

Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии

А.Ю. Сергеев^{1,2}, Г.Н. Бурцева², М.А. Сергеева¹

¹ Сеченовский университет, Москва

² Научно-исследовательский центр «Клиника дерматологии», Москва

Evolving concepts and emerging solutions to the problem of staphylococcal infection in dermatology

A.Y. Sergeev^{1,2}, G.N. Burtseva², M.A. Sergeeva¹

¹ Sechenov University, Moscow, Russia

² Central Research Dermatology Clinic, Moscow, Russia

Аннотация

Стафилококки входят в постоянный состав кожной микробиоты и могут вызывать различные инфекции кожи, играя роль и в развитии воспаления при хронических дерматозах. Новые сведения о взаимодействии стафилококков с разными микроорганизмами, кератиноцитами и иммунокомпетентными клетками расширяют наши представления о патогенезе пиодермий, атопического дерматита, акне и другой распространенной патологии кожи. Проблема нарастающей устойчивости стафилококков и, в частности, *S. aureus*, к наиболее активно используемым антибиотикам вызывает опасения за эффективность химиотерапии инфекций кожи и мягких тканей, в том числе инфекционных осложнений атопического дерматита. Многие ранее использовавшиеся в дерматологии препараты могут выйти из клинического обращения в силу широко распространившейся антибиотикорезистентности к ним в современной популяции. Одними из современных средств, рекомендованных в лечении пиодермии в нашей стране и за рубежом, являются препараты фузидовой кислоты. Проведенное нами в 2009-2019 гг. исследование показало, что в течение 10 лет частота выявления устойчивых к фузидовой кислоте стафилококков у 930 больных хроническими дерматозами выросла не более, чем на 4%, а свыше 90% изученных штаммов оказались чувствительными к препарату. С учетом полученных данных 2% крем и мазь фузидовой кислоты сегодня можно считать средствами первой линии в лечении пиодермии.

Ключевые слова

Стафилококки, *Staphylococcus aureus*, пиодермия, импетиго, атопический дерматит, акне, микробиом, антибиотики, наружная терапия, антибиотикорезистентность, фузидовая кислота, мупироцин, хлоргексидин, гентамицин, хлорамфеникол

Summary

Staphylococci, being the resident members of human skin microbiome, are potent infectious agents and play a role as inflammatory triggers in chronic skin disease. New research on interactions between various staphylococci and other skin microorganisms, keratinocytes and cells of immune system have recently widened our views on pathophysiology of impetigo, atopic dermatitis, acne and other common skin pathology. Growing antimicrobial resistance of staphylococci and especially *S. aureus* towards most widely used antibiotics and antiseptics increases our awareness of potentially ineffective antimicrobial chemotherapy of skin and soft tissue infections, including secondary infection in atopic dermatitis. Certain antimicrobials, actively prescribed in dermatology for decades, may leave clinical use due to common resistance of cutaneous microbes in modern population. Among modern antibiotics, recommended for treatment of impetigo in Russia and by international advisory bodies, are the topical compositions with fusidic acid. We have conducted a study, monitoring the antimicrobial resistance to common topical antimicrobials for cutaneous staphylococci from 930 patients mostly with chronic cutaneous conditions, from outpatient dermatology clinic during 2009-2019. In ten year period, over 90% of cutaneous isolates of staphylococci appeared sensitive to fusidic acid, with increase of antimicrobial resistance not exceeding 4% for the study period. The data presented reassure us in the placement of 2% cream and ointment with fusidic acid as first-line treatment for impetigo.

Keywords

Staphylococci, *S. aureus*, skin and soft tissue infections, impetigo, atopic dermatitis, acne, microbiome, antimicrobial therapy, topical treatment, antibiotic resistance, fusidic acid, mupirocin, chlorhexidine, gentamycin, chloramphenicol

Стафилококковым инфекциям кожи в последнее время посвящено немало публикаций, подготовленных коллективами разных специалистов – как дерматологов, так и клинических микробиологов, эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, педиатров. Это объясняется как постоянным носительством разных *Staphylococcus spp.* на коже человека, так и множасьими случаями устойчивой и полирезистентной к противомикробным средствам инфекции, обусловленной золотистым стафилококком – в том числе, внутрибольничной [1, 2]. Широкое внедрение антибиотиков в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве угрожает перевести нашу цивилизацию в пост-антибиотическую эру, связанную с непредсказуемыми последствиями банальных инфекций [3]. Глобальное и быстрое распространение устойчивых инфекций требует не только разработки новых и более эффективных методов борьбы с ними и внедрения их уже сегодня. Необходимо внедрение новых методик их исследования, а возможно – и переосмысление существующих концепций, нашего понимания проблемы бактериальной колонизации и значения *S. aureus* для микробиома и иммунитета современного человека в целом [4, 5]. В настоящей работе мы попытаемся оценить современные зарубежные работы по проблеме стафилококковой инфекции и колонизации кожи. Сопоставляя их с собственными данными по России, выясним, остается ли у современного врача-дерматолога резерв для применения современных антибактериальных средств при пиодермиях и вторичной стафилодермии в эпоху антибиотикорезистентности.

Общие взгляды на проблему стафилококковых инфекций кожи

Общемедицинский взгляд на стафилодермии как внутрибольничные и раневые инфекции зачастую формируется хирургами в контексте проблемы «инфекций кожи и мягких тканей» (SSTI). К этой разнородной группе относят разные нозологии, которые классифицируют в зависимости от анатомической локализации, возбудителей, распространенности, прогноза инвазии, тяжести и клиническим особенностям, например в классификации американского Общества инфекционных болезней (IDSA) [6]. К первому классу IDSA относят инфекции собственно кожи без гематогенной диссеминации возбудителя, включая импетиго, эктиму и ограниченные раневые инфекции [7]. Лечение инфекций данной группы предполагает назначение топических или системных антибиотиков. При этом топи-

ческие антибиотики здесь рассматриваются как вполне самостоятельная тактика при наличии показаний, а не как дополнение к необходимой системной терапии, что предусмотрено для следующего класса (A2 согласно классификации IDSA, включая рожистое воспаление, целлюлит, абсцессы, фурункулы, раневую инфекцию, укусы животных и др.). Грам-положительные бактерии вызывают более половины случаев инфекций кожи и мягких тканей по данным европейских реестров, при этом *S. aureus* обуславливает более 38% SSTI. Поэтому стандартный подход к SSTI, предложенный в 2018 году на междисциплинарной консенсусной конференции экспертов от всемирного и европейского хирургических обществ WSES и SIS-e предполагает назначение при этих инфекциях антибиотиков, активных в отношении прежде всего, грам-положительных кокков с силой рекомендаций 1C [8].

Уже до 57,2% случаев выделения золотистого стафилококка в разных странах Европы приходится на долю метициллин-резистентных штаммов (MRSA) [6]. Рекомендации WSES/SIS-E выделяют контингенты, в которых ожидается повышенный риск CA-MRSA (внебольничная передача) при SSTI: это дети до 2 лет, атлеты и борцы, инъекционные наркоманы, гомосексуалисты, военные, ветеринары, животноводы и владельцы домашних животных, больные пневмонией и другими SSTI, пациенты имеющие инфекцию, обусловленную CA-MRSA, в анамнезе, а также получавшие лечение хинолонами, макролидами или другими антибиотиками в течение текущего года [8]. В другой обзорной работе показано, что риск острых SSSTI, вызванных MRSA, выше при сахарном диабете, ожирении, хронической почечной недостаточности/гемодиализе, инъекционной наркомании, а также предшествовавших госпитализациях и MRSA-инфекциях и назначении антибиотиков в анамнезе [9].

Дерматологический взгляд на проблему стафилококковой инфекции может различаться, если речь идет об инфекциях в педиатрии или у взрослых пациентов. В детской дерматологии импетиго считается одной из наиболее распространенных инфекций, особенно у детей в возрасте 2-5 лет. Средняя глобальная распространенность импетиго сегодня оценивается на уровне примерно 12%, при этом она выше в жарких странах и регионах с невысоким уровнем жизни [10]. В большинстве случаев речь идет о неосложненных, или небуллезных формах импетиго, возбудителем которых является *S. aureus* (по крайней мере, у 70% детей) и реже – *Streptococcus pyogenes*

[11]. В случаях буллезного импетиго золотистый стафилококк остается единственным возбудителем. К факторам риска импетиго относят атопический дерматит, травмы кожи, укусы насекомых, неудовлетворительные санитарные условия и влажный климат. Отдельно выделяют вторичное импетиго при повреждениях эпидермального барьера [12]. В развитых странах зарегистрированными препаратами выбора при импетиго у детей являются фузидовая кислота (2% крем 2-3 раза в день на 7-12 дней), мупироцин (2% крем или мазь 3 раза в день на 7-20 дней) и ретапамулин (1% мазь дважды в день в течение 5 дней, но не более чем на 2% поверхности кожи).

