодноразово застосовувалися антибактеріальні препарати різних груп. Здебільшого це були антибіотики пеніцилінового, цефалоспоринового, тетрациклінового ряду та ін., які надавали недовготривалий терапевтичний ефект. Тому на початку лікування хворим було проведено бактеріологічне дослідження матеріалу з осередків

ураження на шкірі. В результаті проведених досліджень від пацієнтів було виділено 36 штамів мікроорганізмів, з них стафілококів – 31 штам та 5 штамів стрептококів. Серед виділених штамів стрептококів переважав патогенний представник роду (4 зразки - 80,0%) -*S. pyogenes*. У структурі стафілококової компоненти переважали штами з вираженим патогенним потенціалом: *S. aureus* та *S. haemolyticus* (51,6 % та 22,6 % відповідно). У 6 пацієнтів були виявлені асоціації мікроорганізмів: асоціація *S. aureus* з *S. pyogenes* у 3 пацієнтів; *S. aureus* з *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* з *S. haemolyticus* та *S. pyogenes* з *S. haemolyticus* по одному пацієнту. Звертало на себе увагу високі показники колонізації уражених ділянок на рівні $\geq 10^6$ КУО/см² шкіри. Після проведеної комплексної терапії з призначенням лінезоліду хворим було проведено повторне бактеріологічне дослідження з вогнищ ураження на шкірі. За результатами мікробіологічних аналізів встановлено стійку тенденцію до нормалізації складу шкірного біотопу. Так була відзначена повна елімінація патогенного стрептокока, а з 28 виділених стафілококів лише 2 (7,1%) були визначені як *S. aureus*, що у 7,3 рази нижче, ніж до лікування. Також ми відзначили зміни серед коагулазонетивних різновидів стафілококів: кількість *S. epidermidis* зросла з 9,7 % (до лікування) до 57,7 %, а кількість *S. haemolyticus* навпаки знизилася з 22,6 % до 19,2 %. При розгляді асоціацій було встановлено, що в 6 із 7 випадків вони склалися з непатогенних мікроорганізмів, тільки в одного хворого після проведеного лікування відзначено асоціацію *S. aureus* з *S. epidermidis*, що також свідчить про ефективність застосування цього антибіотика.

Оцінка ефективності лінезоліду проводилася на підставі перерахованих вище критеріїв за наступною шкалою:

– висока ефективність (3 бали) – стан пацієнта наприкінці курсу лікування відповідає критерію «клінічна ремісія» (відсутність скарг, регрес вогнищ піодермії, нормалізація клініко-лабораторних показників, нормалізація температури тіла);

– помірна ефективність (2 бали) – стан пацієнта наприкінці курсу лікування відповідає критерію «поліпшення стану» (наявність скарг на незначну болючість у вогнищах ураження, виражена позитивна динаміка у регресі вогнищ піодермії та клініко-лабораторних показників, нормалізація температури тіла);

– низька ефективність (1 бал) – стан пацієнта наприкінці курсу лікування відповідає критерію «незначне покращення» (наявність скарг на болючість у вогнищах ураження, незначна позитивна динаміка у регресі вогнищ піодермії та клініко-лабораторних показників, наявність субфебрильної температури);

– відсутність ефективності (0 балів) – стан пацієнта наприкінці курсу лікування відповідає критерію «без ефекту» (наявність скарг на болючість у вогнищах ураження, відсутність позитивної динаміки у регресі вогнищ піодермії та клініко-лабораторних показників, наявність субфебрильної температури).

Терапевтична ефективність застосування препарату, що містить лінезолід склала $2,57 \pm 0,10$ бали, що можна розцінити як високу та рекомендувати до застосування пацієнтів з важкими формами піодермії у якості антибіотика резерву.

Висновки

Дані мікробіологічного та клінічного досліджень дозволяють рекомендувати антибактеріальний препарат системної дії, що містить лінезолід, для застосування на стартовому етапі невідкладної терапії важких форм інфекційно-запальних ускладнень до отримання результату мікробіологічного дослідження з визначенням фактичної антибіотикочутливості патогенів, вилучених із *locus morbi* хворих на хронічні дерматози.

Враховуючи вищезазначені дані, лінезолід претендує на місце в стандартах лікування у першій ланці антибактеріальних препаратів для системного застосування.

Обмеження дослідження. У дослідження були включені дорослі пацієнти на хронічні дерматози з діагнозом атопічний дерматит (L 20.0) екзема (L 30.0-інші дерматити) та псоріаз (L40) згідно з Міжнародним класифікатором хвороб МКХ 10. У дослідження не було включено пацієнтів молодше 18 років, пацієнтів у стадії клінічної ремісії алергодерматозів та псоріазу, 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 хронічних дерматозів.

