doi: 10.17116/klinderma2014664-73

Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий

О.Б. ТАМРАЗОВА

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия, 117198

Overcoming antibiotic resistance in treatment of pyoderma

O.B. TAMRAZOVA

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 117198

Разобраны этиопатогенетические особенности течения гнойничковых заболеваний у детей, высокая частота которых обусловлена такими факторами, как анатомо-функциональные особенности детской кожи, агрессивное влияние окружающей среды и микробиологическая особенность золотистого стафилококка. Описаны клинические проявления стафилодермий и их лечение в педиатрической практике. Особое внимание уделено наружной терапии пиодермий препаратами серебра. Представлены механизмы действия ионов серебра на бактериальную клетку, описано противовоспалительное и регенерирующее действие ионов серебра. Приведены клинические наблюдения за результатами наружной терапии 2% сульфатиазолом серебра у 20 пациентов (11 мальчиков и 9 девочек) с гнойничковыми заболеваниями кожи в возрасте от 8 мес до 13 лет. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность и широкий спектр антимикробной активности, а также безопасность применения крема *Аргосульфан*. Это позволяет использовать данный препарат в лечебной практике и у пациентов со вторичными формами пиодермий, развившимися на фоне атопического дерматита.

Ключевые слова: *пиодермии, дети, золотистый стафилококк, MRSA, ионы серебра, 2% сульфатиазол серебра.*

The paper focuses on etiopathogenetic features of pyoderma course in children. The high incidence of this disease is caused by such factors as anatomical and functional features of pediatric skin, aggressive impact of the environment, and the microbial properties of *Staphylococcus aureus*. The clinical manifestations and treatment of staphyloderma in pediatrics are described. Special focus is placed on external therapy of pyoderma with silver-based drugs. The mechanisms of action of silver ions on a bacterial cell are presented. The anti-inflammatory and regeneration effects of silver ions are described. The follow-up of the outcomes of external therapy with 2% silver sulfathiazole in 20 patients (11 boys and 9 girls) aged 8 months to 13 years with pyoderma was performed. The high clinical effectiveness, broad range of antimicrobial activity and safety of *Argosulfan* cream was demonstrated. Thus, the agent can be also used to treat patients with secondary manifestations of pyoderma caused by atopic dermatitis.

Key words: *pyoderma, children, Staphylococcus aureus, MRSA, silver ions, 2% silver sulfathiazole.*

Пиодермии — гнойничковые поражения кожи — многочисленная группа дерматологических заболеваний, характеризующиеся разнообразной клинической картиной. Пиодермии развиваются при проникновении в кожу гноеродных микроорганизмов, главным образом, стафилококков и стрептококков.

Классифицируют пиодермии по этиологическому фактору (по возбудителю), по глубине поражения, длительности течения, клинической картине, первичности или вторичности поражения кожи, терапевтической тактике. Патогенез гнойничковых заболеваний кожи заключается в сочетанном воздействии трех основных факторов: действия патогенной микрофлоры, неблагоприятного влияния внешней среды и снижения защитных сил организма. В зависимости от преобладания воздействия тех или иных негативных факторов и развиваются различные клинические формы пиодермий. Для успешной терапии больных с гнойничковыми заболеваниями дерматологу необходимо решить, какие патогенетические факторы являются решающими в развитии инфекционного процесса у данного больного, или попросту ответить на вопрос: «Почему заболел пиодермией именно этот человек?». Отмечено, что при острых пиодермиях, которые носят распространенный характер и сопровождаются фебрильной лихорадкой и лейкоцитозом, наибольшее значение имеет патогенность кокковой флоры и раздражающие факторы внешней среды [1]. Для

© О.Б. Тамразова, 2014

e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

больных, страдающих атопическим дерматитом и экземами, характерны вторичные пиодермии, при которых причиной гнойничковых заболеваний кожи будет являться нарушение целостности кожного барьера и снижение местных защитных сил организма (например, уменьшение выработки антимикробных пептидов, длительное применение топических иммуносупрессивных препаратов). При развитии хронических рецидивирующих и, особенно, глубоких пиодермий основную роль играет изменение реактивности организма, ослабление его защитных свойств (иммуносупрессия, соматические заболевания, хронические интоксикации).

Частота заболеваемости пиодермиями очень высока и составляет 10—20% в структуре причин обращения за медицинской помощью к дерматологу. В детском возрасте уровень заболеваемости значительно выше, чем у взрослых, и достигает 25—60% от всех случаев обращений. Высокая частота заболеваемости гнойничковыми заболеваниями кожи у детей с точки зрения патогенеза объясняется двумя основными факторами: анатомо-функциональных особенностях детской кожи и агрессивным влиянием окружающей среды.

