

УДК 616.5-022-085.33-039.57

## Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов

Ю.А. Белькова<sup>1</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup>, О.И. Кречикова<sup>1</sup>, М.В. Сухорукова<sup>1</sup>, А.В. Безуглый<sup>2</sup>, Б.В. Бережанский<sup>3</sup>, Ю.А. Вавулов<sup>4</sup>, Е.М. Жорова<sup>5</sup>, Н.А. Зубарева<sup>6</sup>, С.М. Розанова<sup>7</sup>, В.В. Фролов<sup>8</sup>, А.В. Бельков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup>ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 36», Москва, Россия

<sup>4</sup>ОГБУЗ «Поликлиника № 6», Смоленск, Россия

<sup>5</sup>ОГБУЗ «Поликлиника № 7», Смоленск, Россия

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>7</sup>МАУ «Клинико-диагностический центр», Екатеринбург, Россия

<sup>8</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 1», Брянск, Россия

**Цель.** Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности местного использования комбинации бацитрацина с неомицином в различных лекарственных формах и 0,75% мази хлорамфеникола в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) у взрослых амбулаторных пациентов.

**Материал и методы.** В открытое проспективное рандомизированное исследование было включено 309 взрослых пациентов с хирургическими ИКМТ легкой и средней степени тяжести, получавших местную терапию комбинированным препаратом бацитрацина с неомицином в форме порошка и/или мази ( $n=156$ ) или 0,75% мазью хлорамфеникола ( $n=153$ ). У всех больных до начала терапии был выполнен забор клинического материала для бактериологического исследования. Выделение и идентификация возбудителей проводились в соответствии со стандартными лабораторными процедурами,

оценка чувствительности изолятов – в соответствии с рекомендациями EUCAST, 2012 г.

**Результаты.** Режимы терапии показали сопоставимую общую клиническую эффективность при хирургических ИКМТ (97,4% для обоих препаратов,  $p=0,98$ ), однако использование комбинации бацитрацина с неомицином сопровождалось разрешением клинической симптоматики инфекционного процесса в достоверно более ранние сроки (доля излеченных пациентов к 8 дню терапии – 82,7% vs. 68,6% ( $p=0,004$ ), к 15 дню – 97,4% vs. 94,8%,  $p=0,23$  соответственно).

Основным возбудителем инфекции являлся *Staphylococcus aureus* (82,5%), значительно реже – *Streptococcus pyogenes* (5,3%), *Enterococcus faecalis* (1,8%), *Escherichia coli* и *Streptococcus agalactiae* (по 1,3%), а также другие микроорганизмы (менее 1% каждый). Выделенные штаммы *S. aureus* были нечувствительны к хлорамфениколу в 22%, тетрациклину – в 7,7%, макролидам – в 7,2%, ципрофлоксацину – в 3,3%, клиндамицину и гентамицину – в 2,2%, оксациллину, мупироцину и

Контактный адрес:  
Юлия Андреевна Белькова  
Эл. почта: belkova@antibiotic.ru

левофлоксацину – в 1,7%, фузидовой кислоте и моксифлоксацину – в 1,1% и ко-тримоксазолу – в 0,6% случаев при 100% чувствительности к ванкомицину и линезолиду.

**Выводы.** Комбинация бацитрацина с неомицином обладает высокой клинической эффективностью в лечении хирургических ИКМТ легкой и средней степени тяжести при достоверно более ранних по сравнению с хлорамфениколом

сроках наступления выздоровления, что позволяет рекомендовать эмпирическое использование данной комбинации для лечения указанных инфекций у взрослых пациентов в амбулаторной хирургической практике.

**Ключевые слова:** хирургические инфекции кожи и мягких тканей, ИКМТ, бацитрацин, неомицин, хлорамфеникол.

## Comparative Efficacy of Topical Combination of Bacitracin and Neomycin vs. Chloramphenicol in the Treatment of Uncomplicated Mild to Moderate Surgical Skin and Soft Tissue Infections In Adult Out-patients

Y.A. Belkova<sup>1</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup>, O.I. Krechikova<sup>1</sup>, M.Y. Sukhorukova<sup>1</sup>, A.V. Bezuglyy<sup>2</sup>, B.V. Berezhanskiy<sup>3</sup>, Y.A. Vavulov<sup>4</sup>, E.M. Zhorova<sup>5</sup>, N.A. Zubareva<sup>6</sup>, S.M. Rozanova<sup>7</sup>, V.V. Frolov<sup>8</sup>, A.V. Belkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital #36, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Out-patient Hospital #6, Smolensk, Russia

<sup>5</sup> Out-patient Hospital #7, Smolensk, Russia

<sup>6</sup> Perm State Medical Academy n.a. academician E.A. Vagner, Perm, Russia

<sup>7</sup> Clinical and diagnostic center, Ekaterinburg, Russia

<sup>8</sup> City Out-patient Hospital #1, Bryansk, Russia

**Objective.** To assess clinical efficacy and safety of topical combination of bacitracin and neomycin in comparison to topical chloramphenicol in the treatment of uncomplicated mild to moderate *surgical skin and soft tissue infections* (SSTI) in adult out-patients.