У взрослых в спектр поверхностных стафилококковых инфекций включают, прежде всего, импетиго и фолликулит, обусловленные, преимущественно, тем же золотистым стафилококком. При этом импетиго признается контагиозной инфекцией, рекомендуется осмотр ближайших контактов больного [13]. В терапии импетиго препаратами выбора являются наружные средства: фузидовая кислота и мупироцин, которые назначают на 7-10 дней. Системная терапия требуется в случае диссеминированной инфекции, при этом рекомендованы флуклоксацилин, эритромицин или цефалоспорины на 10 дней, а при отсутствии улучшения подозревают стрептококковую инфекцию, назначая пенициллины или ампициллин.

В случаях фолликулита лидирующая этиология *S. aureus* предполагается, но не исключаются и другие варианты фолликулитов (грам-отрицательный, или грибковый). Для фолликулитов характерно abortивное течение, однако при персистенции очагов целесообразно назначить препараты фузидовой кислоты. Другие варианты включают эритромицин, клиндамицин, мупироцин, а из системных антибиотиков флуклоксацилин, ампициллин с клавулановой кислотой, а также эритромицин [14].

Стафилококки как часть микробиома кожи человека

Разные стафилококки присутствуют на коже человека в разные периоды его жизни, и в целом представители семейства *Staphylococcaceae* входят в состав постоянного микробиома кожи, и в тройку лидирующих бактерий в каждой из «физиологических зон» кожи человека: влажной, сухой и сальной [15]. Заселение кожи стафилококками-комменсалами начинается уже в первые месяцы жизни, но замещение преобладающей стрептококковой микробиоты на стафилококки,

в частности, на коже лица, наступает к пубертату, и связано с растущей активностью сальных желез [16, 17]. Меняющиеся представления о стафилококках как непреходящих участниках процессов воспаления и повреждения кожи, иммунной активации и толерантности при хронических дерматозах неразрывно связаны с современным пониманием микробиома кожи человека: саморегулируемого и стабильного, но подверженного изменениям внешней среды сообщества, постоянно взаимодействующего с клетками макроорганизма. Эти представления обновляются с внедрением генетических технологий изучения микробиома, таких как секвенирование на основе ампликонов с бактериальной 16S rРНК или метагеномное [18]. Разночтения, связанные с более разнообразной картиной бактериального пейзажа кожи, который не просматривался ранее при культивировании лишь избранных таксонов, или при сопоставлении микробиомов посевов с поверхности кожи и биоптатов [19], уже преодолеваются. Сегодня стало очевидным, что при плотности в 1 млн бактерий, населяющих каждый квадратный сантиметр нашей кожи, разным микробам приходится вступать во взаимодействие и борьбу, образуя многокомпонентные сообщества, составляющие экосистему кожи, которую мы можем охарактеризовать как «биодермоценоз». Микробиом кожи, постоянно взаимодействуя с иммунной системой человека в течение всей жизни, оказывает влияние на развитие макроорганизма, включая формирование его нервной системы [20, 21]. Это влияние оказывается постепенно, поскольку обогащение микробного сообщества кожи новыми видами идет, начиная с раннего детского возраста, и, будучи сформированным, оно представляет собой достаточно стабильную систему. Она быстро вытесняет любые посторонние, не характерные для кожи, микроорганизмы, что показано экспериментами с привнесением массы посторонних микробов (например, почвенных) [22]. Ободрение микробного пейзажа, биоразнообразия микробиома кожи происходит с возрастом, и этому содействует образ жизни современного человека: в частности, использование синтетической косметики и антисептиков [23, 24].

Стафилококки-комменсалы, такие как *S. epidermidis* и *S. hominis*, по-прежнему считаются компонентами микробиоты, показывающими в целом положительный пример взаимодействия бактерий кожи с иммунной системой человека. Помимо образования бактериоцинов, таких как эпидермицидины и лантибиотики, или лугдунни-

на у *S. lugdunensis* [25], губительно действующих на *S. aureus*, эти виды (*S. epidermidis* и *S. caprae*) могут подавлять «чувство кворума» и агрессию золотистого стафилококка, в том числе за счет неродственных аутоиндуцирующих пептидов [26, 27, 28]. Важными считаются выработка толерантности иммунитета к стафилококкам постоянными и разнообразными компонентами микробиома (*S. epidermidis* и другие комменсалы) начиная с первых лет жизни, а также «тренировка» особых иммунокомпетентных клеток в зрелом возрасте, способствующая, в том числе, образованию противомикробных пептидов [29]. Однако в отношении *S. epidermidis* в последние годы высказываются мнения, противоречащие его «положительной оценке» как безвредного или даже «полезного» комменсала кожи. Обладая набором сходных с *S. aureus* факторов агрессии и триггеров воспаления, *S. epidermidis* может проявлять защитные свойства не всегда, а лишь находясь в особом «контексте»: сбалансированной среде микробиома кожи при неповрежденном эпидермальном барьере и вне воспаления [30, 31]. Эти условия могут не соблюдаться при хронических воспалительных дерматозах, таких, как атопический дерматит. В ряде случаев стафилококки кожи человека могут выступать как «проинфекционные агенты», потенцирующие вирулентность *S. aureus* [32, 33]. С учетом этих данных, предлагавшиеся ранее перспективы использования коагулазо-негативных видов в профилактических целях для деколонизации кожи золотистым стафилококком ныне представляются неясными [34, 35].

Стафилококковая колонизация и вторичная инфекция при атопическом дерматите

Участие кожных стафилококков в патогенезе атопического дерматита или их роль в развитии хотя бы части картины воспаления кожи в очагах заболевания ныне представляются неоспоримыми, однако оцениваются по-разному [36]. В публикациях последних лет можно разглядеть несколько различных гипотез, в той или иной мере согласующихся друг с другом: например, о дисбиозе кожи атопиков с обеднением разнообразия комменсалов и преобладанием *S. aureus*; об особых – более вирулентных или иммуногенных штаммах золотистого стафилококка, присущих именно атопикам и очагам поражения кожи; или об особых фенотипах и эндотипах самого заболевания, характеризующих особенные реакции иммунитета на стафилококковую колонизацию [37, 38].

Носительство золотистого стафилококка на коже больных атопическим дерматитом ранее выявлялось с частотой от 30% до 100% [39]. Используя культивирование стафилококков, мы показали ранее, что сам факт носительства *S. aureus* у взрослых пациентов на фоне различных хронических дерматозов является заурядным и может не иметь различий с контрольной группой [1]. Поэтому сегодня так важно использование генетических методов изучения микробиома, а также поиск клинико-микробиологических соответствий [40]. С учетом этих факторов становится очевидным, что золотистый стафилококк почти вдвое чаще выделяется из очагов сыпи, чем с непораженной кожи атопиков [41], а частота выявления и плотность обсеменения прямо связаны с тяжестью заболевания [42]. Более того, оказывается, что штаммы золотистых стафилококков, колонизирующие слизистые оболочки большинства населения (здоровых) и штаммы с кожи атопиков, относятся к разным генотипам. У здоровых лиц, в частности, на слизистой носа, преобладает клональный комплекс СС30, в то время как в очагах атопического дерматита его меньше, но достоверно чаще встречается СС1, что связано также с частотой мутации гена филаггрина и тяжестью заболевания [43]. Допускается, что расстройства кожного барьера при атопическом дерматите, в том числе повреждение, связанные с зудом, делают кожу атопика более подверженной колонизации золотистым стафилококком, для адгезинов которого открываются дополнительные лиганды: например, фибронектин, лорикрин, цитокератин10 и другие [39]. Кроме того, на фоне повышенной экспрессии цитокинов Th2 профиля, присущей атопическому дерматиту [44], потенцируется действие некоторых факторов вирулентности *S. aureus*. В частности, активнее идет повреждение и гибель кератиноцитов под влиянием альфатоксина за счет подавления сфингомиелиназы и формирования ламеллярных телец [45]. Однако золотистый стафилококк имеет врожденные факторы агрессии и вирулентности, которые сами по себе способны приводить и к некрозу, и к апоптозу кератиноцитов, включая гемолизины, токсины и другие механизмы [46]. Повреждение и гибель кератиноцитов под действием фенолрастворимых модулинов *S. aureus* запускают провоспалительный аларминовый ответ с индукцией кератиноцитами IL-1α и IL-36α и активацией особых популяций иммунных клеток кожи: γδ Т-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток (ILC-3) с образованием IL-17 [47].

