

## Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах

А.Ю. Сергеев<sup>1</sup>, Г.Н. Бурцева<sup>2</sup>, В.Ю. Сергеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Научно-Исследовательский Центр «Клиника Дерматологии», Москва

## Cutaneous staphylococci: fighting the bacterial resistance in treatment of common inflammatory skin disease

A.Y. Sergeev<sup>1</sup>, G.N. Burceva<sup>2</sup>, V.Y. Sergeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Central Research Dermatology Clinic, Moscow

### Аннотация

Новые исследования микробиома человека в норме и при патологии подчеркивают значение популяции стафилококков в поддержании экосистемы кожи и роль *Staphylococcus aureus* в этиологии и патогенезе как пиодермий, так и ряда других распространенных дерматозов. Наряду с островами патогенности в геноме золотистого стафилококка найдены детерминанты резистентности к современным противомикробным средствам. Проблема антибиотикорезистентности бактерий может быть решена не только внедрением принципиально новых лекарств, но и рациональным использованием уже известных противомикробных средств, одним из которых является фузидовая кислота. Многолетний опыт применения наружных препаратов фузидовой кислоты показывает их эффективность и безопасность с низкой вероятностью развития резистентности микробов. Наше многолетнее мониторинговое исследование чувствительности кожных стафилококков подтвердило перспективы использования препаратов фузидовой кислоты даже на фоне множественной резистентности к большинству остальных наружных противомикробных препаратов. Крем и мазь на основе фузидовой кислоты остаются средствами выбора в лечении пиодермии и инфекционных осложнений хронических воспалительных дерматозов.

### Ключевые слова

Микробиота, бактерии, стафилококки, *Staphylococcus aureus*, антибиотики, противомикробные средства, устойчивость к антибиотикам, фузидовая кислота

### Summary

Recent studies of human microbiome emphasize the significance of staphylococci for maintaining the skin ecosystem and the role of *Staphylococcus aureus* in the etiology and pathogenesis of impetigo as well as other common chronic inflammatory dermatoses. Along with certain pathogenicity islands, the determinants of antimicrobial resistance have been found in the genome of *Staphylococcus aureus*. The issue of antibiotic resistance can be solved not only by introduction of principally new antimicrobial compounds, but also by rational exploitation of topical armamentarium in use, including fusidic acid. The efficiency and safety of topical fusidic acid as well as its low potential for development of bacterial resistance has been proven by years of usage. Our 5-year study on antibacterial susceptibility of cutaneous staphylococci may add evidence to the pool of existing clinical and microbiological data favoring continued use of topical fusidic acid despite the multiple resistance of cutaneous bacteria to other antimicrobials. Cream and ointment with 2% fusidic remain as the treatment of choice for impetigo and secondary infection in certain chronic inflammatory dermatoses.

### Keywords

Microbiota, bacteria, staphylococci, *Staphylococcus aureus*, antibiotic therapy, chemotherapy, antimicrobial resistance, fusidic acid

Кожа человека – место обитания множества микробных сообществ, заселяющих как ее поверхность, так и придатки. На поверхности кожи

может обитать, в среднем, более 10 миллиардов бактерий, из расчета примерно 1 миллион на каждый квадратный сантиметр [1]. Кожную

микробиоту (микробиом) сегодня рассматривают как часть метаорганизма, включающего макроорганизм человека и совокупность всех его микроорганизмов – симбионтов. Это предполагает наличие сложных отношений между микробиотой и организмом человека, и в первую очередь – с его иммунной системой, которая не только регулирует взаимодействие организма с микробиотой, но и во многом сама формируется под ее влиянием. Различные изменения и события в жизни макроорганизма, включая использование антибиотиков, могут оказывать влияние на кожный микробиом. С другой стороны, изменения микробиоты, в свою очередь, приводят к изменениям иммунной системы, обуславливающим развитие хронических воспалительных и аутоиммунных процессов и в целом воспринимаемым как «дисбиотические состояния» метаорганизма [2].