**Materials and Methods.** A total of 309 adult patients with mild to moderate SSSTI were randomized to receive either topical powder and/or ointment of bacitracin+neomycin ( $n=156$ ) or topical 0.75% chloramphenicol ointment ( $n=153$ ) BID. Deep swabs were performed in all patients before the start of antibacterial therapy. Identification of pathogens and susceptibility testing were performed according to EUCAST guidelines, 2012.

**Results.** The total cure rate was comparable in bacitracin + neomycin group and chloramphenicol group (97.4% for both regimens,  $p=0.98$ ), but cure period was significantly shorter for bacitracin + neomycin regimen (cure rate by day 8 – 82.7% vs. 68.6%,  $p=0.004$ ; by day 15 – 97.4% vs. 94.8%, respectively,  $p=0.23$ ).

The main causative agent of SSSTI was *Staphylococcus aureus* (82.5%), less frequently *Streptococcus pyogenes* (5.3%), *Enterococcus faecalis* (1.8%), *Escherichia coli* (1.3%), *Streptococcus agalactiae* (1.3%) and other (<1% each). 22% of *S. aureus* strains were resistant to chloramphenicol, 7.7% to tetracycline, 7.2% to macrolides, 3.3% to ciprofloxacin, 2.2% to clindamycin and gentamicin, 1.7% to oxacillin, mupirocin and chloramphenicol, 1.1% to fusidic acid and moxifloxacin, 0.6% to co-trimoxazole, while all isolated strains were susceptible to vancomycin and linezolid.

**Conclusion.** Topical bacitracin+neomycin has high clinical efficacy in the treatment of uncomplicated mild to moderate surgical SSTI with significantly more rapid recovery in comparison to topical chloramphenicol and therefore can be recommended for the treatment of this group of infections in adult out-patients.

**Key words:** surgical skin and soft tissue infection, SSTI, bacitracin, neomycin, chloramphenicol

## Введение

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) являются важной проблемой современной медицины. В экономически развитых странах на их долю приходится до  $\frac{1}{3}$  всех инфекционных заболеваний [1]. ИКМТ относятся к числу наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [2, 3], составляя до 38% случаев в отечественной амбулаторной хирургической практике [4]. Только при поверхностных нераспространенных поражениях лечение ИКМТ может быть ограничено применением антисептиков. Во всех прочих случаях требуется проведение антибактериальной терапии, что позволяет предупредить развитие осложнений, способствует более раннему исчезновению клинических симптомов заболевания и восстановлению качества жизни пациентов, а также предотвращает распространение патогенных микроорганизмов в популяции и инфицирование новых пациентов [5]. В последние годы во всем мире отмечается рост резистентности возбудителей амбулаторных ИКМТ к антибактериальным препаратам, что затрудняет выбор средств эмпирической терапии. Указанная проблема усугубляется отсутствием достоверных сведений о спектре чувствительности потенциальных возбудителей инфекции в различных регионах Российской Федерации.

Хлорамфеникол широко применяется в нашей стране для лечения ИКМТ, преимущественно в виде местных форм (Левомеколь<sup>®</sup>, Левосин<sup>®</sup>, линимент синтомицина, спиртовые растворы левомицетина и др.). В то же время, вследствие значительного сокращения использования препарата в большинстве стран мира, результаты современных исследований его эффективности являются крайне ограниченными, а рост устойчивости к указанному антибиотику основных возбудителей ИКМТ как за рубежом, так и в нашей стране ставит под сомнение его эффективность при данной патологии. Так, согласно литературным источникам, на рубеже XX–XXI веков резистентность к хлорамфениколу штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных у пациентов с ИКМТ, достигала 32–42,8% [6–8], штаммов *Streptococcus pyogenes* – 14–19% [8, 9]. Важным преимуществом препарата остается выпуск ряда его лекарственных форм на основе полиэтиленгликоля (мази Левомеколь<sup>®</sup>, Левосин<sup>®</sup>), что позволяет наносить их на свежие раневые дефекты, в отличие от мазей на жировой основе.

Одним из немногих топических антибактериальных средств, доступных для использования на различных стадиях раневого процесса, является препарат Банеоцин<sup>®</sup>, представляющий собой

комбинацию двух антибиотиков: бацитрацина и неомицина. Выпуск в разных лекарственных формах позволяет наносить препарат как на свежие раневые дефекты (порошок), так и в последующих фазах течения раневого процесса и на кожные покровы (мазь). Бацитрацин является полипептидным антибиотиком, активным преимущественно в отношении грамположительных кокков, в том числе стафилококков и стрептококков, а также ряда грамотрицательных микроорганизмов [10]. Неомицин, аминогликозид II поколения, действует как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии, но необходимо отметить отсутствие у антибиотика клинически значимой активности в отношении стрептококков и *Pseudomonas aeruginosa* [10], что существенно с точки зрения терапии ИКМТ.

Информация о приобретенной устойчивости основных возбудителей ИКМТ к бацитрацину и неомицину является крайне ограниченной, в первую очередь, в связи с отсутствием критериев интерпретации результатов определения чувствительности к ним. Доступные данные косвенно свидетельствуют о сохраняющейся активности препаратов в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes* [11, 12]. В условиях роста антибиотикорезистентности и отсутствия информации о ее реальных масштабах представляется рациональным использование комбинации этих двух антибиотиков для расширения спектра активности терапевтического режима и включения в него всех потенциальных возбудителей ИКМТ. Кроме того, показано, что в комбинации бацитрацин и неомицин проявляют, в зависимости от вида микроорганизма, синергидное или аддитивное действие [13]. В ходе клинических исследований была показана высокая эффективность использования комбинации бацитрацина с неомицином для лечения ИКМТ при благоприятном профиле безопасности [14–17].