Разные факторы вирулентности золотистого стафилококка, роль которых изучалась при атопическом дерматите, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди факторов вирулентности золотистого стафилококка, изученных в патогенезе атопического дерматита, разные, но иногда одни и те же рассматриваются и как провоспалительные, и как противодействующие развитию эффективных (микробицидных) воспалительных реакций, то есть обеспечивающие иммунную эвазию. Их совместное действие может отчасти объяснять феномен длительного выживания *S. aureus* на коже больных атопическим дерматитом на фоне индуцированного тем же микробом хронического воспаления. Со стороны макроорганизма этому содействуют как генетически обусловленная дисфункция эпидермального барьера, так и Th2-опосредованное воспаление, нарушающее как эффективные противомикробные реакции, так и собственно барьерные функции кератиноцитов [48].

В этом плане представляет интерес концепция особого эндотипа атопического дерматита (так называемый «микробный диатез»), характеризующегося воспалительными реакциями кожи на преимущественно бактериальные триггеры. У таких пациентов отмечается более высокая экспрессия маркеров Th2-воспаления (включая эозинофилию и общий уровень IgE), частые IgE реакции на специфические аллергены, и барьерная дисфункция независимо от наличия мутаций филагтрина [49]. Однако ныне популярные за рубежом дискуссии о разных эндотипах атопического дерматита, сопровождаемые сравнениями разных групп биомаркеров, концептуально ушли не далее учения Ю.В. Сергеева о четырех подтипах атопического дерматита, сформулированного в 1989 г., или предложенной Н.В. Кунгуровым в 1998 г. концепции «инфекционного» варианта атопического дерматита [50, 51].

Нам представляется ясным, что оказавшаяся необычайно высокой превалентность атопического дерматита после 18–25 лет [52], наряду с закономерно высокой частотой выделения золотистого стафилококка с кожи взрослых больных, заставляют включать в стандарты их лечения противомикробные средства. С учетом данных о возможности воспалительных реакций в ответ на типовые триггеры других (коагулазо-негативных) стафилококков, тактика противомикробной терапии или деконтаминации кожи при инфекционно-зависимом атопическом дерматите может оказаться приложимой к части случаев атопического дерматита и без обязательного вы-

деления *S. aureus* или типирования его особенно вирулентных штаммов. Единственной проблемой этой тактики может оказаться встреча с противомикробной резистентностью.

Современные характеристики резистентности стафилококков кожи к противомикробным средствам и стратегии деконтаминации

Публикации, посвященные профилям чувствительности стафилококков кожи к современным антисептиками и антибиотикам, можно также разделить на большие группы – посвященные общему профилю резистентности к антибиотикам (прежде всего, системным), поиску метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, или вопросу, интересующему, прежде всего, дерматологов: чувствительности и резистентности к топическим противомикробным средствам. Последний вопрос освещается зачастую с разных позиций: например, при сравнении антибиотиков, которые можно использовать в лечении акне, инфекций кожи, или при атопическом дерматите. В частности, при сравнении действия антибиотиков и антисептиков, традиционно используемых в лечении акне, на стафилококки в аэробных условиях, показано, что MRSA-штаммы демонстрируют устойчивость также к эритромицину и клиндамицину, а иногда и тетрациклину, чего не отмечается у метициллин-чувствительных штаммов [53]. В свою очередь, и мы ранее показали, что сам факт обращения к врачу и/или использования любых антибиотиков в анамнезе, скорее всего, будет ассоциирован с антибиотикорезистентностью, в частности – к тетрациклину и доксициклину [40]. Генетический анализ вариантов *S. aureus* подтвердил, что изменчивость с распространением устойчивых штаммов в конце XX-начале XXI вв. объясняется действием антропогенных факторов, прежде всего, неконтролируемым использованием антибиотиков [54]. Более того, показаны типовые механизмы формирования полирезистентных кожных штаммов с устойчивостью и к тем новейшим антибиотикам, которые никогда ранее не назначались конкретному пациенту. Это характеризует практику использования именно топических антибиотиков, и поэтому может существенно ограничивать терапевтический выбор дерматолога [55].

Проецируя данные крупных международных исследований резистентности на страны Восточной Европы и Россию, можно увидеть, что при госпитализации больных с бактериальной инфекцией кожи и мягких тканей (SSTI) штам-

Таблица 1. Факторы вирулентности S. aureus, участвующие в патогенезе атопического дерматита

Факторы вирулентности	Лиганд/мишень у человека	Предполагаемое действие
Адгезины		
Факторы слипания А и В	Лорикрин	Адгезия к кератиноцитам. Возможны разные лиганды
Фибронектин-связывающие белки	Фибронектин	Адгезия к молекулам в верхних слоях эпидермиса
Поверхностный железо-регулируемый белок А (IsdA)	Инволюкрин, лорикрин, цито-кератин К10	Адгезия к белкам оболочки кератиноцитов
Протеин внеклеточной адгезии (ЕАР)	Неизвестны	Репрессия пролиферации и миграции клеток, ранозаживления, изменение морфологии кератиноцитов
Липотейхоевая кислота	Толл-подобные рецепторы 2 Р63-путь	Индукция IL-5, IL-10, подавление ранозаживления, дифференцировки кератиноцитов. «Паралич функции» Т клеток
Провоспалительные факторы		
Протеин А	Рецептор ФНО-1 (TNFR1)	
Диацил-липопротеины	Толл-подобные рецепторы 1/2	Индукция провоспалительного сигнала кератиноцитов
Триацил-липопротеины	Толл-подобные рецепторы 2/6	
Пептидогликан	NOD рецепторы 1/2	
Фенол-растворимые модулины (PSM)	Формил-пептидный рецептор 2 (FPR2)	Лизис с индукцией IL-18/IL-1 β , дополнительное образование липопротеинов, индукция IL-1 α и IL-36 α
Дельта-токсин (PSM)	Мембрана кератиноцитов и тучных клеток	Лизис, дегрануляция тучных клеток
Токсины/гемолизины		
Эксфолиативный токсин (эксфо-лиатины А и В)	Десмоглеин	Нарушение целостности эпидермального барьера
Альфа-гемолизин (токсин)	ADAM10/Е-кадгерин Сфингомиелин	Нарушение целостности эпидермального барьера Повреждение мембраны кератиноцитов
Ауреолизин, стафопаин	Антимикробные пептиды (LL-37)	Проводник вирусной инфекции Инактивация противомикробных пептидов
Лейкоцидин Пантон-Валентина	Мембрана кератиноцитов	Повреждение кератиноцитов и лейкоцитов
Суперантигены		
Токсин TSST (токсического шока 1)	Молекулы МНСII, Т-рецептор, CD28, неизвестный рецептор 1	Индукция V β + Т-клеток, IL-31, IgE, дегрануляция тучных клеток. Аллергены
Энтеротоксины серотипов А-Г	Fc ϵ RI+ тучных клеток	
Литические ферменты		
Сериновые протеазы, V8 и подобные	Белки эпидермиса	Аллергены, повреждение кератиноцитов с индукцией TSLP, запуск механизмов зуда
Экзопротеазы	Дефензины, РНКазы7	Лизис противомикробных белков
Протеины иммунной эвазии		
Стафилококковый суперантиген-подобный протеин (SSL3)	Толл-подобные рецепторы 2	Предотвращает связь липопротеинов с TLR2
Протеин TIR-домена (TirS)	MyD88	Подавление TLR-пути воспаления

мы MRSA выделяются примерно у 6% больных на фоне 32,3% чувствительных к метициллину *S. aureus*, и около 5% изолятов составляют коагулазо-негативные стафилококки, что примерно соответствует данным по Западной Европе, но отличается от профиля азиатских пациентов, где суммарная доля золотистого стафилококка превышает 50%. Выделенные стафилококки оказались в целом чувствительными как к бета-лактамам антибиотикам, так и к макролидам и тетрациклинам. Однако среди MRSA и бета-гемолитических стрептококков именно в Восточной Европе чувствительность к макролидам и тетрациклинам оказалась наименьшей, по сравнению с группами по другим регионам [56]. В то же время в России Л.Т. Баязитовой и соавт. в 2016 г. было показано, что фузидовая кислота оказывала высокую стафилококковую активность как у метициллин-чувствительных штаммов, так и у MRSA [57]. В рамках многоцентрового исследования Сухорукова М.В. и соавт. в 2011-2012 г., а Романов А.В. и соавт. в 2013-2014 г. установили, что среди внутрибольничных MRSA изолятов более 99% оказались чувствительными к фузидовой кислоте на фоне существенно сниженной чувствительности к клиндамицину, гентамицину и тетрациклину [58, 59].