Влияние окружающей среды заключается во влиянии следующих негативных условий:

— биоценоз кожных покровов ребенка, особенно в грудном возрасте, напрямую зависит от «здоровья» кожи взрослых, ухаживающих за детьми;

— в детских коллективах нередко отмечается несоблюдение санитарно-гигиенических норм, приводящих к загрязнению кожного покрова ребенка;

— физическая активность детей, отличающаяся высоким уровнем травматизации (уколы, порезы). Механическое повреждение кожи формирует «входные ворота» для инфекционных агентов.

Анатомические и функциональные особенности строения кожи у детей во многом предрасполагают к развитию инфекционных процессов.

Роговой слой у детей в отличие от взрослых тонкий и рыхлый, процессы его отшелушивания происходят в 4—5 раз быстрее. Данные особенности приводят к тому, что кожа ребенка, особенно грудного возраста, легко травмируется при малейших неблагоприятных воздействиях, склонна к мацерации. Ввиду отсутствия в эпидермисе у маленьких детей зернистого слоя, в коже практически не синтезируются церамиды и отмечается несостоятельность эпидермального липидного барьера, что создает условия для проникновения и адгезии патогенной микрофлоры в поверхностные слои кожи. Другой важной возрастной особенностью является непрочное соединение кератиноцитов базального слоя между собой и с базальной мембраной, вследствие чего у детей чаще, чем у взрослых, проходят эпидермолитические процессы, которые клинически проявляются буллезными дерматозами (например, пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера, буллезное импетиго).

У маленьких детей дерма намного тоньше, чем у взрослых. Среди клеточных элементов много тучных клеток (мастоцитов), выделяющих биологически активные вещества, в связи с чем у детей отмечается выраженная физиологическая готовность к возникновению распространенных воспалительных реакций. Благодаря большому количеству мукополисахаридов (гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты) в детской коже содержится намного больше воды, чем у взрослых. Вода поддерживает хороший тургор, а также способствует более быстрому распространению воспалительных, аллергических и интоксикационных процессов.

Хорошо известны антимикробные свойства кислой pH среды поверхности кожных покровов. При рождении у детей отмечается нейтральная pH кожных покровов, которая уже к 1-му месяцу жизни ребенка становится слабокислой и достигает аналогичных показателей у взрослых. В отличие от стойкой, хорошо сформированной кислотности кожи у взрослых, поверхностные значения pH кожи ребенка нестабильны и подвержены сильным колебаниям. Хорошо известно, что кислая среда на поверхности кожи формируется благодаря двум основным факторам: водно-липидной мантии и компонентам натурального увлажняющего фактора (NMF).

Образование компонентов NMF происходит при протеолитическом распаде филаггрина — в роговом слое образуются «микстура» из поликарбоксиловых кислот и гигроскопичных аминокислот, мочевины, лактатных соединений и ионов металлов [2]. В детской коже синтез компонентов NMF несовершенен и происходит менее интенсивно, чем у взрослых. Развитие вторичной инфекции при атопическом дерматите (на фоне дефицита филаггрина) отчасти объясняется незначительными показателями кислотности кожи, снижающими антимикробную активность.

Вторым важным фактором, отвечающим за формирование кислой среды на поверхности кожи, является водно-липидная мантия — поверхностная пленка, покрывающая роговой слой кожи. Данная пленка осуществляет легкий окклюзионный эффект, препятствуя трансэпидермальной потере воды, формирует кислую реакцию кожи (pH 5,4—5,9) и является активной средой для многочисленных обменных процессов, происходящих в роговом слое. Marchionini и Hausknecht еще в 1938 г. объяснили появление водно-жировой эмульсионной пленки смешением секрета потовых эккриновых желез, кожного сала и продуктов жизнедеятельности сапрофитных микроорганизмов. Основными функциями водно-липидной мантии являются: защита поверхностных слоев кожи от дегидратации и поддержание постоянно кислых значений pH кожи,

подавление размножения бактерий, грибов и вирусов, а также участие в экскреции различных продуктов обмена. У грудных детей терморегуляторную функцию осуществляют эккриновые потовые железы (количество их велико — в 12 раз больше, чем у взрослых). Учитывая тот факт, что у маленьких детей кожные сальные железы слабо функционируют, а интенсивность секреции пота в разные периоды жизни различна, физико-химические характеристики водно-липидной мантии непостоянны и защитная функция ее длительное время остается несовершенной [3, 4].