Systemic antibacterial therapy of microbial complications of chronic dermatoses

Kutasevich Ya., Dzhoraieva S., Oliinyk I., Goncharenko V., Oliinyk O.

Introduction. The leading principle in the treatment of people with purulent-inflammatory diseases caused by *S. aureus* is the rational selection and use of effective antibacterial therapy, which are based on the algorithm of differentiated prescription of complex therapy according to the nosological form of dermatosis, the nature of clinical manifestations, diagnosis and rational use of certain forms of drugs, which will make it possible to increase the effectiveness of therapy during the exacerbation period, avoid unwanted effects, reduce the systemic pharmacological load, achieve a stable, long-term remission of the disease and significantly improve the quality of life of such patients. **The aim of the work:** to evaluate the antimicrobial activity of a drug containing linezolid for the treatment of microbial complications of common dermatoses. **Materials & Methods:** the study of the antibiotic resistance profile of 71 clinical strains of *S. aureus*, isolated from the affected areas of the skin of patients with chronic dermatoses, was carried out. The therapeutic efficacy of a systemic drug containing linezolid for the treatment of these diseases burdened by secondary infection has been determined. **Results & Discussion:** When analyzing the data on the determination of the levels of resistance of clinical strains of *S. aureus*, extracted from lesions, to antibacterial drugs of different chemical groups, 85.2% of penicillin-resistant strains were found, while 26.7% of them were the so-called MRSA strains, the presence of which makes it impossible to prescribe any β -lactam antibiotics to the patient. The isolated strains showed moderate resistance to tetracyclines, aminoglycosides, fluoroquinolones, and lincosamides – 47.9%, 43.7%, 31.7%, and 27.5%, respectively, and rather high resistance to macrolides – up to 62.0%. In addition, in the structure of antibiotic resistance, vancomycin-resistant strains were found – 4.2%, which indicates an increase in the aggressive potential of the pathogens obtained. Indicators of sensitivity of the extracted pathogens were the highest to drugs of oxazolidinones (sensitivity to linezolid was determined in the study) – 93.7% of strains, respectively. Evaluation of the clinical effectiveness of an antibacterial agent of systemic action containing linezolid was conducted with the participation of 30 patients with severe secondary pyoderma as a burden of chronic dermatoses. It is known from the anamnesis that in the complex therapy of these patients, antibacterial drugs of different groups were used repeatedly. When carrying out bacteriological studies of material from lesions on the skin, significant shifts in the skin biotope were established with the appearance of microorganisms with high pathogenic levels of colonization of the affected areas at the level of $\geq 10^6$ CFU/cm². After the complex therapy with the appointment of linezolid, according to the results of microbiological analyzes, a stable tendency to normalize the composition of the skin biotope was established. **Conclusion:** The data of microbiological and clinical studies allow us to recommend an antibacterial

drug of systemic action containing linezolid for use at the initial stage of emergency therapy of severe forms of infectious-inflammatory complications until obtaining the result of a microbiological study with the determination of the actual antibiotic sensitivity of pathogens removed from the locus morbi of patients with chronic dermatoses. Taking into account the above data, linezolid claims a place in the standards of treatment in the first line of antibacterial drugs for systemic use.

Keywords: clinical strains of *S. aureus*, antibiotic resistance, systemic antibiotic therapy, linezolid.

References:

1. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report. World Health Organization. 2021. 167 p.
2. Kobayashi T, Glatz M., Horiyuchi K. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015. Vol. 42. N. 4. P. 756–766. DOI: 10.1016 / j.immuni.2015.03.014
3. 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. DOI: 10.5114 / ada.2017.72461
4. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Oliinyk OI. et al. External antibacterial therapy: modern treatment options. *Dermatology and venereology*. 2019. N. 3 (85). P. 24–30. DOI: 10.33743/ 2308-1066-2019-3-24-30
5. 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. DOI: 10.1370 / afm.2038
6. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18, Iss. 3. P. 268–281.
7. Nazarchuk OA, Nazarchuk GG., Paliy DV. et al. Sensitivity of clinical strains of *Staphylococcus aureus* to antibacterial drugs. *Ukrainian medical journal*. 2012. N. 3(89). P. 107-109.
8. Guide to the treatment of atopic dermatitis of the European Dermatological Forum 2018. *Dermatology and venereology*. 2018. N. 2(80). P. 87–88.
9. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases*. 2018. PMID: 30169655.
10. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (EUCAST). 2022. v.12.0
11. Kim J. , Kim B. E. , Ahn K., Leung D. Y. M.. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications.

Allergy Asthma Immunol. Res. 2019. Vol. 11, Iss. 5. P. 593–603.

12. Kutasevich YaF, Dzhoraieva 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.

13.