**Целью** выполненного нами исследования являлось проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности местного использования комбинации бацитрацина с неомицином в различных лекарственных формах и 0,75% мази хлорамфеникола в терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых пациентов в амбулаторных условиях.

## Материал и методы

За период с апреля 2008 г. по ноябрь 2011 г. на базе лечебно-профилактических учреждений 6 городов Российской Федерации (Брянск, Екатеринбург, Москва, Пермь, Санкт-Петербург и Смоленск) предпринято многоцентровое сравни-

тельное открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

В проект последовательно включали взрослых пациентов (возраст  $\geq 17$  лет), обращавшихся на амбулаторный хирургический прием по поводу неосложненных ИКМТ (вторично инфицированные посттравматические и послеоперационные раны, ожоги, а также фурункулы, гидрадениты и абсцессы) легкой или средней степени тяжести, при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к проведению местной антибактериальной терапии. Все пациенты подлежали рандомизации в соотношении 1:1 для лечения комбинированным препаратом бацитрацина с неомидином (Банеоцин®) в виде порошка и/или мази на усмотрение врача или 0,75% мазью хлорамфеникола (Левомеколь®) 2 раза в сутки. Терапия продолжалась до наступления клинического выздоровления или вынесения заключения о ее неэффективности, что, наряду с развитием нежелательных лекарственных реакций и отказом пациента, являлось основанием к смене антибактериального препарата.

В ходе исследования проводилась оценка эффективности терапии и сроков ее наступления с использованием следующих категорий: 1) «клиническая эффективность» – полное исчезновение клинических симптомов инфекции (общих и местных); 2) «клиническая неэффективность» – отсутствие положительной динамики клинических симптомов в течение  $4 \pm 1$  суток на фоне лечения, необходимость назначения другого антибактериального препарата; 3) «невозможность оценки» – невозможно адекватно оценить клинический результат из-за неявки пациента на визит или использования им другого антибактериального препарата, не предусмотренного протоколом исследования.

Оценка эффективности терапии выполнялась на визитах к врачу с интервалом в  $4 \pm 1$  день вплоть до наступления выздоровления, но не более 17 суток. Основной переменной интереса являлся процент пациентов, у которых наблюдалось исчезновение общих и местных симптомов инфекции, что соответствовало оценке «клиническая эффективность», к 8-му и 15-му дню терапии, а также средние сроки наступления выздоровления в группах лечения. Для оценки безопасности лечения использовался в качестве показателя процент пациентов, у которых в течение всего периода участия в исследовании произошло развитие различных неблагоприятных медицинских событий (нежелательных явлений), связанных, по мнению лечащего врача, с применением исследуемого препарата.

У всех пациентов до начала антибактериальной терапии проводился забор клинического материала

(отделяемое с раневой или ожоговой поверхности) методом мазка с последующим бактериологическим исследованием в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования в соответствии со стандартными процедурами [18–20]. Патогенные микроорганизмы, а также условно-патогенные в высоком титре (3–4-я степень обсемененности) расценивались как этиологически значимые. Повторная идентификация методом время-пролетной масспектрометрии и определение спектра антибиотикорезистентности этиологически значимых микроорганизмов проводились на базе микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. Определение чувствительности выделенных штаммов *S. aureus* проводили методом разведений в агаре Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) в соответствии со стандартами EUCAST, 2012 г. [21]. Для контроля качества определения чувствительности использовали референтный штамм *S. aureus* ATCC 29213.

Статистическая обработка данных проводилась в программах MS Office Excel и MS Office Access для Windows 7 и в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде среднего значения и стандартного отклонения; признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (в %) и абсолютных чисел. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование было включено 309 пациентов, 153 из которых согласно схеме рандомизации получали терапию хлорамфениколом, 156 – бацитрацином в комбинации с неомидином (73 пациента – в форме порошка, 5 пациентов – в форме порошка с последующей заменой на мазь и 78 пациентов – мажевой формой препарата). Сравнительная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов групп сравнения

Показатель	Б+Н (n=156)	ХФ (n=153)	p
Возраст, лет	43,7±16,7	40,7±17,9	0,12
Пол, %			
мужской	45,5	45,1	0,94
женский	54,5	54,9	
Средние сроки обращения к врачу, дни	5,8±4,1	5,4±3,1	0,25
Степень тяжести инфекционного процесса, %			
легкая	65,4	73,2	0,17
средняя	34,6	26,8	
Количество очагов инфекции, подлежащих лечению, %			
1 очаг	94,2	95,4	0,83
>1 очага	5,8	4,6	
Диагноз, n (%)			
абсцесс	77 (49,4)	69 (45,1)	0,65
фурункул	36 (23,1)	35 (22,9)	0,97
гидраденит	19 (12,2)	22 (14,4)	0,62
вторично инфицированная посттравматическая рана	21 (13,5)	20 (13,1)	0,93
вторично инфицированная послеоперационная рана	1 (0,6)	5 (3,3)	0,22
вторично инфицированный ожог	2 (1,3)	2 (1,3)	0,63
Сопутствующие вмешательства, %			
обработка антисептиками	12,2	15	0,52
хирургическое вмешательство	44,2	41,2	0,73

**Примечание.** Б+Н – комбинация бацитрацина с неомицином, ХФ – хлорамфеникол.

При проведении анализа не выявлено статистически значимых различий на первом визите между пациентами обеих групп по возрасту, полу, давности заболевания, степени тяжести и распространенности инфекционного процесса, диагнозам, а также дополнительным вмешательствам (обработка антисептиками, хирургическое вмешательство) ( $p>0,1$ ), что позволило считать набранные группы сравнимыми.