Роль микроорганизма в патогенезе пиодермий. По этиологическому фактору пиодермии делят на стафилококковые (стафилодермии) и стрептококковые (стрептодермии), а также выделяют смешанные пиодермии, в развитии которых участвуют несколько различных патогенных микроорганизмов.

Золотистый стафилококк на сегодняшний день является основным и наиболее опасным возбудителем многочисленных инфекционных, в том числе, гнойничковых заболеваний у детей. Диагностика и терапия инфекционных поражений стафилококковой природы представляет собой сложную задачу для практического врача. Современное течение стафилококковых заболеваний значительно отличается от традиционных представлений.

1. Бактерионосительство. Уникальность золотистого стафилококка как возбудителя инфекционных заболеваний заключаются в том, что, с одной стороны, данный возбудитель в норме является обитателем передних отделов носовых ходов у человека, а с другой — способен вызвать различные инфекционные заболевания: от поверхностных пиодермий до тяжелых септических состояний, включая токсин-опосредованные поражения. В многочисленных исследованиях отмечается, что всех здоровых индивидуумов по отношению к золотистому стафилококку можно разделить на три группы: 20% людей являются постоянными носителями золотистого стафилококка, у 60% лиц выявляется периодическое бактерионосительство, и только у 20% клинически здоровых людей данный возбудитель не выявляется. У постоянных носителей происходит накопление наиболее вирулентных и резистентных к антибиотикам штаммов [5]. Слизистые оболочки носовых ходов являются местом первичной колонизации *Staphylococcus aureus*, и только потом происходит его расселение на другие биотопы тела [6, 7].

2. Классическая клиническая картина стафилодермий проявляется двумя морфологическими формами: буллезным и небуллезным импетиго. Хорошо описаны типичные клинические проявления небуллезных стафилококковых пиодермий, которые, как правило, связаны с поражением придатков кожи (волосяных фолликулов, апокриновых и эккриновых потовых желез). Морфологическим элементом при данной форме стафилодермий является фолликулярная пустула конической формы, в центре которой формируется полость, заполненная гноем. Другим клиническим проявлением стафилодермий является буллезное импетиго, характеризующееся формированием на коже фликтен-булл, окруженных тонким воспалительным венчиком и заполненных серозным или серозно-гнойным содержимым. Размеры пузырей могут быть различными — до 10—15 см в диаметре. Буллезная форма стафилодермий очень характерна для маленьких детей.

Генерализованная форма стафилококковой инфекции может протекать в виде распространенных буллезных высыпаний, развивающихся при воздействии на организм эксфолиативных и пирогенных токсинов суперантигенов (PTSAgs) золотистого стафилококка. В детской практике не являются редкостью стафилококковый синдром обваренной кожи (SSSS), который у новорожденных детей принято обозначать эксфолиативным дерматитом Риттера, а также стафилококковый синдром токсического шока (TSS) и стафилококковое пищевое отравление.

3. Для золотистого стафилококка также, как и для некоторых других микроорганизмов, характерна **способность формировать биопленку**. Биопленки представляют собой сложные микробные сообщества, образующие микроколонии, объединенные между собой полимерными веществами. Бактерии начинают формировать биопленку при воздействии на них неблагоприятных факторов, например, антисептиков, антибактериальных веществ. Предполагают, что такая форма жизни бактерий, с одной стороны, способствует выживанию микроорганизмов, а с другой — пролонгирует инфекционный процесс, который становится хроническим и торпидным к проводимым терапевтическим мероприятиям [8].

4. Другой важной особенностью золотистого стафилококка является способность быстро приобретать **резистентность к антибиотикам и антисептикам**. Наибольшее распространение получили штаммы, устойчивые к пенициллину и другим β-лактамным антибиотикам. Данная группа антибиотикоустойчивых штаммов получила название MRSA-штаммов (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). В настоящее время в стационарах США MRSA-штаммы составляют 52% в отделениях интенсивной терапии и 42% — в нереанимационных отделениях. В России данный показатель достигает 33,5% [9].

На генетическом уровне резистентность стафилококка связана с наличием так называемого mec-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты (*Staphylococcal Chromosomal Cassette* — SCC), который непосредственно и отвечает за развитие метициллинрезистентности. Основными компонентами mec-комплекса являются структурный ген mec A, кодирующий синтез дополнительно-

го пенициллиназосвязывающего белка-2а (ПСБ2а), обладающего низкой аффинностью к β-лактамным антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) [10]. Современные тенденции таковы: отмечается постоянное расширение резистентности к различным антибактериальным средствам среди микроорганизмов, особенно среди населения экономически развитых стран [11—13]. В настоящее время выделяют различные формы бактериальной резистентности MRSA и используют следующие термины:

— **HCA-MRSA** (health-care associated MRSA) — нозокомиальные (внутрибольничные) штаммы, инфицирование которыми связано с оказанием медицинской помощи. Факторами риска у пациентов для развития HCA-MRSA являются: антибиотикотерапия, длительная госпитализация, пребывание в отделениях интенсивной терапии, контакт с инфицированными пациентами, состояние после гемодиализа, сахарный диабет, терапия фторхинолонами, ожоги, а также наличие у больных атопического дерматита и хронической экземы [14, 15];

— **CA-MRSA** (community-acquired MRSA) — амбулаторные (внебольничные) штаммы, выделенные от пациентов с инфекциями, развившимися амбулаторно. Данные антибиотикорезистентные штаммы определяются у лиц без традиционных факторов риска. CA-MRSA становится серьезной проблемой в педиатрических стационарах и в организованных детских коллективах (детские дома, лагеря, детские сады, школы) [12, 16]. Распространению микроорганизмов данной группы среди детей способствуют длительное общение, тесные телесные контакты, несоблюдение гигиены, повреждения кожи (порезы, ссадины). Нередко CA-MRSA выделяется у спортсменов, работников физического труда, военнослужащих и т.д.

Несмотря на то что выделение разнообразных групп MRSA происходит по принципу «места и способа заражения», микробиологи отмечают в этих группах принципиальные генетические различия. Так, в группе CA-MRSA в геноме в SCC (*Staphylococcal Chromosomal Cassette*) содержится mec-элемент VI типа, который определяет резистентность только к β-лактамным антибиотикам. У CA-MRSA определяется PVL-ген (Panton-Valentin leukocidin), который кодирует выработку лейкотоксина, обусловливает его вирулентность и вызывает гнойничковые поражения кожи и подкожной жировой клетчатки, синдром токсического шока, а также некротизирующую пневмонию. У многих людей при колонизации отмечается бессимптомное бактерионосительство (около 30%), и не до конца понятно, почему у одних формируются поверхностные пиодермии, а у других при наличии того же штамма — синдром токсического шока и сепсис [17—19].

У HCA-MRSA в SCC содержатся mec элементы II и III типа. Данные генетические структуры являются ответственными за формирование у бактерий мультирезистентности к различным типам антибактериальных средств (не только к β-лактамам, но и к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу и другим). Клинически инфекция поражает различные органы и системы и проявляется большим разнообразием клинических форм. Повышенный риск заражения HCA-MRSA отмечается не только у пациентов и детей, длительно пребывающих в стационаре, но у медицинского персонала, который вынужден длительно находиться в госпитальных условиях, что зачастую приводит к изменению иммунологической реактивности, нарушению биоценоза кожи и слизистых за счет бактерий с измененными биологическими свойствами [6, 20, 21].

5. Антибиотикотерапия пиодермий, вызванных MRSA. Практическим врачам хорошо известно, что чувствительность золотистого стафилококка значительно снизилась к «старым» антибактериальным средствам: гентамицину, левомицетину, тетрациклину и другим. Для терапии гнойничковых заболеваний кожи все чаще применяют новые антибактериальные препараты, созданные на основе фузидиевой кислоты и мупироцина.

Безусловно, данные препараты нередко являются альтернативой системной антибиотикотерапии у больных с пиодермиями. Но, к сожалению, и к этим эффективным средствам золотистый стафилококк начал формировать устойчивость. Так, микробиологи выделяют популяции стафилококков с низким и высоким уровнем резистентности к мупироцину: MuL и MuH-штаммы. Интерес у исследователей вызывает тот факт, что данный ген устойчивости к мупироцину (mupA) имеет только 57% соответствия с генотипом золотистого стафилококка и, следовательно, может происходить от другого микроорганизма. Таким образом, происхождение высокого уровня резистентности к мупироцину до конца не объяснено и остается загадкой [22].

Другим примером быстрого изменения стафилококком биологических свойств является снижение чувствительности к фузидовой кислоте — эффективному антибиотику, применяемому в Европе с начала 60-х годов XX века. Если еще в 90-е годы резистентность к этому антибиотику оставалась низкой, то в последнее десятилетие наблюдается увеличение устойчивых штаммов золотистого стафилококка к фузидиевой кислоте в ряде стран Европы (Швеция, Норвегия, Великобритания и др.). Данные штаммы стафилококков у микробиологов получили название эпидемического европейского клона импетиго, устойчивого к фузидиевой кислоте (EFIC); распространение их продолжается [23].