### Новые исследования микробиома кожи

Состав микробиома кожи определяется комплексом факторов, включающих: возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и тип используемых моющих средств, климат, расу, профессию, и другие, в том числе условия временного действия [3]. Современные исследования микробиома кожи, использующие данные молекулярных методов (16S rРНК для бактерий и ITS-регионы для грибов), показывают существенно большее таксономическое разнообразие, чем классические исследования до 1980-х гг. [4]. Топографическое разнообразие микробиоты на коже больше, чем в полости рта или кишечнике, однако временная вариация сравнительно меньше [5]. Физиологически сопоставимые участки кожи заселены сходными сообществами микробов. Среди крупных таксонов преобладают Actinobacteria (более 51% биоты), Firmicutes (до 24%), Proteobacteria (около 16%), Bacteroidetes – около 6%. Среди 205 выявленных родов бактерий, более чем 62% исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22,8%; Actinobacteria), *Propionibacterium* (23,0%; Actinobacteria), *Staphylococcus* (16,8%; Firmicutes) [6]. В одном из последних исследований Oh и соавт. (2014) показано, что из образцов на коже человека может быть выделено более 2300 бактериальных, более 1300 вирусных, почти 400 грибных и около 70 – архейных геномов [7]. Разнообразие микробиомов определяется индивидуальными особенностями макроорганизма и локализацией на коже, откуда выделен микроб, что особенно проявляется у стафилококков [7]. Индивидуальные особенности генома человека

и его микробиоты позволяют исследователям охарактеризовать специфические метагеномы, в том числе – для описания заболеваний кожи. Однако значительная доля геномов выделяемых с кожи распространенных бактерий: таких, как пропионибактерии, коринебактерии и стафилококки, остается неизученной.

Продолжаются исследования особой формы организации микробиоты: биопленки. Это подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество, играющее свою роль в патогенезе и устойчивости к терапии многих инфекций [8]. Образование биопленки – многоступенчатый процесс, с последовательным прикреплением микробов к поверхности, затем перманентной адгезией к субстрату, и, по мере размножения микроорганизмов и роста колоний – дифференцировкой и обменом генами. Биопленка повышает толерантность микроорганизмов, находящихся в матриксе, к антимикробным агентам, действию факторов защиты макроорганизма и в целом к стрессовым условиям. Концентрации многих антибиотиков, требуемые для уничтожения бактериальной биопленки, выходят за пределы максимальных терапевтических [9, 10]. Современные исследователи допускают конкуренцию между различными популяциями бактерий на коже за питательные вещества или рецепторы адгезии, например между *S. aureus* и коринебактериями или между разными стафилококками [11]. В частности, сериновая протеиназа Esp *S. epidermidis* разрушает биопленку *S. aureus* [12, 13].

### Роль стафилококков в экосистеме и патологии кожи

Большинство исследований микробиома кожи здоровых добровольцев изучает распространение и варибельность комменсала *S. epidermidis* [1, 7]. Другие коагулазо-отрицательные стафилококки, включая *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. simulans* и *S. cohnii*, также регулярно выделяются с поверхности кожи. Несмотря на то, что *S. aureus* – один из главных возбудителей инфекции кожи и мягких тканей человека – не считается комменсалом кожи, в области ноздрей он может быть выделен примерно у 20% населения [14]. Сам факт колонизации *S. aureus* ранее рассматривался как фактор риска для бактериемии, при этом назальная «деколонизация» снижает вероятность выделения золотистого стафилококка с поверхности кожи [15]. Для понимания того, как разные стафилококки заселяют кожу

в норме и при патологии, необходимо сравнительное изучение их геномов, факторов патогенности и адаптации. Значительное внимание исследователей привлекают факторы адгезии стафилококков: молекулы MSCRAMM (12 у *S. epidermidis* и до 20 у *S. aureus*) [16], позволяющие им заселять разные ниши в норме и при патологии, в том числе – слущенный эпителий [17]. Спектр молекул макроорганизма, представляющих рецепторы для адгезинов *S. aureus*, включает коллаген, цитокератин-10, фибриноген и фибронектин, инволюкрин и лорикрин, а также разные липиды кератиноцитов [15]. Из них фибронектин-связывающий белок *S. aureus* связывается, например, также и с IgE и представляется как антиген для реакций клеточного иммунитета, т.е. может участвовать в процессах воспаления при atopическом дерматите [18]. В целом, кожа человека является не идеальной, а стрессовой средой для стафилококков, подвергающихся высыханию, осмотическому стрессу, воздействию противомикробных пептидов и жирных кислот. В последнее время описан ряд механизмов, с помощью которых стафилококки противостоят агрессивному воздействию макроорганизма и выживают на поверхности кожи: стафилоксантины, системы распознавания антимикробных пептидов ApsRS и GraRS, аргининовый катаболический мобильный элемент ACME, кардиолипиды и другие [15]. Секвенирование генома *S. aureus* выявило большое количество известных факторов патогенности [19]. Колонизация кожи *S. aureus* ассоциируется с atopическим дерматитом, причем недавно анализ 16 rПНК последовательностей показал, что у детей-атопиков к моменту обострения разнообразие кожной микробиоты сокращается наряду с ростом популяции *S. aureus*, а в ремиссии это разнообразие восстанавливается [20]. Это пытаются объяснить сниженной способностью макроорганизма к выработке противомикробных пептидов [21]. Обострения ряда дерматозов традиционно связывают с энтеротоксинами *S. aureus*, выступающими и как суперантигены в патогенезе псориаза, и как антигены для IgE, уровни которых связаны с тяжестью atopического дерматита [22], причем их генетические детерминанты выявляются при анализе клинических изолятов, полученных отечественными авторами [23]. Выработывая дельта-токсин, индуцирующий дегрануляцию тучных клеток, *S. aureus* может запускать местное воспаление, стимулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет [24]. Образование биопленок стафилококками приводит к закупорке потовых