В настоящее время ведется дискуссия о снижении доли метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка, в частности, CA-MRSA, в педиатрии. При атопическом дерматите они вообще могут ожидать с меньшей вероятностью, чем при инфекциях кожи [60]. В Европе встречаемость MRSA оказывается ниже, чем в США [61]. На этом фоне растет число штаммов *S. aureus*, устойчивых к клиндамицину и ко-тримоксазолу, причину чего видят в их расширенном использовании при выявленной резистентности к бета-лактамам антибиотикам и эмпирической терапии MRSA-инфекций [62]. В настоящее время прогнозируемая устойчивость к клиндамицину в странах Запада составляет более 40%, что сопоставимо и с нашими данными (43,98%) [40]. В США в 2007-15 гг. полирезистентными оказались около трети кожных изолятов *S. aureus*, при этом среди штаммов MRSA устойчивость к эритромицину, клиндамицину и мупироцину оказалась выше [63].

Анализируя чувствительность кожных штаммов золотистого стафилококка, выделенных при атопическом дерматите у детей, североамериканские исследователи установили, что в целом

84% штаммов чувствительно к клиндамицину, 59% эритромицину и 90% к доксициклину, причем у детей с хирургическими инфекциями устойчивость к эритромицину и клиндамицину встречалась чаще, а к доксициклину – реже, это же отмечалось и в подгруппе детей-атопиков, у которых был выделен MRSA. В то же время, авторы работы предостерегли от эмпирического использования системных противомикробных средств: доксициклина и ко-тримоксазола, указывая на то, что эти средства могут не действовать на бета-гемолитические стрептококки как важную составляющую этиологии импетиго [64]. Частота стафилодермии как инфекционного осложнения атопического дерматита у детей в США связана с продолжительностью госпитализации. Штаммы MRSA у госпитализированных выделяются уже с частотой 22-39%. При этом клиндамицин лидирует в числе антибиотиков, назначавшихся детям с обострениями атопического дерматита с частотой эмпирического назначения в 74% [65].

Для деконтаминации кожи антибиотикорезистентными штаммами (в том числе, CA-MRSA) на фоне рецидивирующих инфекций предлагается использовать топические антибиотики и антисептики интраназально (например, 5-10 дневными курсами в течение нескольких месяцев), а также средства личной гигиены и ванны с антисептиками. Разработаны программы обучения пациентов для предотвращения внутрисемейной передачи резистентных штаммов [66]. При этом эффективность профилактического использования топических антисептиков не является основанием для их использования в терапии инфекций кожи, в том числе при импетиго [67].

Среди антисептиков рассматриваются, как правило, повидон-йод и хлоргексидин, а также этанол и гипохлорит натрия. Эти средства используют как с терапевтической, так и с профилактической целью (обработка операционного поля, деконтаминация антибиотикорезистентными штаммами). К наиболее распространенному среди антисептиков хлоргексидину возможно развитие устойчивости [68]. Показано, что однократное применение данного антисептика приводит к общему сокращению количества микробиоты, но уже через 6-12 часов оно восстанавливается [69]. С устойчивостью к антисептикам связывают плазмидные гены *qac*, частота выявления носительства которых у штаммов золотистого стафилококка выше в 8 раз при атопическом дерматите [61].

Проблемы использования новых топических антибиотиков на фоне антибиотикорезистентности

По данным Кохрановского мета-анализа, только топические препараты фузидовой кислоты, наряду с мупироцином и ретапамулином (последний не зарегистрирован в России) наиболее эффективны для лечения импетиго и стафилококковой инфекции у детей. Другие рассмотренные антибиотики, в частности, бацитрацин, эритромицин, неомицин и рифамицин не были рекомендованы авторами этой работы, посчитавшими зарубежный опыт их использования ограниченным и устаревшим [67]. Новые препараты, в частности, ретапамулин, были разработаны с учетом растущей устойчивости к уже используемым и назначаемым стандартно антибиотикам. В частности, частота устойчивости к мупироцину, составлявшая менее 1% несколько лет назад, ныне оценивается как 7,5%, особенно среди штаммов MRSA [70]. Широкое, а тем более избыточное использование любого современного антибиотика чревато быстрым развитием приобретенной устойчивости и распространением резистентных штаммов. Сегодня изучены генетические механизмы резистентности и к мупироцину (гены *MupA-B*, *ileS*), и к фузидовой кислоте (гены *FusA-C* и др.), и к ретапамулину (гены *vgaA*) [71].

Сложившаяся практика выписки и тем более, безрецептурного отпуска топических противомикробных средств может выходить далеко за рамки существующих рекомендаций и доказательного опыта. В частности, в 2015 г. только в Великобритании врачами общей практики было сделано 4,7 млн назначений наружных антибиотиков на сумму около 30 млн фунтов стерлингов [71]. На примере Новой Зеландии показано, что частота противомикробной резистентности стафилококков связана с широкой доступностью в аптечной сети топического мупироцина до тех пор, пока его использование не было строго регламентировано в 2000 г. [55]. В соседней Австралии при этом в 1990-е гг. широкое эмпирическое использование мупироцина привело к росту резистентности до 18%, что также заставило медицинские власти ограничить использование этого антибиотика [72]. В Западной Европе резистентность штаммов не только MRSA, но и коагулазо-негативных стафилококков к мупироцину на фоне втрое участвовавшей практики его использования возросла с 8% до 22% за 5 лет. При этом почти все устойчивые штаммы несли гены резистентности *mupA* [73].

В отношении фузидовой кислоты данные о частоте и приросте устойчивости к ней стафилококков представляются противоречивыми. С одной стороны, есть данные об ассоциации роста внебольничной устойчивости с более широким применением в отдельных регионах Западной Европы [74]. В Новой Зеландии существенно расширившаяся практика использования наружной препаратов фузидовой кислоты также привела к приросту показателей резистентности на 12% за 10 лет [75]. С другой стороны, в тех же регионах Западной Европы продемонстрировано, что сокращение практики применения фузидовой кислоты может быть не связано с падением частоты резистентных штаммов [76]. В США до последнего времени топические формы фузидовой кислоты не применялись, в связи с чем прироста резистентности там не отмечается, а общая частота ее не превышает 0,3% [77]. Это следует учитывать при анализе публикаций, обобщающих опыт применения противомикробной терапии в дерматологии.

Кроме того, в ряде публикаций было показано, что носительство генов резистентности *fusB* чаще выявляется у коагулазо-негативных стафилококков, то есть у кожных комменсалов, а не у золотистого стафилококка [78]. Эти гены могут располагаться как в хромосомах, так и на плазмидах. Допускается передача резистентности между разными штаммами и даже видами стафилококков. Интерес представляют механизмы множественной устойчивости, например при обнаружении генов *fusC* вместе с кассетными хромосомными элементами (SCC), в том числе с рядом расположенным геном *tecA*, определяющим устойчивость к метициллину. Таким образом, часть случаев устойчивости к фузидовой кислоте связана со штаммами MRSA, довольно редко выделяемыми в амбулаторной практике [79]. Подобные механизмы связывают с теми случаями резистентности кожных стафилококков к фузидовой кислоте, которые развиваются у пациентов, ранее никогда не использовавших препараты фузидовой кислоты, но получавших только топический мупироцин [55]. Несмотря на изученные феномены резистентности к фузидовой кислоте, случаев клинической неэффективности ее препаратов не описано [71].