На сегодняшний день разработаны новые антибактериальные средства для терапии гнойничковых поражений кожи, вызванных MRSA-штаммами: линезолид и ретапамулин. Ретапамулин (*retapamulin*) — топический антибиотик нового класса плеуромутилинов, одобренный FDA к применению в 2007 г. Линезолид (*linezolid*) относится к классу оксазолидинов, является ингибитором синтетазы белков в бактериальной клетке. Препарат выпускается в парентеральной и пероральных формах, в практической медицине используется с 2000 г. Интересным является тот факт, что бактериальная резистентность к лизолиду была отмечена уже в 1999 г. — еще на этапе клинических исследований препарата.

6. Альтернативные методы терапии пиодермий, вызванных MRSA. Учитывая снижающуюся эффективность антибактериальной терапии и формирование устойчивых штаммов, в современной медицине все чаще используются альтернативные методы лечения инфекционных заболеваний. Обширные современные исследования подтверждают выраженное антимикробное действие ионов некоторых металлов — цинка, меди, серебра — среди которых последнее является самым сильным естественным антибиотиком из существующих на Земле [24].

Серебро (лат. *Argentum*) — белый блестящий переходный металл, широко распространенный в окружающей среде. Относится к группе благородных металлов.

Доказано, что серебро способно уничтожать более чем 650 видов бактерий и патогенных микроорганизмов. Бактерицидные свойства серебра известны с глубокой древности. Древние греки и римляне использовали серебряную посуду для хранения продуктов и воды, члены королевских семей, защищаясь от болезней, на протяжении веков ели и пили из серебряной посуды (высокий уровень серебра в крови послужил поводом называть знать «голубой кровью»), а при отсутствии холодильников для сохранения свежести молока наши предки клали в кувшин серебряную монету.

Основоположником научного изучения механизма действия серебра на микробную клетку является швейцарский ботаник Карл Нигели, который в 80-е годы XIX века установил, что взаимодействие не самого металла, а растворенных ионов серебра с бактериями вызывает их гибель. Данное явление он назвал олигодинамией (от греч. «олигос» — малый, следовый, и «динамос» — действие, т.е. «действие следов») [25]. Французский хирург Карл Креде (1819—1892) был первым, кто стал использовать нитрат серебра для профилактики и лечения инфекционных поражений глаз у новорожденных, а хирург Уильям Хальстед (1852—1922) первым применил серебряную проволоку при грыжесечении, а серебряную фольгу для лечения гнойных ран.

В современном здравоохранении серебро используется в качестве раневых покрытий и наружных средств для заживления ран и язвенных дефектов, в протезировании и ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии, в производстве катетеров и хирургических масок, белья для больных атопическим дерматитом, при обработке питьевой воды и т.д. Активное использование в медицине «серебряных» приборов и наружных средств позволяет уменьшить риск внутрибольничных инфекций MRSA.

Механизм действия серебра. Несмотря на то что противомикробные свойства серебра были известны на протяжении веков, исследователи только недавно стали понимать механизмы, с помощью которых серебро подавляет размножение бактерий, разрушает защитную биопленку и вызывает гибель микроорганизмов [26, 27]. Основное антибактериальное действие ионов серебра связано с деструкцией белковых структур и ДНК микроорганизмов.

1. **Иннактивация белков** бактериальной клетки происходит путем взаимодействия серебра с тиоловыми группами ферментов (*-SH*), что приводит к расстройству их функций, а именно, к нарушению ионного транспорта через мембраны, клеточного дыхания и энергетического обмена [28]. Ионы серебра дезактивируют рибосомальный комплекс (воздействуют на 30S-субъединицу рибосом) и подавляют трансляцию белков за счет воздействия на ферменты: сукцинил коэнзим А синтетазу (участвующую в производстве АТФ), транспортер мальтазы (MalK) и бифосфат адолазы фруктозы. В той или иной степени все эти белки играют важную роль в обеспечении клетки энергией, так что снижение экспрессии протеинов приводит к гибели клетки [29].

2. **Повреждение ДНК микроорганизмов.** Было высказано предположение, что ионы серебра поступают в клетку и встраиваются между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, нарушают водородные связи и денатурируют молекулу ДНК [26, 28].

В настоящее время исследователи выделяют не только антимикробное действие топических препаратов серебра, но все больше обращаются к уникальным противовоспалительным свойствам данного металла. В очагах поражения на коже при применении препаратов серебра отмечают значительное снижение воспалительных явлений в большей степени за счет подавления экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP-9), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкина-12 (IL-12), а также за счет индуцирования апоптоза воспалительных клеток [30]. В экспериментальных исследованиях, на примере терапии контактного аллергиче-

ского дерматита у мышей, были доказаны выраженные противовоспалительные свойства препаратов серебра, сравнимые с действием топических стероидов и такролимуса [31].