желез, принимая участие в патогенезе atopического дерматита [25], и мы не можем исключить аналогичного влияния при акне [26]. В секрете потовых желез содержится противомикробный пептид дермицидин, защищающий кожу от золотистого стафилококка при колонизации и стафилодермиях [27]. Дефицит дермицидина отмечается при atopическом дерматите с анамнезом часто рецидивирующих инфекций [28].

Ряд бактерий, в том числе другие стафилококки – заурадные комменсалы кожи – вырабатывают противомикробные факторы, препятствующие росту *S. aureus*, в том числе фенол-растворимые модулины [29]. Хотя эрадикация *S. aureus* не является основной стратегией лечения atopического дерматита, избирательное удаление этих бактерий из очагов atopического дерматита с последующим восстановлением естественного микробного пейзажа кожи, рассматривается как перспективный подход к контролю обострений [2].

#### **Клинические аспекты стафилококковой колонизации**

Носительство кожных стафилококков, включая *S. aureus* и устойчивые к антибиотикам штаммы, широко отмечается в практике дерматологов и может осложнять оценку участия других микробов в патогенезе дерматозов [26]. В целом, в дерматологической клинике *S. aureus* может быть выделен у 13–59% всех пациентов и у 15–26% медицинского персонала, в том числе 45–61% – метициллин-резистентные штаммы [30]. Регулярное, с частотой около 26%, выделение *S. aureus* отмечается также у родственников пациентов с разными нозологиями и у врачей общей практики [26]. Группа Волгоградского НИПЧИ на основе молекулярно-генетического анализа 545 штаммов микроорганизмов, выделенных от 578 пациентов хирургического и терапевтического профиля, установила, что стафилококки выделяются от 79% пациентов, причем с почти вдвое большей степенью обсемененности – в терапевтическом отделении, и с еще более высокой вероятностью обнаружения у старшего (62,5%) и среднего (37,5%) медицинского персонала. При этом носительство *S. aureus* на слизистых оболочках носовых ходов здоровых лиц в той же городской популяции выявлялось в 44,6–55,1% [31]. О.В. Фалова в 2011 г., обследуя 270 пациентов с псориазом, экземой и atopическим дерматитом в стационаре Ульяновского КВД, выявила колонизацию золотистым стафилококком у 50,4% обследованных, причем в очагах поражения количество бактерий на порядок превышало их

содержание на интактных участках кожи. Показатели интенсивности адгезии и антилизоцимной активности *S. aureus* оказались выше у штаммов, выделенных в очагах поражения [32]. Позднее эти же авторы определили, что *S. aureus* составляет 43,8% культур стафилококков, выделявшихся с пораженной (79,8%) и интактной (81,3%) кожи 250 больных распространенными дерматозами, однако на пораженных участках доля *S. aureus* составляла 43,8%, а на интактных – 22,2% [23]. Индекс тяжести атопического дерматита EASI оказывается выше на фоне колонизации золотистым стафилококком, что связано также с большей частотой визитов к дерматологу по поводу обострений заболевания [33].

Разными отечественными авторами установлено, что при атопическом дерматите золотистый стафилококк в высоких титрах может выявляться не менее, чем у 75% болеющих детей, а при тяжелом течении заболевания выделяется исключительно *S. aureus* [34, 35]. В. Г. Арзумян и соавторы (2004) показали, что частота встречаемости золотистого стафилококка в контактных посевах с кожи снижается в ряду диагнозов: атопический дерматит – экзема – акне – псориаз – себорейный дерматит с 89 до 18%, причем выявление обсемененности *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* находится в обратной взаимосвязи с *S. aureus* [36].