Перспективы наружной терапии препаратами фузидовой кислоты

Фузидовая кислота представляет стероид-подобный антибиотик (фузидан), впервые выделенный из плесневого гриба *Fusarium coccineum*.

Позднее оказалось, что синтезировать молекулу могут также отдельные виды таких разных плесеней, как *Acremonium*, *Cephalosporium*, *Paecilomyces*, *Mucor* и даже дерматофит *Epidermophyton floccosum* [80], что может свидетельствовать о роли фузиданов как бактериоцинов, сформировавшихся в ходе эволюции и конкурентной борьбы микроорганизмов. С этой точки зрения могут иначе представляться новые данные, полученные о свойстве фузидовой кислоты подавлять образование биопленок, потенцируя действие других противомикробных соединений [81], а также об угнетении механизмов вирулентности стафилококков уже субингибиторными (т.е. еще недостаточными для проявления собственно антибактериальной активности) концентрациями фузидовой кислоты. В числе подавляемых факторов вирулентности оказались *agr*-механизмы регуляции «чувства кворума», и такие важные для патогенеза дерматозов молекулы, как гемолизины и альфа-токсин [82].

Фармакокинетика натриевой соли фузидата, используемой в медицине, предполагает возможность перорального и парентерального назначения, однако в дерматологии используются, прежде всего, различные топические препараты, например 2% крем и мазь «фуцидин», а также комбинированный препарат фуцикорт («ЛЕО Фарма», Дания).

Фузидовая кислота высоко активна в отношении стафилококков, включая *S. aureus* и все коагулазо-негативные виды, выделяемые с кожи. Для большинства из них показатели чувствительности находятся между 0,01 и 0,5 мкг/мл, однако для *Streptococcus pyogenes* они оказываются выше. Препарат действует также на коринебактерии и некоторые другие грам-положительные бактерии, но не действует на многие грам-отрицательные микроорганизмы. Мишенью для действия фузидовой кислоты является фактор удлинения G (EF-G), то есть один из механизмов белкового синтеза (стадия трансляции), участвующий в транслокации комплекса мРНК-тРНК. Он кодируется геном *fusA*. Связь фузидовой кислоты с EF-G предотвращает продление полипептидной цепи на рибосоме, то есть синтез необходимых бактериям белков. Достаточно редкий механизм противомикробного действия фузидовой кислоты исключает механизмы перекрестной резистентности с другими антибиотиками [71]. Устойчивость к фузидовой кислоте по стандартам EUCAST определяется при МПК более 1 мг/л. Случаи устойчивости к фузидовой кислоте впервые зарегистрированы в 1984 г., однако актуаль-

ная частота резистентности к ее препаратам в разных странах остается дискуссионной.

Важность этих сведений, а также изучения механизмов резистентности возрастает с учетом того, что препараты фузидовой кислоты рассматриваются и как средство преодоления MRSA-резистентности [80]. Кроме того, препараты фузидовой кислоты традиционно признаются одними из самых безопасных антибиотиков для наружного применения [83]. Фузидовая кислота включена в российские клинические рекомендации по лечению пиодермии с рекомендательной силой А (2% крем или мазь, назначаемые на область высыпаний наружно 3-4 раза в сутки в течение 7-14 дней) [84].

Представления о взаимосвязи практики использования топических антибиотиков и резистентности к ним делают ожидаемую частоту устойчивости к фузидовой кислоте в нашей стране достаточно низкой. Такие препараты, как фузидовая кислота и мупироцин, у нас не используются настолько широко в терапии стафилодермий и профилактике инфекций кожи ни в целом, ни как единственные рекомендованные препараты, по сравнению с некоторыми странами Запада. Так, проанализировав базу данных реализации по аптечной сети России в 2011-2017 гг., мы установили, что частота отпуска препаратов фузидовой кислоты среди всех наружных противомикробных средств составляет всего 0,34% на фоне широкого использования препаратов типа сульфаниламидов (39%), хлорамфеникола (14%), тетрациклина (4%) или комбинации бацитрацина и неомицина (5,9%). Чтобы изучить этот вопрос, приближаясь к практике врача-дерматолога, мы решили провести исследование в собственной клинике, в условиях многолетнего амбулаторного приема больных хроническими, в том числе инфекционно-зависимыми дерматозами.

Исследование чувствительности к фузидовой кислоте у современных российских пациентов

Опираясь на данные ранее проведенного нами исследования чувствительности кожных стафилококков к современным топическим антибиотикам [1] и сведения о возможности прироста устойчивых штаммов, мы провели оценку выявленных за последние 5 лет чувствительных и резистентных штаммов в сравнении с показателями 2009-2013 гг.

Микробиологический профиль оценивался в группе из 930 пациентов с дерматозами лица, обратившихся в клинику в 2009-2019 гг, эту группу

разделили на две: обратившиеся в 2009-2013 гг., когда выполнялось расширенное изучение чувствительности (n=868) и обратившиеся в следующие 5 с небольшим лет (2014-2019 гг.), когда выполнялось исследование с меньшим числом тестируемых антибиотиков, но всегда включавшее фузидовую кислоту (n=62). Средний возраст пациентов составил 31 год, женщины составляли 71 и 79% выборки. Группу контроля составили 56 лиц без признаков воспалительных заболеваний кожи, в том числе 27 медицинских работников. Подгруппы не имели достоверных различий по возрасту и полу. Среди клинических диагнозов лидировали акне (50%), другие хронические дерматозы лица, включая розацеа, себорейный и атопический дерматит (33,9%) и фолликулит (14,5%) в последней подгруппе.

Посевы проводили методом отпечатков с пораженных участков кожи лица на агаровую среду, помещенную в пластиковые чашки («бак-печатки»), заполненные 1,5 мл желточно-солевого агара, культивируя собранный материал в термостате в течение 2 сут. Проводили идентификацию выделенных представителей рода *Staphylococcus* из числа клинически значимых и рассчитывали количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 дм² кожи согласно методике НИВС имени И.И. Мечникова [85]. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов

проводили дискодиффузионным способом с помощью индикаторных дисков с антибиотиками производства НИЦФ, Санкт-Петербург [МУК 4.2.1890-04, 2004]. Сравнение видовой структуры и показателей чувствительности оценивали методами кросстабуляции (Хи-квадрат) и непараметрической статистики, для оценки устойчивости сразу к нескольким антибиотикам проводили дискриминантный анализ.

Среди выделенных штаммов стафилококков лидировал *S. aureus* (общая частота выделения 62,7%), однако от пациентов за последние пять лет выделялся чаще *S. haemolyticus* и практически не выделялся *S. intermedius*. Частота выделения *S. epidermidis* за последние 5 лет оказалась немного ниже, но никогда ни в один из периодов наблюдения не выходила хотя бы на второе место (составляя лишь 8-12%, в том числе в контрольной группе). Золотистый стафилококк выделялся чаще от больных с акне и реже – при других дерматозах лица. Общая доля устойчивых к исследованным макролидным антибиотикам штаммов составила 87% (азитромицин) и 91% (кларитромицин), к гентамицину 27,2%, к офлоксацину 8,8% к хлорамфениколу 65,48%, к фузидовой кислоте 9,17%. Показатели выявленной за весь период чувствительности к основным антибиотикам, используемым в рецептуре наружных лекарственных средств в России, представлены на рис. 1.