Согласно полученным результатам, оба режима показали сопоставимую клиническую эффективность в терапии хирургических ИКМТ – по 97,4% ( $p=0,98$ ). Клиническая неэффективность лечения была зарегистрирована у 2 (1,3%) пациентов, получавших комбинацию бацитрацина с неомицином, и у 1 пациента (0,7%), получавшего хлорамфеникол; у 1 (0,7%) пациента в группе хлорамфеникола лечение исследуемым препаратом было прекращено в связи с развитием нежелательного явления. Оценить эффективность терапии не представлялось возможным у 2 (1,3%) пациентов в каждой группе.

Необходимо, однако, отметить, что терапия комбинацией бацитрацина с неомицином сопро-

вождалась достоверно более быстрым разрешением инфекционного процесса – 82,7% vs. 68,6% в группе сравнения ( $p=0,004$ ) к 8 дню лечения и 97,4% vs. 94,8% соответственно ( $p=0,23$ ) к 15 дню лечения (табл. 2). Средние сроки выздоровления также были короче у пациентов, получавших терапию комбинацией бацитрацина с неомицином, по сравнению с таковыми в группе хлорамфеникола (6,5±2,7 дня vs. 7,6±3,4 дня соответственно), хотя различия оказались статистически незначимыми ( $p=0,18$ ) для всех диагнозов, кроме «фурункула» (6,1±2,3 дня vs. 8,9±3,7 дня соответственно,  $p=0,001$ ). Сроки выздоровления пациентов групп сравнения в зависимости от диагноза представлены в табл. 3.

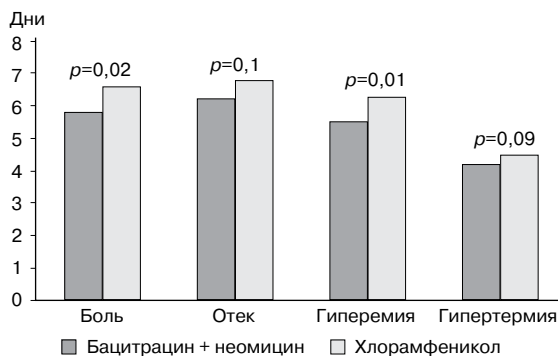
При анализе динамики клинической симптоматики было показано статистически достоверно более раннее разрешение болевого синдрома и локальной гиперемии у пациентов, получавших лечение комбинацией бацитрацина с неомицином по сравнению с таковыми в группе альтернативной терапии (5,8±2,6 дня vs. 6,6±3,2 дня для болевого синдрома,  $p=0,02$ ; 5,5±2,4 vs. 6,3±3 дня для локальной гиперемии,  $p=0,01$ , соответственно).

Таблица 2. Клиническая эффективность терапии у пациентов групп сравнения в зависимости от диагноза к 8-му и 15-му дню терапии

Диагноз	Б+Н		ХФ		p
	число больных	%	число больных	%	
к 8-му дню терапии					
Абсцесс	62	80,5	48	69,6	0,13
Фурункул	31	86,1	16	45,7	0,0003
Гидраденит	19	100	21	95,5	0,35
Вторично инфицированная посттравматическая рана	16	76,2	17	85	0,48
Вторично инфицированная послеоперационная рана	0	0	3	60	0,7
Вторично инфицированный ожог	1	50	0	0	0,82
Всего	129	82,7	105	68,6	0,004
к 15-му дню терапии					
Абсцесс	76	98,7	65	94,2	0,14
Фурункул	35	97,2	32	91,4	0,29
Гидраденит	19	100	22	100	–
Вторично инфицированная посттравматическая рана	20	95,2	19	95	0,97
Вторично инфицированная послеоперационная рана	1	100	5	100	–
Вторично инфицированный ожог	1	50	2	100	0,74
Всего	152	97,4	145	94,8	0,23

Таблица 3. Сроки выздоровления пациентов групп сравнения в зависимости от основного диагноза (M±m)

Диагноз	Средняя длительность терапии, дни		p
	Б+Н	ХФ	
Абсцесс	6,9±2,8	7,4±3,4	0,59
Фурункул	6,1±2,3	8,9±3,7	0,001
Гидраденит	5,2±1,9	5,5±1,8	0,61
Вторично инфицированная посттравматическая рана	6,8±3	7±3,2	0,85
Вторично инфицированная послеоперационная рана	11	10±3,7	–
Вторично инфицированный ожог	4,5±1,5	10±1	–
Среднее	6,5±2,7	7,6±3,4	0,18



Динамика разрешения основных локальных симптомов инфекции у пациентов групп сравнения

Выявленная тенденция к более раннему разрешению локального отека и гипертермии на фоне применения комбинации бацитрацина с неомицином оказалась статистически незначимой: 6,2±2,5 vs. 6,8±3,4 дня для локального отека (p=0,1) и 4,2±1,6 vs. 4,5±1,8 дня для локальной гипертермии (p=0,09) (рисунок). Распределение сроков разрешения основных клинических симптомов ИКМТ в подгруппах терапии в зависимости от клинического диагноза представлено в табл. 4.