Также к важным направлениям действия препаратов серебра относится стимуляция ангиогенеза в пораженном очаге, что способствует регенерации и ускоренному заживлению тканевых дефектов [32].

Таким образом, ионы серебра оказывают антимикробное, противовоспалительное и регенерационное действие, что позволяет рекомендовать средства на их основе для терапии инфекционных поражений кожи, ожогов и длительно незаживающих язв.

Антимикробная активность всех препаратов серебра определяется их способностью диссоциировать в раневом отделяемом [33]. Экспериментальные исследования показывают, что концентрации ионов серебра 60:1 000 000 должно быть достаточно, чтобы контролировать большой спектр патогенных микроорганизмов (бактерии, грибы и вирусы). Соли серебра, издавна применяемые в медицине, в биологических жидкостях мгновенно диссоциируют на большое количество ионов. Этим достигается выраженное, но, к сожалению, кратковременное бактерицидное действие данных препаратов [34]. Длительная антимикробная активность препаратов серебра, необходимая для терапии гнойничковых заболеваний кожи и язвенных поражений, лучше всего достигается путем постепенного выпуска умеренного количества ионов металла из препарата.

Наиболее удачным соединением серебра для терапии инфекционных поражений кожи признано сочетание ионов серебра с сульфаниламидными препаратами [35], которые обладают высоким терапевтическим потенциалом против MRSA-штаммов. Данные лекарственные средства обладают следующими преимуществами:

— сульфаниламидное серебро постепенно высвобождает большую часть своих ионов в раствор, поддерживая в течение длительного времени постоянную концентрацию в ране;

— сочетание ионов серебра с сульфаниламидами потенциирует антибактериальную активность средства, в том числе и против штаммов MRSA.

Хорошо известным препаратом серебра, применяемым в медицине уже более 30 лет, является крем *Аргосульфан*. Крем *Аргосульфан* — уникальный антибактериальный препарат с двумя активными компонентами: серебром и сульфаниламидным препаратом. Входящий в состав крема сульфаниламид — сульфатиазол серебра обладает широким спектром антибактериального бактериостатического действия в отношении грамположительных (в том числе и MRSA-штаммов) и грамотрицательных бактерий. Присутствующие в препарате ионы серебра обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к бактериальным, грибковым и вирусным возбудителям. Уникальность данной комбинации лекарственных компонентов в креме *Аргосульфан* заключается в их синергизме: ионы серебра усиливают антибактериальное действие сульфаниламида.

Показаниями к назначению крема *Аргосульфан* служат пиодермии, вторичное инфицирование кожи при различных дерматозах, гнойные раны и ссадины, ожоги и обморожения, а также трофические язвы и пролежни. Препарат наносится на очаг 2 раза в день либо под повязку, либо открытым способом. При поверхностных ограниченных пиодермиях крем *Аргосульфан* рекомендуется назначать в виде монотерапии, а при распространенных глубоких формах — в сочетании с общей терапией. Небольшая растворимость сульфатиазола серебра обеспечивает длительное поддержание стабильной концентрации препарата в очаге воспаления. Крем *Аргосульфан* от других серебросодержащих средств отличает минимальная резорбция препарата, которая гарантирует отсутствие токсического действия. *Аргосульфан* разрешен к применению у детей с 2-месячного возраста. Многочисленные клинические исследования крема *Аргосульфан* показали его высокую антибактериальную активность при различных инфекционных поражениях кожи [36—38].

Клиническое исследование

Под нашим наблюдением в Тушинской детской больнице находились 20 пациентов (11 мальчиков и 9 девочек) с гнойничковыми заболеваниями кожи в возрасте от 8 мес до 13 лет. В зависимости от особенностей клинического течения пиодермий пациенты были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 14 детей с разнообразными формами поверхностной пиодермии: у 6 отмечались проявления буллезного импетиго, у 8 — небуллезное импетиго (2 детей с фолликулитами, у 4 — простой лишай, у 2 — потница). Во 2-ю группу вошли 6 детей со вторичной пиодермией, развившейся на фоне распространенного атопического дерматита. Пациентам 1-й группы применяли в виде монотерапии 2% крем *Аргосульфан* 2—3 раза в день открытым способом. У пациентов 2-й группы, страдающих распространенным атопическим дерматитом, на высыпания были назначены аппликации 2% крема *Аргосульфан* 2—3 раза и 1% гидрокортизоновой мази 2 раза в день, а также антигистаминная терапия. Оценку клинической эффективности препарата проводили на 5-е и 7-е сутки лечения. Всем больным до начала терапии проводили бактериологическое исследование раневого отделяемого эрозий с выделением возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам.