В нашем четырехлетнем исследовании стафилококковой колонизации кожи у дерматологических пациентов средняя плотность выделенных культур (обсемененность стафилококками) составила  $3,58 \times 10^3$  КОЕ / $\text{дм}^2$ , при этом у больных с акне и фолликулитами обсемененность была достоверно выше, чем в смешанной контрольной группе из здоровых лиц и больных с другими причинами обращения к дерматологу, а также в группе медицинского персонала [26, 37]. В группе медперсонала обсемененность была выше на груди и спине, а не на лице. Среди выделенных от пациентов видов стафилококков доминирующими были: *S. aureus* (65,3%), *S. intermedius* (15,9%), *S. epidermidis* (12,9%), *S. haemolyticus* (4%) и *S. saprophyticus* (1,6%). В контрольной группе *S. aureus* выделялись почти с той же частотой (64,5% против 65,4% у больных с акне), реже выделялись *S. epidermidis*, но чаще *S. intermedius* и *S. saprophyticus*. Для каждого из выделенных в контрольной группе видов степень обсемененности была в 1,56–2,5 раза ниже, однако для *S. aureus* это было заметно в меньшей степени. Видовая структура выделенной микробиоты не имела достоверных взаимосвязей с полом и

возрастом, клинической формой и тяжестью заболевания, выраженностью воспалительных явлений, опытом обращения к дерматологу или лечения антибиотиками [37].

### Современные данные об устойчивости кожных бактерий к антибиотикам

Новые исследования разнообразия кожной микробиоты дополняют известные факты о механизмах устойчивости микробов к антибактериальным средствам. Так, при анализе генов, кодирующих факторы антибиотикорезистентности бактерий, в некоторых локализациях на коже чаще выявляются помпы MATE или факторы резистентности к линкозамидам. Широко на коже выявляются бактериальные гены, кодирующие такие факторы резистентности, как бета-лактамаза, rHNK метилтрансфераза, энергозависимые насосы и другие [7]. Резистентные к антибиотикам бактерии могут выделять связывающие антибиотик белки или защитные ферменты, защищая все чувствительные к данному препарату бактерии в биопленке [8]. Возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [39]. Так, Diep B.A. и соавт. (2006) показали передачу генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высоко патогенному штамму резистентного к метицилину *S. aureus* [40].

В настоящее время растет число метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA), что связывают, в том числе, с миграцией населения и распространением эндемических устойчивых штаммов [40]. Поиск метициллин-резистентных штаммов среди стафилококков, актуальных для дерматологической практики за рубежом выявил средние показатели в 35,7% штаммов MRSA в 2005-2011 гг. с растущей долей устойчивости не только по метицилину, но также по клиндамицину, гентамицину, триметоприм-сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину [41]. Обнаружение метициллин-резистентных штаммов сталкивается с проблемой так называемой скрытой резистентности, демонстрируемой оксациллин-чувствительными штаммами *S. aureus* (OS-MRSA) и носителями гомолога *tesC* в кассетном элементе *tes XI*, которые не выявляются стандартными тестами [42].

В России у пациентов, госпитализированных в стационары 17 регионов в 2000-2001 гг. среди штаммов *S. aureus* была определена устойчивость к эритромицину у 39,6%, к тетрациклину 37,1%, гентамицину 30,7%, клиндамицину 27,1%, ципрофлоксацину 13,1%, к хлорамфениколу

43,1%, а метициллин-резистентных 33,6% [43]. Вопрос об устойчивости кожных стафилококков к противомикробным средствам в нашей стране был широко поставлен группой Арзуманян В.Г. в 2005 г. [44]. Авторы выделили 85,2% штаммов, устойчивых к эритромицину, 43,8% - к клиндамицину и 47,1% - к доксициклину. Однако в данной работе обследован всего 61 пациент, и при большом количестве оцененных антибиотиков и антисептиков изучение взаимосвязи устойчивости с клинической картиной и опытом предшествовавшего лечения не проводилось. Несмотря на то, что для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, рекомендуются цефалоспорины I-II поколений, макролиды и эритромицин назначают в случаях сенсбилизации к пенициллину, особенно у больных с atopическим анамнезом [45]. Показано, что в ходе лечения акне наружными препаратами эритромицина в течение 12 недель вероятность обнаружения популяции коагулазонегативных стафилококков на коже вырастает до 98% и не снижается впоследствии, причем не только в зонах лечения, но и на коже других локализаций и на слизистой носа [46].