В ходе исследования было зарегистрировано одно нежелательное явление на фоне терапии хлорамфениколом. У пациента развился локальный зуд средней степени тяжести в месте нанесения

Таблица 4. Длительность (в днях) присутствия локальных симптомов при всех видах инфекции у пациентов групп сравнения

Симптоматика при инфекционных процессах	Б+Н	ХФ	p
<b>Боль</b>			
абсцесс	6,2±2,8	6,8±3,4	0,26
фурункул	5,9±2,2	8,3±3,4	0,001
гидраденит	4,6±1,8	5,1±1,7	0,38
вторично инфицированная посттравматическая рана	5,2±2,6	5,4±2,3	0,75
вторично инфицированная послеоперационная рана	8	4,4±0,9	–
вторично инфицированный ожог	6	5	–
<b>Среднее</b>	<b>5,8±2,6</b>	<b>6,6±3,2</b>	<b>0,02</b>
<b>Отек</b>			
абсцесс	6,4±2,8	6,8±3,5	0,51
фурункул	6,1±2,1	8,1±3,8	0,09
гидраденит	5,2±1,9	5,3±1,6	0,92
вторично инфицированная посттравматическая рана	6,2±2,9	5,9±2,5	0,75
вторично инфицированная послеоперационная рана	11	7,4±4,3	–
вторично инфицированный ожог	6	9	–
<b>Всего</b>	<b>6,2±2,5</b>	<b>6,8±3,4</b>	<b>0,1</b>
<b>Гиперемия</b>			
абсцесс	5,8±2,5	6,3±3	0,35
фурункул	5,1±2	7,7±3,2	0,002
гидраденит	4,3±1,6	5±1,6	0,15
вторично инфицированная посттравматическая рана	5,8±2,8	4,9±2,3	0,33
вторично инфицированная послеоперационная рана	8	6,6±4,8	–
вторично инфицированный ожог	6	9	–
<b>Всего</b>	<b>5,5±2,4</b>	<b>6,3±3</b>	<b>0,01</b>
<b>Гипертермия</b>			
абсцесс	4,3±2	4,3±1,7	0,95
фурункул	4,1±1,1	4,9±2,3	0,05
гидраденит	3,7±0,9	4,1±1,4	0,29
вторично инфицированная посттравматическая рана	4,1±1,4	4,9±2	0,17
вторично инфицированная послеоперационная рана	4	4,4±0,9	–
вторично инфицированный ожог	6	5	–
<b>Всего</b>	<b>4,2±1,6</b>	<b>4,5±1,8</b>	<b>0,09</b>

препарата, который, по мнению лечащего врача, был связан с применением хлорамфеникола и привел к отмене исследуемой терапии. Нежелательных явлений в группе пациентов, получавших терапию комбинацией бацитрацина с неомицином, отмечено не было.

У всех пациентов до начала антибактериальной терапии был произведен забор клинического материала для бактериологического исследования. Микроорганизмы, расцененные как этиологически значимые, были выделены у 225 (72,8%)

пациентов. Всего выделено 228 штаммов микроорганизмов, преимущественно *S. aureus* (82,5%), значительно реже – *S. pyogenes* (5,3%) *Enterococcus faecalis* (1,8%), *Escherichia coli* (1,3%), *Streptococcus agalactiae* (1,3%) и другие (табл. 5). При этом только у 3 пациентов инфекция была вызвана двумя микроорганизмами.

Определение спектра чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялось для 181 штамма *S. aureus*, тестирование других микроорганизмов не проводилось в связи с малым количест-

Таблица 5. Возбудители инфекции у пациентов групп сравнения

Микроорганизм	Б+Н		ХФ		Всего	
	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	85	80,2	103	84,4	188	82,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	3,8	8	6,6	12	5,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,9	3	2,5	4	1,8
<i>Escherichia coli</i>	3	2,8	–	–	3	1,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,9	2	1,6	3	1,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,9	1	0,8	2	0,9
<i>Paenibacillus</i> spp.	2	1,9	–	–	2	0,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,9	1	0,8	2	0,9
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	1,9	–	–	2	0,9
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	0,9	1	0,8	2	0,9
<i>Dermabacter hominis</i>	1	0,9	–	–	1	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,9	–	–	1	0,4
<i>Morganella morganii</i>	1	0,9	–	–	1	0,4
<i>Propionibacterium</i> spp.	1	0,9	–	–	1	0,4
<i>Proteus vulgaris</i>	–	–	1	0,8	1	0,4
<i>Staphylococcus capitis</i> ss. <i>capitis</i>	1	0,9	–	–	1	0,4
<i>Streptococcus constellatus</i>	–	–	1	0,8	1	0,4
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	–	–	1	0,8	1	0,4
Всего	106	100	122	100	228	100

вом изолятов. Выделенные штаммы *S. aureus* были нечувствительны к хлорамфениколу в 22%, тетрациклину – в 7,7%, макролидам – в 7,2%, ципрофлоксацину – в 3,3%, клиндамицину и гентамицину – в 2,2%, оксациллину, мупиноцину и левофлоксацину – в 1,7%, фузидовой кислоте и моксифлоксацину – в 1,1% и к ко-тримоксазолу – в 0,6% случаев при 100% чувствительности к ванкомицину и линезолиду (табл. 6). В связи с отсутствием критериев интерпретации для бацитрацина и неомицина определить уровни резистентности к указанным препаратам не представляется возможным. Распределение выделенных штаммов *S. aureus* в зависимости от МПК бацитрацина и неомицина представлено в табл. 7.