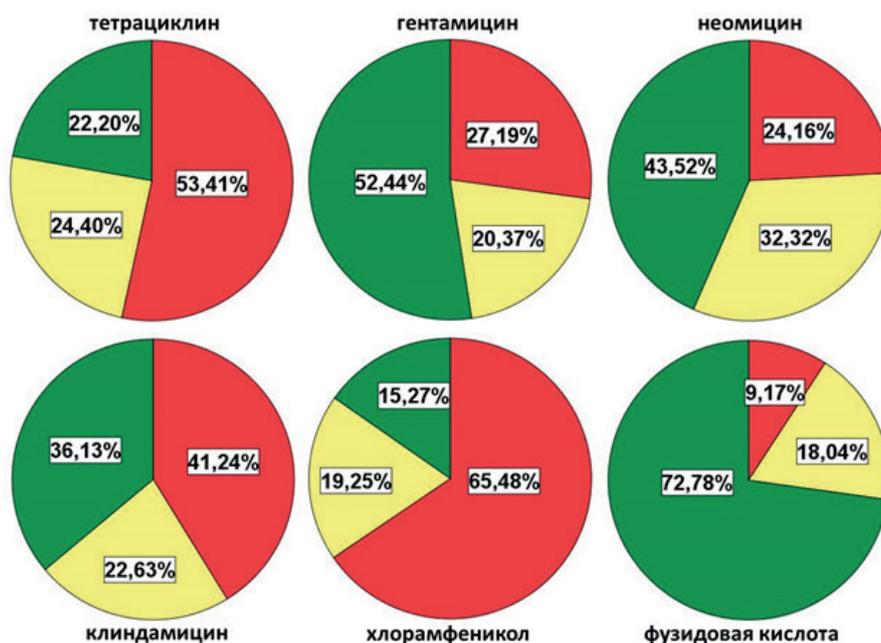


Рис. 1. Показатели чувствительности стафилококков кожи к 6 антибиотикам, используемым в наружных лекарственных средствах, выявленные за 2009-2019 гг. Цветами на диаграмме отмечены доли: зеленым – высоко чувствительных штаммов; желтым – умеренно чувствительных; красным – нечувствительных (устойчивых)

Сопоставляя показатели чувствительности выделенных с кожи больных хроническими дерматозами группы за последние 5 лет, мы не установили достоверных различий по профилю устойчивости к таким антимикробным средствам, как хлорамфеникол/левомицетин, офлоксацин и гентамицин. Достоверные различия были получены только для двух из изученных препаратов: кларитромицина (показатели устойчивости снизились по сравнению с предыдущим пятилетием на 26%) и фузидовой кислоты, частота устойчивости к которой выросла незначительно, однако количество умеренно чувствительных штаммов возросло по сравнению с высоко чувствительными. Частота выделения резистентных к фузидовой кислоте штаммов за последние годы не превышала 13%, по сравнению с 8,4% выявленными в период до 2014 г. Достоверных различий показателей чувствительности/устойчивости относительно клинических диагнозов нами выявлено не было. Меньше чувствительных к фузидовой кислоте штаммов оказалось среди *S. saprophyticus* и *S. haemolyticus*, и больше – среди *S. epidermidis*, однако эти различия оказались статистически недостоверными. Не отмечалось также зависимости чувствительности от возраста и пола больных. Устойчивость к фузидовой кислоте в контрольной группе была выявлена только у 1 человека.

Ранее мы показали, что устойчивость к фузидовой кислоте с достоверно большей вероятностью выявлялась в группе штаммов, резистентных одновременно к хлорамфениколу и неомицину [1]. Используя дискриминатный анализ, в настоящем исследовании мы установили, что устойчивость к фузидовой кислоте достоверно связана с резистентностью к хлорамфениколу (левомицетин) и гентамицину, но только для всей выборки за 10 лет (при $p < 0,001$). Как и раньше, мы склонны объяснять это предшествующим опытом лечения разными топическими антибиотиками, в том числе комбинированными препаратами. По нашим расчетам, препараты хлорамфеникола (левомицетин) и «левомеколь» вместе составляют до половины всех упаковок противомикробных средств, отпущенных аптечной сетью России в 2011-2017 гг.

Рациональная тактика противомикробной терапии стафилококковых инфекций кожи

Доказательный опыт наружного использования антибиотиков дерматологами вне инфекций кожи, где клинические рекомендации имеются

также у врачей смежных специальностей, считается ограниченным, и немногочисленные обзорные статьи зарубежных авторов содержат, как правило, общие советы и указания. Например, Williamson и соавт. в 2017 г. в крупной обзорной работе отнесли к достоинствам наружных антибиотиков то, они обеспечивают доставку к цели высоких противомикробных концентраций, имеют более высокую комплаентность, позволяют обходиться без системных антибиотиков или применять такие микробицидные молекулы, которые нельзя вводить системно, и наряду с этим – возможность визуального контроля очага инфекции и простоту использования для медперсонала и родственников больного [71].

Стратегия и программы «настороженности в отношении антибиотиков (antibiotic stewardship)», принятые разными профессиональными обществами и даже системами здравоохранения, за последние годы стали «общим местом» многих публикаций, касаясь в основном назначения системных противомикробных препаратов [86]. К «общим местам» в использовании топических антибиотиков пока можно отнести и призывы как можно строже ограничить их использование на основе имеющихся сведений о механизмах резистентности. Нельзя отрицать важность общемедицинского осознания этой проблемы и ознакомления с ней среднего медперсонала, фармацевтов и пациентов во избежание бесконтрольного использования наружных антибиотиков и антисептиков [87]. Недавние опросы пациентов в США показали, что более 90% пациентов знает о существовании проблемы резистентности, но почти две трети убеждены, что краткосрочное назначение антибиотиков не может привести к устойчивости микробов [88].

Рассматривая проблему антибиотикорезистентности в дерматологии, Del Rosso в 2017 г. выдвинул пять постулатов: 1) о том, что топические антибиотики приводят к резистентности не только в очаге нанесения, но и в других локализациях; 2) о том, что монотерапия антибиотиками не должна проводиться при акне; 3) о том, что в лечении розацеа противомикробное действие антибиотиков не является условием терапевтической эффективности; 4) о том, что при атопическом дерматите антибиотики надо использовать только для лечения вторичной инфекции, а не с целью длительного противомикробного эффекта как системными, так и топическими средствами; 5) наконец, о том, что рутинное назначение топических антибиотиков при амбулаторных

вмешательствах с нарушениями целостности кожи необязательно [89].

Многие из этих утверждений до настоящего времени являются предметом дискуссии. Так, раздаются призывы ограничить назначение антибиотиков при атопическом дерматите лишь тяжелыми случаями, при которых наличие инфекции очевидно выражено [61]. Часть зарубежных авторов утверждает, что при легких случаях атопического дерматита, осложненного пиодермией, антибиотики оказываются не полезнее эмолиентов или кортикостероидов [90]. Такие рекомендации мотивируются, в первую очередь, опасениями распространения резистентных штаммов бактерий в общей популяции (что известно на примере MRSA). С учетом данных о переносе феномена резистентности через мобильные элементы генома становятся возможными проявления резистентности и у других штаммов и видов бактерий, в том числе возбудителей респираторных и других «внекожных» инфекций, а также развития полирезистентных клонов [91].

Однако высказанные опасения могут оказаться справедливыми не только для атопического дерматита с высокой превалентностью в развитых странах (до 20% у детей и до 9% у взрослых). Акне, поражая до 85% молодых людей в развитых странах, может служить еще одним большим «дерматологическим источником» резистентности бактерий, в том числе заурядных представителей микробиоты кожи – стафилококков: известных инфекционных агентов и участников патогенеза атопического дерматита. В этом плане текущие показатели антибиотикорезистентности при акне представляются некоторым исследователям в виде «вершины айсберга» [92]. По другим

данным, пациенты с акне прекрасно осведомлены о рисках неконтролируемого использования антибиотиков [93].

На материале настоящего исследования мы убедились в том, что устойчивость к традиционным используемым в дерматологии антибиотикам и антисептикам встречается как при разных хронических дерматозах, так и вообще среди населения, отражая, в основном, предшествовавший опыт любой противомикробной терапии. Однако для новых противомикробных средств, входящих в российские клинические рекомендации при пиодермии, ожидания вероятной устойчивости представляются нам преждевременными.

Чувствительность к фузидовой кислоте среди резидентной микробиоты кожи, включая стафилококков – возбудителей пиодермии и причинных факторов инфекционно-зависимых дерматозов – сохраняется на уровне, превышающем 90%. Устойчивость к препарату за последние 10 лет выросла не более чем на 4%, без достоверных различий между двумя смежными пятилетиями. Новейшие антибиотики для наружного применения, такие, как 2% крем и мазь фузидовой кислоты, сохраняют высокую эффективность и низкий риск резистентности, несмотря на их активное внедрение в дерматологическую практику и расширение опыта их использования отечественными врачами. С учетом данных, полученных за рубежом о растущей резистентности к мупироцину и связанным с этим феноменом полирезистентности, именно препараты на основе фузидовой кислоты представляются нами средствами выбора или первой линии при наружном лечении пиодермии, в том числе для борьбы с инфекционными осложнениями атопического дерматита.