Причиной устойчивости кожных стафилококков к антибиотикам может быть бесконтрольное использование наружных противомикробных препаратов, в том числе средств безрецептурного отпуска [47, 48]. Одной из наиболее распространенных причин использования наружных антибиотиков и антисептиков является угревая сыпь, поражающая значительную долю молодых людей развитых стран [47]. Вопрос о колонизации кожи

*S. aureus* в ходе лечения акне антибиотиками и развитию устойчивой к тетрациклину популяции этих бактерий вызывает дискуссию в последнее время [49]. Нами была установлена достоверная при  $p < 0,05$  взаимосвязь между чувствительностью к тетрациклину и сообщенным опытом использования антибиотиков разных групп для лечения акне в течение года, особенно для доксицилина при  $p < 0,02$ . Кроме того, оказалось, что от пациентов, использовавших наружную форму эритромицина, устойчивые к доксициклину штаммы стафилококков выделялись на 9,8% чаще, что было характерно и для линкомицина, и для ко-тримоксазола [27, 36].

Фузидовая кислота как современное противомикробное средство

Фузидовая кислота – антибиотик грибного происхождения, впервые выделенный из плесневого гриба *Fusidium coccineum* еще в 1960 г. Это карбоксильная кислота с молекулярной массой 525,7, принадлежащая к группе тетрациклических тритерпеноидов (рис. 1).

Химическое строение фузидовой кислоты оказалось ближе скорее к кортикостероидам, чем к какой-либо из известных на момент выделения групп антибиотиков [50.]. Фузидовая кислота липофильна, но ее натриевая соль  $C_{31}H_{47}NaO_6$ , также используемая в фармацевтической промышленности, растворима в воде. Химическая близость фузидовой кислоты к кортикостероидам не сообщает препаратам на ее основе каких-либо фармакодинамических «стероидных» свойств, однако объясняет ее проникновение в

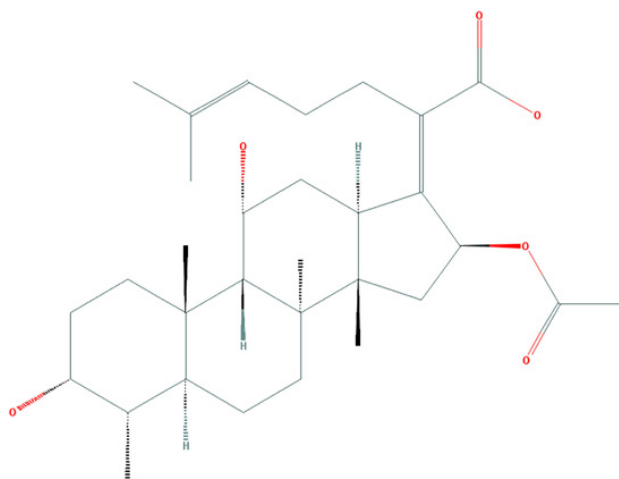


Рис. 1. Строение фузидовой кислоты

кожу и депонирование в роговом слое эпидермиса [51]. Проникновение фузидовой кислоты через неповрежденную кожу составляет 0,18–0,23% (для натриевой соли) с хорошим распределением в более глубокие слои эпидермиса; оно идет более активно при повреждениях и изменениях рогового слоя, характерных для наиболее распространенных дерматозов [52].

Антибактериальное действие фузидовой кислоты основано на подавлении белкового синтеза путем взаимодействия с фактором элонгации G (EFG2): специфичной для прокариот молекулой, участвующей в рибосомальной транслокации. Стабилизируя на рибосоме EFG, связанный с органическими фосфатами, фузидовая кислота нарушает гидролиз гуанинофосфатов и останавливает удлинение синтезируемой пептидной цепи [53]. Допускаются родственные вспомогательные механизмы противомикробного действия фузидовой кислоты, как и ее иммуномодулирующее действие [54]. Определенный интерес представляет специфическое действие фузидовой кислоты на стафилококки «под порогом» МПК, связанное с подавлением вирулентности за счет препятствия синтезу протеина А и снижения резистентности бактериальной клетки к фагоцитозу и лизису нейтрофилами [55].

Бактериостатическая активность фузидовой кислоты при определенных концентрациях дополняется бактерицидной преимущественно для грамположительных бактерий. В частности, для стафилококков МБК превышает МПК в 8–32 раза, что удовлетворяет критериям истинно бактерицидного препарата [54]. Наиболее высокая активность фузидовой кислоты в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*, в связи с чем ее препараты долгое время рассматривались как специфическое средство против золотистого стафилококка (МПК<sub>90</sub> 0,06–1,56) [54]. Вместе с тем, препарат активен в отношении ряда стрептококков, коринебактерий, менингококков и нейссерий, возбудителей респираторных инфекций, клостридий и пропионибактерий (табл. 1).