Бактериологическое исследование клинического материала от пациента, у которого была отмечена неэффективность терапии хлорамфениколом, выявило ассоциацию *S. aureus* и *S. pyogenes*, чувствительных к препарату (МПК – 8 мг/л и 1 мг/л соответственно). В одном из случаев неэффективности комбинации бацитрацина с неомицином у пациента был выделен штамм *S. aureus*, для которого МПК бацитрацина и неомицина составили 128 и 0,5 мг/л соответственно. У второго пациента определить возбудителя инфекции не удалось.

### Обсуждение результатов

Инфекции кожи и мягких тканей очень широко распространены в популяции, причем основная их доля в амбулаторных условиях представлена процессами легкой и средней степени тяжести. Нетяжелые ИКМТ в большинстве случаев могут лечиться исключительно местными антибактериальными средствами, тогда как при тяжелых, распространенных и/или осложненных процессах необходимо проведение системной антибактериальной терапии [5]. Поскольку выделение этиологического агента и определение его чувствительности к антибиотикам не всегда является доступным и рентабельным, на практике лечение данной группы инфекций, как правило, проводится эмпирически с учетом предполагаемого возбудителя и его потенциальной антибиотикорезистентности. Необходимо отметить, что ИКМТ представляют собой обширный резервуар патогенных бактерий, в первую очередь грамположительных кокков. Способность данных микроорганизмов вызывать тяжелые инфекционные заболевания различной локализации, в том числе сепсис, пневмонию, инфекции костей и суставов и др., обуславливает дополнительную значимость адекватной терапии ИКМТ в амбулаторных условиях не только для пациента, но и для общества в целом.



Таблица 6. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов *S. aureus* (n=181) в соответствии с критериями EUCAST, 2012

Препарат	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Азитромицин	92,8	–	7,2	0,5	1	0,5–256
Бацитрацин	–	–	–	256	256	4–512
Ванкомицин	100	–	–	1	1	0,25–2
Гентамицин	97,7	–	2,2	0,5	0,5	0,25–128
Джозамицин	–	–	–	2	2	1–256
Кларитромицин	92,8	–	7,2	0,25	0,25	0,125–256
Клиндамицин	97,7	–	2,2	0,125	0,125	0,0625–256
Ко-тримоксазол	99,4	–	0,6	0,0625	0,0625	0,03125–64
Левифлоксацин	98,3	0,6	1,1	0,25	0,5	0,125–8
Линезолид	100	–	–	2	2	2–4
Линкомицин	–	–	–	1	2	1–512
Моксифлоксацин	98,8	–	1,1	0,0625	0,0625	0,03125–2
Мупиरोцин	98,3	1,7	–	0,125	0,25	0,125–16
Неомицин	–	–	–	0,5	1	0,5–32
Оксациллин	98,3	–	1,7	0,5	0,5	0,125–16
Пенициллин	–	–	–	1	4	0,0625–128
Тетрациклин	92,2	–	7,7	0,5	0,5	0,25–128
Фузидовая кислота	98,8	–	1,1	0,125	0,125	0,0625–2
Хлорамфеникол	77,9	–	22	8	64	4–128
Ципрофлоксацин	96,6	1,6	1,7	0,5	1	0,25–64
Эритромицин	92,8	–	7,2	0,125	0,25	0,125–512

Примечание. Ч – чувствителен, УР – умеренно резистентен, Р – резистентен.

Таблица 7. Распределение выделенных штаммов *S. aureus* (n=181) в зависимости от МПК бацитрацина и неомицина

Антибиотик	МПК, мг/л										
	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0	256,0	512,0
Бацитрацин	–	–	–	2 (1,1)	2 (1,1)	6 (3,3)	1 (0,6)	14 (7,7)	45 (24,9)	110 (60,8)	1 (0,6)
Неомицин	96 (53)	81 (44,8)	1 (0,6)	–	–	–	3 (1,7)	–	–	–	–

Выбор оптимального средства для эмпирической антибактериальной терапии ИКМТ нередко вызывает затруднения у практических врачей в связи с отсутствием локальных данных о чувствительности их возбудителей и недоступностью отдельных препаратов. Широкое и бесконтрольное применение антибиотиков в лечении амбулаторных инфекций вносит вклад в селекцию резистентности их возбудителей, а также резидентной микрофлоры. В связи с этим использование препаратов, не имеющих форм для системного применения, к числу которых принадлежат бацитрацин и неомицин, является предпочтительным.