Литература

1. Сергеев А. Ю., Бурцева Г. Н., Сергеев В. Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2014; 4: 42-55.
2. Morosini MI, Cantón R. Changes in bacterial hospital epidemiology. Rev Esp Quimioter. 2018 Sep;31 Suppl 1(Suppl 1):23-26.
3. Gollnick H.P.M., Buer J., Beisert S., Sunderkätter C. Antibiotic stewardship: The need to reduce antibiotics in acne treatment. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016; 14: 1319-1326. DOI:10.1111/ddg.13048_e
4. Humphreys H., Coleman D.C. The contribution of whole-genome sequencing to our understanding of the epidemiology and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Hospital Infection. 2019; 102 (2): 189-199 DOI: 10.1016/j.jhin.2019.01.025
5. Ruan Z., Yu Y., Feng Y. The global dissemination of bacterial infections necessitates the study of reverse genomic epidemiology. Briefings in bioinformatics. 2019; 1-10. DOI: 10.1093/bib/bbz010
6. Esposito S. et al. New insights into classification, epidemiology and microbiology of SSTIs, including diabetic foot infections. Infez Med. 2018; 26 (1): 3-14.
7. Lipsky A.B., Silverman M.H., Warren S.J. A proposed new classification of skin and soft tissue infections modeled on the subset of diabetic foot infection. Open Forum Infect. Dis. 2017; 4 (1): 1-8. DOI: 10.1093/ofid/ofw255
8. Sartelli M. et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World Journal of Emergency Surgery. 2018; 13 (1): 58. DOI: 10.1186/s13017-018-0219-9
9. Claey's K. C. et al. Novel application of published risk factors for methicillin-resistant *S. aureus* in acute bacterial skin and skin

- structure infections. International journal of antimicrobial agents. 2018; 51 (1): 43-46. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.015
10. Bowen AC, Mah_e A, Hay RJ, et al. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. PLoS One. 2015; 10: 0136789. DOI: 10.1371/journal.pone.0136789
11. Bangert S, Levy M, Hebert AA. Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29: 243e248. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01700.x
12. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3
13. de Castro M. C. R., Ramos-e-Silva M. Cutaneous infections in the mature patient. *Clinics in dermatology.* 2018; 36 (2): 188-196. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.10.010
14. Laube S, Farrell AM. Bacterial skin infections in the elderly: Diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 2002;19:331-342. DOI: 10.2165/00002512-200219050-00002
15. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology.* 2018; 16 (3): 143. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
16. Shi B. et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016; 138 (4): 1233-1236. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.053
17. Sander M. A. et al. The cutaneous microbiome: implications for dermatology practice. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2019; 23 (4): 436-441. DOI: 10.1177/1203475419839939
18. Grogan M. D. et al. Research Techniques Made Simple: Profiling the Skin Microbiota. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019; 139 (4): 747-752. e1. DOI: 10.1016/j.jid.2019.01.024
19. Prast-Nielsen S. et al. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies // *British Journal of Dermatology.* 2019; 181: 572-579. DOI: 10.1111/bjd.17691
20. Dominguez-Bello M. G. et al. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019; 68 (6): 1108-1114. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503
21. Pronovost G. N., Hsiao E. Y. Perinatal interactions between the microbiome, immunity, and neurodevelopment. *Immunity.* 2019; 50 (1): 18-36. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.016
22. Vandegrift R. et al. Moving microbes: the dynamics of transient microbial residence on human skin. *bioRxiv.* 2019; 586008. DOI: 10.1101/586008
23. Wallen-Russell C. The Role of Every-Day Cosmetics in Altering the Skin Microbiome: A Study Using Biodiversity. *Cosmetics.* 2019; 6 (1): 2. DOI: 10.3390/cosmetics6010002
24. Kates A. E. et al. The impact of chlorhexidine gluconate on the skin microbiota of children and adults: A pilot study. *American journal of infection control.* 2019; 47(8): 1014–1016. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.01.024
25. Nakatsuji T. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science translational medicine.* – 2017; 9 (378): eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680
26. Canovas J. et al. Cross-talk between *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococcal* species via the agr quorum sensing system. *Frontiers in microbiology.* 2016; 7: 1733. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01733
27. Peng P. et al. Effect of co-inhabiting coagulase negative staphylococci on *S. aureus* agr quorum sensing, host factor binding, and biofilm formation. *Frontiers in microbiology.* 2019; 10: 2212. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02212
28. Parlet C. P., Brown M. M., Horswill A. R. Commensal staphylococci influence *staphylococcus aureus* skin colonization and disease. *Trends in microbiology.* 2019; 27 (6): 497-507. DOI: 10.1016/j.tim.2019.01.008
29. Hata T. R. et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β -defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 2010. 163 (3): 659-661. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
30. Park Y. J., Kim C. W., Lee H. K. Interactions between Host Immunity and Skin-Colonizing *Staphylococci*: No Two Siblings Are Alike. *International journal of molecular sciences.* – 2019; 20 (3): 718. DOI: 10.3390/ijms20030718
31. Argemi X. et al. Coagulase-negative *Staphylococci* pathogenomics. *International journal of molecular sciences.* 2019; 20 (5): 1215. DOI: 10.3390/ijms20051215
32. Stacy A., Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science.* 2019; 363 (6424): 227-228. DOI: 10.1126/science.aat4326
33. Boldock E. et al. Human skin commensals augment *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Nature microbiology.* 2018; 3 (8): 881-890. DOI: 10.1038/s41564-018-0198-3
34. Kim J. et al. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy, asthma & immunology research.* 2019; 11 (5): 593-603. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.5.593
35. Yang J. J. et al. Commensal *Staphylococcus aureus* Provokes Immunity to Protect against Skin Infection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences.* 2018; 19 (5): 1290. DOI: 10.3390/ijms19051290
36. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. Микробиоценоз кожи у детей с atopическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98 (4): 597-602.
37. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии atopического дерматита. *Педиатрическая фармакология,* 2019; 16 (2), 97-100. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2006
38. Гележе К. А., Кудрявцева А. В., Свитич О. А. Динамика колонизации кожи *Staphylococcus spp.* при atopическом дерматите у детей и подростков. *Педиатрия.* 2019; 98 (3). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-88-93
39. Geoghegan J. A., Irvine A. D., Foster T. J. *Staphylococcus aureus* and atopical dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends in microbiology.* 2018; 26 (6): 484-497. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.008
40. Бурцева Г. Н., Сергеев В. Ю., Сергеев А. Ю. Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2014; 1: 63-70.
41. Totté J. E. E. et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopical dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology.* 2016; 175 (4): 687-695. DOI: 10.1111/bjd.14566
42. Tauber M. et al. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopical dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016; 137 (4) 1272-1274. e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.052
43. Clausen M. L. et al. *Staphylococcus aureus* colonization in atopical eczema and its association with filaggrin gene mutations. *British Journal of Dermatology.* 2017; 177 (5) 1394-1400. DOI: 10.1111/bjd.15470
44. Furue M. et al. Atopical Dermatitis and Type 2 Immune Deviation. *Current Treatment Options in Allergy.* 2019; 6 (3) 200-210. DOI: 10.1007/s40521-019-00219-w
45. Brauweiler A. M., Goleva E., Leung D. Y. M. Th2 Cytokines Increase *Staphylococcus aureus* Alpha Toxin-Induced Keratinocyte Death through the Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT6). *Journal of Investigative Dermatology.* 2014; 134 (8): 2114-2121. DOI: 10.1038/jid.2014.43
46. Seiti Yamada Yoshikawa F. et al. Exploring the role of *Staphylococcus aureus* toxins in atopical dermatitis. *Toxins.* 2019; 11 (6): 321. DOI: 10.3390/toxins11060321