Высокие концентрации фузидовой кислоты в наружных формах позволяют добиваться хороших клинических результатов даже на фоне повышенных МПК [56]. В целом, для стафилококков критериями чувствительности считаются МПК менее 0,25 мг/л (зона задержки роста 22 и более мм), а резистентности – более 2 мг/мл или менее 17 мм [54]. Особую клиническую ценность препаратам фузидовой кислоты в настоящее время придает острая актуальность проблемы лечения инфекций, обусловленных метициллин-резистентными стафилококками, в связи с чем МПК фузидовой кислоты для *S. aureus* в последнее время рассматривают отдельно у MRSA и MSSA-штаммов [54].

Профиль безопасности фузидовой кислоты хорошо изучен как для ее местных форм, так и для препаратов системного действия. Хорошая переносимость наружных форм фузидовой кислоты может объясняться не только «беспроблемностью» ее (все же маловероятной) системной резорбции, но также и синтезом родственных ей соединений грибами – историческими симбионтами человека и его окружения [55]. По сравнению с другими наружными противомикробными препаратами, у фузидовой кислоты отмечается в несколько раз меньшая частота (менее 1%) положительных реакций замедленной гиперчувствительности при использовании patch-тестов, в том числе у атопиков [57].

Фузидовая кислота для наружного применения в настоящее время выпускается в виде крема «фуцидин» (фузидовая кислота 2%) или мази «фуцидин» (фузидат натрия 2%) для наружного применения компанией ЛЕО Фармасьютикал Продактс (Дания). Эти препараты давно доступны в России, странах Европы, Азии и Латинской Америке. В России также зарегистрированы комбинированные препараты: крем «фуцидинГ» (2% фузидовой кислоты с 1% гидрокортизона ацетатом) и крем «фуцикорт» (2% фузидовой кислоты с 1% бетаметазона валерата).

**Таблица 1. Минимальные подавляющие концентрации фузидовой кислоты, актуальные для дерматологии**

Возбудитель	МПК 90 (мг/л)	Состояние
<i>Staphylococcus aureus</i> *	0,25	Пиодермии
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,25	Носительство
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	0,06	Эритразма
<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0	Акне
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	Пиодермии

\* Включая метициллин-резистентные штаммы

### Препараты фузидовой кислоты в эпоху мультирезистентности бактерий

Уже ранние исследователи эффективности препаратов на основе фузидовой кислоты отмечали ее исключительное действие на *S. aureus*, сохраняющееся на фоне устойчивости к бета-лактамам антибиотикам с рабочими МПК 0,04–0,16 мг/л [58]. Когда в 1970-х гг. значительное внимание врачей привлекла проблема устойчивости к пенициллину, эффективность мази «фуцидин» стали сопоставлять с эффективностью системных бета-лактамов антибиотиков и клиндамицина, отдавая ей предпочтение в лечении стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей [59]. В целом до 1980 г. устойчивость к фузидовой кислоте по сообщениям зарубежных исследователей не превышала 2,3% [60]. Особенности химического строения фузидовой кислоты, не имеющей аналогов в каком-либо классе антибиотиков, исключают механизмы перекрестной устойчивости, характерные для многих противомикробных препаратов [61].

В настоящее время известны молекулярные механизмы устойчивости бактерий к фузидовой кислоте. Они включают модификацию мишени (структурные изменения фактора элонгации), снижение проницаемости оболочки бактерий и ферментативную инактивацию препарата. Первый механизм обусловлен редкими хромосомными мутациями (спонтанными гена *fusA*). Однако в последнее время исследователи чаще рассматривают горизонтальную – плазмидную – передачу гена устойчивости *fusB*. Продукты его экспрессии и их гомологи, кодируемые геном *fusC*, представляют белки, связывающиеся с самим фактором элонгации G. [62]. Второй механизм также является плазмидным, а третий описан не у стафилококков. В то же время, общая доля резистентных к фузидовой кислоте штаммов золотистого стафилококка может составлять всего 1–3% (до 5–6% в случае MRSA) [54]. С начала использования фузидовой кислоты в Европе до середины 1980-х гг. резистентность стафилококков выросла с 0,8 до 1%, а еще через 11 лет составляла 1,9% (3,1% для MRSA) несмотря на широкое использование как наружных, так и системных препаратов на ее основе [54]. В то же время, исследования 1998–2001 гг. показали большую встречаемость резистентных к фузидовой кислоте штаммов среди стафилококков, чувствительных к метициллину [63]. Наиболее высокой за все время вероятностью выделения устойчивых штаммов оказалась у детей с импетиго в Западной Европе в 2004 г. [64]. Однако

в целом, в странах Европейского Союза доля устойчивых штаммов в 1990–2010 х. гг. не превышала 10%, а в Канаде и Австралии не изменилась в 1988–2005 гг. [61].