а б

Рис. 1. **Клинические проявления небуллезного импетиго периназальной области у больной *К.*, 11 мес.**
а — до, б — спустя 5 дней после лечения кремом *Аргосульфан*.



а б

Рис. 2. **Клинические проявления распространенного небуллезного импетиго с явлением ксероза кожи у больной *Т.*, 10 лет.**
а — до, б — спустя 5 дней после наружной терапии кремом *Аргосульфан*.

Результаты

После посева бактериологического материала были отмечены следующие результаты: у пациентов 1-й группы среди возбудителей пиодермий наиболее часто встречались *S. aureus* (50,5%), *St. pyogenes* (34%) и *S. haemolyticus* (15,5%). У пациентов 2-й группы с распространенным атопическим дерматитом, осложненным вторичной пиодермией, были получены следующие результаты: *S. aureus* был обнаружен у всех пациентов, причем у 5 (83,5%) детей отмечалась резистентность выделенных штаммов к антибактериальным препаратам, другими значимыми возбудителями, выделенными из очагов, стали *St. pyogenes* (16,5%) и *Candida albicans* (33%).

Анализ результатов клинического исследования по оценке эффективности терапии кремом *Аргосульфан* показал, что на 5-е сутки клиническое выздоровление в 1-й группе наступило у 9 (64,3%) больных **(рис. 1, 2)**, а улучшение — у 5 (35,7%). Во 2-й группе на 5-е сутки клиническое выздоровление было отмечено у 4 (67%) детей, а улучшение — у 2 (33%).

На 7-е сутки клиническое выздоровление в 1-й группе было достигнуто у 12 (86,7%) пациентов, улучшение — у 2 (14,3%). Во 2-й группе к 7-м суткам клиническое выздоровление отмечалось у 5 (83,5%) больных, значительное улучшение — у 1 (16,5%).

Нежелательных явлений и побочных реакций, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было. Все пациенты отметили хорошую переносимость наружных препаратов.