47. Nakagawa S. et al. Staphylococcus aureus virulent PSMa peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell host & microbe*. 2017; 22 (5): C. 667-677. e5. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.008
48. Cork M. J., Danby S. G., Ogg G. S. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019; 1-9. DOI: 10.1080/09546634.2019.1655137
49. Simpson E. L. et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018; 138 (10): 2224-2233. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
50. Сергеев Ю. В., Зимин Ю.И., Резников Ю.П. Атопический дерматит. Особенности клинического течения и состояния иммунного статуса в зависимости от исходного уровня Ig E сыворотки. *Вестник дерматологии*. 1989; 3: 8-12.
51. Сергеев Ю. В., Новиков Д.К., Караулов А.В. Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 3: 61-73.
52. Barbarot S. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018; 73 (6): 1284-1293. DOI: 10.1111/all.13401
53. Blaskovich M. A. T. et al. In vitro Antimicrobial Activity of Acne Drugs Against Skin-Associated Bacteria. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 1-8. DOI: 10.1038/s41598-019-50746-4
54. Gustave C. A. et al. Demographic fluctuation of community-acquired antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* lineages: potential role of flimsy antibiotic exposure. *The ISME journal*. 2018; 12 (8): 1879. DOI: 10.1038/s41396-018-0110-4
55. Carter G. P. et al. Topical antibiotic use coselects for the carriage of mobile genetic elements conferring resistance to unrelated antimicrobials in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2018; 62 (2): e02000-17. DOI: 10.1128/AAC.02000-17
56. Sader H. S. et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients hospitalised with community-acquired skin and skin-structure infection in Europe, Asia and Latin America. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2019; 17: 103-108. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.013
57. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., и соавт. Фенотипические и генотипические особенности антибиотикорезистентности амбулаторных и госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus*. *Практическая медицина*. 2016; 5 (97): 25-29.
58. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "марафон" в 2013-2014. *КМАХ*. 2017; 1: 57-62,
59. Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2014; 16 (4): 280-286.
60. Travers JB, Kozman A, Yao Y, et al. Treatment outcomes of secondarily impetiginized pediatric atopic dermatitis lesions and the role of oral antibiotics. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29:289-296
61. Harkins CP, McAleer MA, Bennett D, McHugh M, Fleury OM, Pettigrew KA, et al. The widespread use of topical antimicrobials enriches for resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from Atopic Dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2018; 179: 951-958. DOI: 10.1111/bjd.16722
62. Khamash D. F. et al. Increasing clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in pediatric *Staphylococcus aureus* infections. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018; 8 (4): 351-353. DOI: 10.1093/jpids/piy062
63. Lee G. C. et al. Emerging multidrug resistance in community-associated *Staphylococcus aureus* involved in skin and soft tissue infections and nasal colonization. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72 (9): 2461-2468. DOI: 10.1093/jac/dkx200
64. Briscoe, CC, Reich, P, Fritz, S, Coughlin, CC. *Staphylococcus aureus* antibiotic susceptibility patterns in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36: 482-485. DOI: 10.1111/pde.13867
65. Wang V., Keefer M., Ong P. Y. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019; 122 (3): 314-317. DOI: 10.1016/j.anai.2018.12.001
66. McNeil J. C., Fritz S. A. Prevention Strategies for Recurrent Community-Associated *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Current infectious disease reports*. 2019; 21 (4): 12. DOI: 10.1007/s11908-019-0670-0
67. Koning S. et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 1. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3
68. Yeung LL, Grewal S, Bullock A, Lai HH, Brandes SB. A comparison of chlorhexidine alcohol versus povidone-iodine for eliminating skin flora before genitourinary prosthetic surgery: a randomized controlled trial. *J Urol* 2013;189:136e40. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.086
69. SanMiguel AJ, Meisel JS, Horwinski J, Zheng Q, Bradley CW, Grice EA. Antiseptic agents elicit short-term, personalized and body site-specific shifts in resident skin bacterial communities. *J Invest Dermatol* 2018;138:2234e43. DOI: 10.1016/j.jid.2018.04.02
70. Hayden M. K. et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in the REDUCE-MRSA trial. *Journal of clinical microbiology*. 2016; 54 (11): 2735-2742. DOI: 10.1128/JCM.01444-16
71. Williamson D. A., Carter G. P., Howden B. P. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clinical microbiology reviews*. 2017; 30 (3): C. 827-860. 10.1128/CMR.00112-16
72. Riley TV, Carson CF, Bowman RA, Mulgrave L, Golledge CL, Pearman JW, Grubb WB. 1994. Mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in western Australia. *Med J Aust* 161:397-398. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1994.tb127503.x
73. Bathoorn E. et al. Emergence of high-level mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci associated with increased short-term mupirocin use. *Journal of clinical microbiology*. 2012; 50 (9): 2947-2950. DOI: 10.1128/JCM.00302-12
74. Mason B.W, Howard A.J., Magee J.T. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and fusidic acid prescribing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51 (4): 1033-1036. DOI: 10.1093/jac/dkg190
75. Monecke S, Ruppelt-Lorz A, Müller E, Reissig A, Thürmer A, Shore AC, Coleman DC, Ehrlich R, Jatzwauk L. Dissemination of high-level mupirocin-resistant CC22-MRSA-IV in Saxony. *GMS Hyg Infect Control*. 2017; 20 (12): Doc19. DOI: 10.3205/dgkh000304.
76. Ellington M. J. et al. Emergent and evolving antimicrobial resistance cassettes in community-associated fusidic acid and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International journal of antimicrobial agents*. 2015; 45 (5): 477-484. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.009
77. Castanheira M. et al. Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. isolated in North America and Australia, 2007-2008. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54 (9) 3614-3617. DOI: 10.1128/AAC.01390-09

78. Castanheira M. et al. Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. from European countries (2008). *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010; 65 (7) 1353-1358. DOI: 10.1093/jac/dkq094
79. Baines S. L. et al. Rapid emergence and evolution of *Staphylococcus aureus* clones harboring *fusC*-containing staphylococcal cassette chromosome elements. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016; 60 (4): 2359-2365. DOI: 10.1128/AAC.03020-15
80. Curbete M. M., Salgado H. R. N. A critical review of the properties of fusidic acid and analytical methods for its determination // *Critical reviews in analytical chemistry*. 2016; 46 (4): 352-360. DOI: 10.1080/10408347.2015.1084225
81. Siala W. et al. Activities of combinations of antistaphylococcal antibiotics with fusidic acid against staphylococcal biofilms in in vitro static and dynamic models. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018; 62 (7): e00598-18. DOI: 10.1128/AAC.00598-18
82. Liu L., Hao Z., Shen X., Yu J., Cao X., Zhan, Q. et al. The sub-inhibitory concentrations of fusidic acid reduce the virulence of *S. aureus* by reducing the expression of virulence-associated genes. (April 1, 2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3363787>
83. Long, B. H. Fusidic Acid in Skin and Soft-Tissue Infections. *Acta Dermatol. Venereol*. 2008, 216, 14–20.
84. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016; 352-370.
85. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Темпер Р.М. и др. Определение кокковой и дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией: Пособие для врачей. М. 2004: 30 с.
86. Tamma P.D., Miller M.A., Cosgrove S.E. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA*. 2019; 321(2): 139-140. DOI: 10.1001/jama.2018.19509
87. Kilpatrick M., Bouchoucha S. L., Hutchinson A. Antimicrobial stewardship and infection prevention and control in atopic dermatitis in children. *American journal of infection control*. 2019; 47 (6): 720-722. DOI: 10.1016/j.ajic.2018.11.001
88. Goettsche L. S. et al. Patient perceptions of antibiotic use and resistance at a single university dermatology clinic. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019; 30 (1): 92-95. DOI: 10.1080/09546634.2018.1473549
89. Del Rosso J. Antibiotic Resistance Considerations of Importance to Clinical Dermatologists. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2017; 1 (2): 64-73. DOI: 10.25251/skin.1.2.2
90. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, Butler CC, Hood K, Shepherd V, et al. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care. *Ann Fam Med. American Academy of Family Physicians*; 2017; 15(2):124–30.
91. Lee JYH, Monk IR, da Silva AGXA, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, et al. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol. Springer US*; 2018; 31;:1–14. DOI: 10.1038/s41564-018-0230-7
92. Sinnott S. J. et al. Antibiotics and acne: an emerging iceberg of antibiotic resistance? // *The British journal of dermatology*. 2016; 175 (6): 1127-1128. DOI: 10.1111/bjd.15129
93. Del Rosso J.Q., Rosen T., Palceski D., Rueda M.J. Patient Awareness of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Use in Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jun;12(6):30-41.

Сведения об авторах:

Сергеев Алексей Юрьевич - д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" МЗ РФ, Москва. myso@iacci.ru

Бурцева Галина Николаевна - зав. отделением Научно-исследовательского центра "Клиника дерматологии", Москва

Сергеева Мария Алексеевна - студент программы врач-исследователь Международной школы "Медицина Будущего" Сеченовского университета, Москва

Поступила 17.10.2019 г.