В Китае в 2011 г. устойчивость к фузидовой кислоте отмечалась только у 2,2% пациентов, что может быть связано с более поздним внедрением препарата [60]. В Сингапуре среди госпитализированных дерматологических пациентов выделяемость устойчивых штаммов стафилококков составила 11%, что почти в два раза выше, чем у больных из других отделений [65]. Устойчивость регистрируется почти втрое чаще, если препараты фузидовой кислоты назначались пациенту в течение последних шести месяцев [66]. В качестве возможных причин развития устойчивости к фузидовой кислоте назывались ее бесконтрольное использование врачами общей практики, безрецептурный отпуск, неоправданно продолжительное использование дерматологами или «избыточная» профилактика инфекционных осложнений при атопическом дерматите и ряде других состояний, в связи с чем предлагалось даже ограничить широкое использование препарата, чтобы сохранить его противомикробный потенциал [67]. Однако продолжительное наблюдение детей с осложненным атопическим дерматитом не выявило развития устойчивости к фузидовой кислоте [68]. Клинический аудит случаев выделения устойчивых штаммов золотистого стафилококка в 2013 г. установил, что за исключением самого факта использования фузидовой кислоты в анамнезе, нет никаких других клинико-эпидемиологических факторов, ассоциированных с развитием устойчивости к препарату [65]. Тем не менее, в ряде европейских стран более широкое назначение фузидовой кислоты дерматологами не коррелирует с частотой регистрируемой устойчивости [69]. Местами в Европе наблюдается даже снижение доли штаммов *S. aureus*, устойчивых к фузидовой кислоте и выделенных от больных с импетиго и атопическим дерматитом в течение 2005–2011 гг. [70]. Допускается, но не подтверждена передача устойчивых клонов стафилококков среди дерматологических пациентов [65].

### Опыт использования фузидовой кислоты в дерматологии

Фузидовая кислота на протяжении более 50 лет использования в дерматологии рассматривается как эффективное средство для лечения пиодермий. Ранние исследователи фузидовой кислоты предлагали ее для лечения не только пи-

одермий, но также эритразмы и акне, паронихий и фурункулов [71]. Как показания к назначению препаратов фузидовой кислоты до настоящего времени рассматриваются также вторичная инфекция на фоне чесотки и после укусов насекомых. Многие исследования эффективности препаратов фузидовой кислоты были проведены до внедрения критериев доказательной медицины. Тем не менее, за первые годы использования этих препаратов удалось показать преимущество фузидовой кислоты в сравнении с плацебо и наружными антибиотиками первых поколений [72, 73]. Одним из ранних сравнительных исследований фузидовой кислоты в виде мази (фузидат натрия) с мупироцином стала работа White и соавт. (1989) г., продемонстрировавшая сходные показатели клинической эффективности в группе из 413 пациентов с кожными инфекциями в общей медицинской практике (93 и 97% эффективности) при микробиологической «элиминации» 89–93% штаммов, в основном золотистого стафилококка и *Str. pyogenes* [74]. В классическом сравнительном исследовании Sutton (1992) 177 пациентам с импетиго лица назначались либо фузидовая кислота, либо мупироцин (псевдомоносовая кислота) трижды в сутки, с оценкой результатов на 6–8 день после начала лечения. В обеих подгруппах пациентов была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность лечения, составившая 96,8% для фузидовой кислоты. Клинический эффект отмечался даже в тех случаях, где у штаммов микробов была зарегистрирована МПК для фузидовой кислоты, превышающая 1 мг/л. Автор работы указывает на большую удовлетворенность пациентов результатами лечения в подгруппе фузидовой кислоты, что отмечалось ранее и может быть связано с меньшей частотой побочных эффектов или меньшей приемлемостью мупироцина при лечении очагов на коже лица [75]. Так, Langdon и Mahapatra, проводя свое сравнительное исследование мупироцина и крема фузидовой кислоты в 1990 г., нашли что при сопоставимой клинической эффективности вдвое большее число пациентов отметили побочные эффекты мази мупироцина [76]. Западноевропейские исследователи подчеркивают более высокую экономическую эффективность фузидовой кислоты по сравнению с мупироцином [77]. Преимущество фузидовой кислоты в лечении ограниченной пиодермии по сравнению с пероральными исследованиями было подтверждено в кохрановском мета-анализе [78]. В настоящее время для лечения пиодермии

считается достаточным назначение крема или мази фузидовой кислоты в течение 7 дней [79]. Внедрение в практику дерматологов новейших соединений не ограничивает использование препаратов фузидовой кислоты. В частности, ретапамулин, зарегистрированный в ряде развитых стран в 2000-х гг., не превосходит фузидовую кислоту по клинической эффективности и, по мнению британских исследователей, не может замещать фузидовую кислоту в качестве средства выбора при пиодермии [80, 81].