В ходе предпринятого нами исследования проводилась оценка эффективности и безопасности применения комбинации бацитрацина с неомицином в терапии больных с неосложненными амбулаторными ИКМТ. В качестве сравнения был выбран хлорамфеникол – препарат, широко использующийся в нашей стране в местных формах и входящий, наряду с указанной комбинацией, в Российские национальные рекомендации по лечению хирургических ИКМТ [22]. Согласно полученным нами результатам, выбор антибактериального препарата оказывал значимое влияние на сроки выздоровления пациентов с амбулаторными хирургическими

ИКМТ легкой и средней степени тяжести и в меньшей степени определял исход терапии. Так, в ходе исследования не было отмечено значимых различий в общей эффективности препаратов сравнения (97,4% для обоих режимов,  $p=0,98$ ), однако использование комбинации бацитрацина с неомицином сопровождалось достоверным ускорением сроков разрешения инфекционного процесса: у 82,7% vs. 68,6% пациентов к 8-му дню лечения ( $p=0,004$ ) и у 97,4% vs. 94,8% пациентов к 15-му дню лечения ( $p=0,23$ ), соответственно, что является несомненным преимуществом препарата. Отсутствие нежелательных явлений в группе пациентов, получавших терапию комбинацией бацитрацина с неомицином, свидетельствует об относительной безопасности ее местного использования.

Выполненное нами бактериологическое исследование показало, что основными возбудителями амбулаторных хирургических ИКМТ являются грамположительные кокки (93,9% выделенных микроорганизмов), преимущественно *S. aureus* (82,5%). Свыше 20% выделенных штаммов *S. aureus* продемонстрировали устойчивость к хлорамфениколу, что не позволяет расценивать данный препарат как адекватное средство эмпирической терапии ИКМТ в амбулаторной практике. Причиной относительно высокой резистентности возбудителей ИКМТ к хлорамфениколу, вероятно, является широкое и не всегда оправданное использование местных форм препарата в течение предшествующих лет.

Из-за отсутствия критериев интерпретации чувствительности определить долю штаммов *S. aureus*, устойчивых к бацитрацину и неомицину, не представляется возможным. В то же время, опираясь на результаты ранее выполненных исследований, можно интерпретировать полученные уровни МПК препаратов. Так, уровень МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> бацитрацина (256 мг/л) позволяет предположить невысокую активность данного антибиотика в отношении протестированных штаммов *S. aureus* [23], тогда как уровни для неомицина (МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л и МПК<sub>90</sub>=1 мг/л) могут свидетельствовать о потенциальной активности препарата. В частности, по данным EUCAST, эпидемиологическим пограничным значением (epidemiological cut-off) для неомицина в отношении *S. aureus* является МПК  $\leq 1$  мг/л [24]. Данный показатель отражает природный видоспецифический уровень чувствительности микроорганизма к антибиотику в отсутствие приобретенных механизмов устойчивости. Исходя из распределения МПК неомицина, можно сделать вывод об отсутствии у 97,8% протестированных штаммов *S. aureus* приобретенных механизмов устойчивости к препарату.

Высокая клиническая эффективность, продемонстрированная в настоящем исследовании, сохраняющаяся *in vitro* активность неомицина в отношении основного возбудителя хирургических ИКМТ – *S. aureus* и хороший профиль безопасности при местном применении позволяют рекомендовать комбинацию бацитрацина с неомицином для эмпирической терапии ИКМТ легкой и средней степени тяжести.

Анализируя спектр чувствительности выделенных штаммов *S. aureus* к другим антибактериальным препаратам, необходимо отметить появление в последние годы в амбулаторных условиях инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами возбудителя (1,7%), что ранее было нетипично, а также умеренный (1,5–3%) рост устойчивости микроорганизма к фузидовой кислоте, мупиноцину, фторхинолонам и аминогликозидам по сравнению с 2003–2004 гг. [8]. Тем не менее, текущие уровни устойчивости амбулаторных штаммов *S. aureus* к перечисленным препаратам остаются относительно невысокими, что позволяет рассматривать их, наряду с антистафилококковыми бета-лактамами, в качестве альтернативных для системной и местной терапии амбулаторных ИКМТ.

Необходимо отметить, что, помимо активности антибактериального препарата, на исход терапии хирургических ИКМТ оказывают влияние дополнительные факторы. Так, в ходе данного исследования ни в одном из случаев отсутствия эффективности терапии не была показана связь с устойчивостью возбудителя инфекции к использованному препарату. Известно, что оперативное пособие является неотъемлемым компонентом лечения хирургических ИКМТ [22], вносящим значимый вклад, а в отдельных случаях определяющим исход заболевания [25, 26]. Немаловажными являются также характеристики применяемой лекарственной формы, в том числе возможность ее нанесения в области раневого дефекта, абсорбирующие свойства, влияние на процесс эпителизации, отсутствие местного раздражающего и токсического эффекта и др.

В ходе нашей работы комбинация бацитрацина с неомицином применялась в двух лекарственных формах (порошок и мазь). Выбор лекарственной формы осуществлялся лечащим врачом, исходя из потребностей пациента. В качестве препарата сравнения применялась мазь хлорамфеникола на основе полиэтиленгликоля, что позволяло использовать ее на разных стадиях раневого процесса, а также в области кожных покровов. Вариабельность оказания пациентам хирургического пособия, а

также различия в лекарственных формах исследуемых препаратов являются ограничениями данного исследования.