Выводы

Крем с 2% сульфатиазолом серебра является безопасным и эффективным наружным средством в терапии гнойничковых заболеваний у детей. Особый интерес представляет использование данного препарата у пациентов со вторичными формами пиодермий, развившимися на фоне атопического дерматита, так как при хроническом течении дерматита отмечается высокая колонизация кожи золотистым стафилококком с измененными биологическими свойствами. Таким образом, высокая клиническая эффективность, широкий спектр антимикробной активности и безопасность применения крема *Аргосульфан* позволяет рекомендовать его для терапии детей с гнойничковыми заболеваниями кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В.* Дерматовенерология (учебник). М 2013.
2. *Bouwstra J.A., Groenink H.W., Kempenaar J.A. et al.* Water distribution and natural moisturizer factor content in hunman skin equivalents are regulated by environmental relative humidity. J Invest Dermatol 2008; 125: 288—293.
3. *Lambers H., Piessens A., Bloem A., Pronk H., Finke P.* Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. Int J Cosmet Sci 2006; 25: 5: 359—370.
4. *Schmid-Wendtner M-H., Korting H.C.* The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. Skin Farmacol 2006; 19: 296—302.
5. *Зверев А.Ф.* Характеристика Staphylococcus aureus, выделенных от бактерионосителей, и разработка способа их санации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2013.
6. *Крамарь О.Г., Жадченко Ю.В.* Частота и закономерность колонизации золотистым стафилококком сотрудников соматического стационара. Современные проблемы науки и образования 2012; 6: 54—62.
7. *Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H.* Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 3: 505—520.
8. *Hall-Stoodley L., Costerton W.Y., Stoodley P.* Bacterial biofilms:from the natural environment to infectious diseases. Nature 2004; 2: 95—108.
9. *Dellit T., Duchin Y., Hofmann J., Gumai.* Interim guidelines for evaluation and management of community-associated penicillin-resistant Staphylococcus aureus and soft tissue infections in outpatient settings. 2004.
10. *Deurberg R.H., Stobberingh E.E.* The evolution of Staphylococcus aureus. Infect Genet Evol 2008; 8: 747—763.
11. *David M.Z., Daum R.S.* Community-Associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. Clin Microbiol Rev (Am Soc Microbiol) 2010; 23: 6: 616—687.
12. *Gray J.W.* MRSA:the problem reaches paediatrics. Arch Dis Child 2004; 89: 4: 297—298.
13. *Lowy F.D.* Antimicrobial resistance:the example of Staphylococcus aureus. J Clin Invest 2003; 111: 9: 1265—1273.
14. *Карпов И.А., Качанко Е.Ф.* Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинрезистентным стафилококком (MRSA) и подходы к антибактериальной терапии. Мед новости 2006; 10: 28—32.
15. *Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., Pozzi E., Cauda R.* Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 26—38.
16. *Крамарь Л.В., Савченко Т.Н., Крамарь В.О.* Факторы, способствующие персистенции стафилококков в кожном микробиоценозе новорожденных. Дет инф 2011; 10: 2: 60—62.
17. *Lee M.C., Rios A.M., Aten M.F.* Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 2: 123—127.
18. *Koning S., Van Belkum A., Snijders S., Van Leeuwen, Verbrugh H.* Severity of nonbullosus Staphylococcus aureus impetigo in children association with strains narboring genetic markers for exfoliative toxin B Panton-Valentine leukocidin and the multidrugs resistance plasmid pSK41. J Clin Microbiol 2003; 41: 3017—3021.
19. *Vandenesch F., Naimi T., Enright M.C., Lina G., Nimmo G.R.* Community-acquired metacillin-resistant Staphylococcus aureus carring Panton—Valentine leukocidin genes:worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9: 8: 978—984.
20. *Захарова Ю.В.* Оценка состояния микробного статуса у медицинского персонала многопрофильных стационаров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово 2008.
21. Метициллинрезистентные Staphylococcus aureus — возбудители внутрибольничных инфекций: идентификация и генотипирование. Методические рекомендации. М 2006.
22. *Miller M.A., Dascal A., Portnoy J., Mendelson J.* Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant Staphylococcus aureus after widespread use of nasal mupirocin ointment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 12: 811—813.
23. *O'Brien F.G., C. Price W.B. Grubb, Gustafson J.E.* Genetic characterization of the fusidic acid and cadmium resistance determinants of Staphylococcus aureus plasmid pUB101. J Antimicrobiol Chemother 2002; 50: 313—321.
24. *Lansdown A.B.* Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. Curr Probl Dermatol 2006; 33: 17—34.
25. *Von Nägeli K.* On the oligodynamic phenomenon in living cells. Denkschriften der Schweizerischen Naturforschenden. Gesellschaft 1893; 33: 1: 174—182.
26. *Lansdown A.B.* Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. J Wound Care 2002; 11: 4: 125—130.
27. *Feng Q.L., Wu J., Chen G.Q., Cui F.Z., Kim T.N., Kim J.O.* A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. J Biomed Mat Res Part A 2000; 52: 4: 662—668.
28. *Klueh U., Wagner V., Bryers J.D., Kelly S., Johnson A.* Efficacy of silver-coated fabric to prevent bacterial colonization and subsequent device-based biofilm formation. J Biomed Mat Res Part B 2000; 53: 621—631.
29. *Jamanaka M., Hara K., Kudo J.* Bacterial actions of silver ion on Escherichia coli, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. Appl Environ Microbiol 2005; 71: 11: 7589—7593.
30. *Nadworny P.L., Wang J., Tredget E., Burrell R.E.* Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model. Nanomedicine: Nanotech Biol Med 2008; 4: 3: 241—251.

31. *Bhol K., Schechter P.* Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis. Br J Dermatol 2005; 152: 6: 1235—1242.

32. *Wright J.B., Lam K., Buret A.G., Olson M.E., Burrell R.E.* Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing. Wound Rep Reg 2002; 10: 3: 141—151.

33. *Lok C., Ho C., Chen R., He Q., Yu W., Sun H.* Silver nanoparticles:partial oxidation and antibacterial activities. J Biol Inorg Chem 2007; 4: 527—534.

34. *Liau S.Y., Read D.C., Pugh W.J., Furr J.R., Russel A.D.* Interaction of silver nitrate with readily indentifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. Lett Appl Microbiol 1997; 12: 4: 527—534.

35. *Yoshida T., Ohura T., Sugihara T., Yoshida T., Ishikawa T., Homma K.* Clinical efficacy of silver sulfadiazine (AgSD:Geben cream) for ulcerative skin lesions infected with MRSA. Jpn J Antibiot 1997; 50: 1: 39—44.

36. *Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р.* Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных с пиодермиями. Вестн дерматол венерол 2014; 1: 75—80.

37. *Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В., Прохоренко А.В., Жарков А.В.* Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Вестн Новгород гос университета 2010; 59: 42—48.

38. *Резникова М.М., Корсунская И.М., Трофимова И.Б., Тамразова О.Б.* Опыт применения аргосульфана в местной терапии язвенных дефектов кожи разного генеза. Клин дерматол венерол 2004; 4: 89—91.