### Выводы

1. Местная терапия бацитрацина в комбинации с неомицином обладала клинической эффективностью, сопоставимой с 0,75% мазью хлорамфеникола в терапии взрослых пациентов с амбулаторными хирургическими ИКМТ легкой и средней степени тяжести (97,4% для обоих препаратов,  $p=0,98$ ) при достоверно более ранних сроках достижения клинического эффекта (доля излеченных пациентов к 8-му дню – 82,7% vs. 68,6%,  $p=0,004$ , к 15-му дню терапии – 97,4% vs. 94,8%,  $p=0,23$  соответственно).

2. Основными возбудителями нетяжелых хирургических ИКМТ у взрослых амбулаторных пациентов являются грамположительные кокки (93,9%

выделенных микроорганизмов), в первую очередь *S. aureus* (82,5%).

3. В силу хорошей клинической эффективности и безопасности комбинация бацитрацина с неомицином может быть рекомендована для эмпирической антибиотикотерапии хирургических ИКМТ легкой и средней степени тяжести у взрослых пациентов в амбулаторных условиях.

4. Помимо комбинации бацитрацина с неомицином, для эмпирической антибиотикотерапии указанных инфекций можно рекомендовать пенициллины с антистафилококковой активностью, цефалоспорины, фторхинолоны, фузидовую кислоту и мупироцин.

5. Местное использование хлорамфеникола по указанному показанию представляется нерациональным в связи с относительно высоким уровнем приобретенной устойчивости основного возбудителя ИКМТ (22% штаммов) к препарату.

### Литература

- Новоселов В.С., Плиева Л.Р. Пиодермии. РМЖ 2004; 12(5):327-35.
- Jones M.E., Karlowsky J.A., Draghi D.C., et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial treatment. Int J Antimicrob Agent 2003; 22:406-19.
- Korting H.C., Neubert U., Abeck D. Current antimicrobial susceptibility of cutaneous bacteria to first line antibiotics. Int J Antimicrob Agents 1998; 10(2):165-8.
- Девятов В.А., Приб А.Н., Козлов А.В. и др. Пути улучшения амбулаторной помощи больным с хирургической инфекцией. Хирургия 1993; 4:79.
- Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41:1373-406.
- Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M., Kugler K., Beach M.L. and The SENTRY study group. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antimicrobial surveillance program (USA and Canada, 1997). Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34:65-72.
- Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А., группа исследователей проекта СтЭнт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4(2):157-63.
- Stratichounski L.S., Belkova J.A., Cigankova E.P., Sukhrukova M.V., Ivanchik N.V. Etiology and antimicrobial resistance of pathogens of skin and soft tissue infections in outpatients: results of first prospective study in Russia. J Chemother 2005; 17(Suppl. 3):73-4.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4(2):154-67.
- Winkelman W., Gratton D. Topical antibacterials. Clin Dermatol 1989; 7(3):156-62.
- Afset J.E., Maeland J.A. Susceptibility of skin and soft-tissue isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* to topical antibiotics: indications of clonal spread of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*. Scand J Infect Dis 2003; 35(2):84-9.
- Jones R.N., Li Q., Kohut B., Biedenbach D.J., Bell J., Turnidge J.D. Contemporary antimicrobial activity of triple antibiotic ointment: a multiphased study of recent clinical isolates in the United States and Australia. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54(1):63-71.
- Ferrara A., Grassi G., Piccioni P.D. et al. *In vitro* antibacterial activity of neomycin, bacitracin and a combination of both. G Ital Chemioter 1989; 36:1/3:45-52.
- Хорук С.М., Кречиков В.А. Результаты применения комбинированного препарата бацитрацин+неомицин в послеоперационном периоде при проведении косметических операций по восстановлению дефектов мягких тканей челюстно-лицевой области. Хирургия 2008; 12:47-50.
- Паршина В.Л. Профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний кожи, подкожной клетчатки и пупочной ранки в практике неонатальной реанимации. Consilium Medicum (педиатрия) 2007; 1:4-8.
- Богданец Л.И., Березина С.С., Гельфанд Е.Б. Место и эффективность антимикробных средств в лечении трофических язв у больных с венозной недостаточ-

- ностью нижних конечностей. Инфекции в хирургии 2007; 5(2):39-42.
17. Livingston D.H., Cryer H.G., Miller F.B., et al. A randomized prospective study of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86(6):1059-64.
  18. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039-05 от 23.12.2005.
  19. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУ 4.2.1890-04 от 04.03.2004.
  20. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Garcia L.S., editor. 3<sup>rd</sup> Ed. ASM Press, Washington, D.C., 2010.
  21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, 2012. URL:[www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints).
  22. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2009.
  23. Suzuki M., Yamada K., Nagao M., et al. Antimicrobial ointments and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10):1917-20.
  24. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Neomycin/*Staphylococcus aureus* EUCAST MIC Distribution – Reference Database 2013-02-25. URL: [mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=9628](http://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=9628)
  25. Rajendran P.M., Young D., Maurer T., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):4044-8.
  26. Llera J.L., Levy R.C. Treatment of cutaneous abscess: a double-blind clinical study. *Ann Emerg Med* 1985; 14(1):15-9.