Сочетание фузидовой кислоты с кортикостероидными гормонами нашло применение в лечении инфицированных экзематозных сыпей, что также подтверждено данными сравнительных клинических исследований [82]. В таких случаях рекомендуется начинать лечение комбинированным препаратом («фуцидин г») с переключением на кортикостероидный монопрепарат через 2 недели [83]. В случаях осложненного атопического дерматита, включающих стафилококковую суперинфекцию, фолликулиты и фурункулез, может быть назначен комбинированный препарат «фуцикорт». Применение фиксированных комбинаций кортикостероидных препаратов умеренной силы с фузидовой кислотой может предотвращать развитие резистентной вторичной инфекции [84, 85].

Среди отечественных исследователей клинического применения фузидовой кислоты Л.П. Мазитова (НЦЗД, Москва) отметила высокую эффективность крема и мази «фуцидин» в лечении 50 детей с пиодермиями и вторичной инфекцией, осложняющей чесотку и атопический дерматит, с купированием основных симптомов на 5–7 день лечения. Устойчивость к фузидовой кислоте была зарегистрирована в 2,7% случаев [86]. Высокие эффективность и безопасность лечения препаратами фузидовой кислоты отмечали также А. С. Агафонов и В. А. Ревякина (2011), в том числе для лечения осложненного атопического дерматита с использованием комбинированного препарата «фуцикорт» [87]. Высокую эффективность крема и мази «фуцидин» наблюдала также И.В. Хамаганова, лечившая группу из 56 детей с пиодермией, в том числе 33 – на фоне атопического дерматита [88]. Большая работа по изучению эффективности препаратов фузидовой кислоты была проведена группой исследователей под руководством проф. С.А. Масюковой, наблюдавших 240 пациентов с пиодермиями и импетигиозными осложнениями атопического дерматита. Клиническое выздоровление в группе наблюдения через 14



дней отмечалось у 160 (66,6%, в том числе все больные с пиодермией), клиническое улучшение – у 75 (31,3%), улучшение – у 5 (2,1%) больных с атопическим дерматитом. Доля чувствительных к фузидовой кислоте штаммов стафилококков составила 93,4% [89].

Вопросы использования препаратов фузидовой кислоты в дерматологической и общей медицинской практике на фоне всеобщей проблемы антибиотикорезистентности остаются дискуссионными. Так, еще в 1990 г. D. Shanson было отмечено, что за 25 лет активного использования препаратов фузидовой кислоты в Западной Европе не было значительных сообщений о резистентности стафилококков, среди которых 98–99% клинических изолятов *S. aureus* оставалось чувствительными к фузидовой кислоте [90]. Чтобы дополнить опыт отечественных и зарубежных авторов, изучавших чувствительность кожной микробиоты к препаратам фузидовой кислоты, мы предприняли собственное исследование.

#### **Исследование антибиотикорезистентности кожной микробиоты**

Мы в 2008–2011 гг. провели мониторинг антибиотикорезистентности у дерматологических пациентов на амбулаторном приеме, наблюдая 873 пациента в возрасте 17–64 лет (средний возраст  $30 \pm 8,5$  лет, 71,4% – женщины). Критерием включения в исследование было выделение от пациентов культур микроорганизмов в рамках единой микробиологической методики. В группу контроля ( $n = 56$ ) входили как здоровые добровольцы, так и медицинский персонал клиники. Посевы проводили методом отпечатков с наиболее пораженных участков кожи лица или туловища на селективную агаризованную среду ЖСА, помещенную в бакпечатки. Сбор материала сопровождался выделением культур и определением чувствительности выделенной микробиоты к широкому спектру противомикробных средств. Видовой состав оценивали по схеме, разработанной В.Г. Арзуманян и соавт. (2004) [91]. Определение чувствительности к препаратам проводили дискодиффузионным способом по усовершенствованному методу Керби-Бауэра с помощью стандартных дисков с антибиотиками (Приказ МЗ РФ № 2675, 1983). Для всех обследованных пациентов регистрировались клиничко-anamnestические данные, включая историю предыдущих обращений к врачу-дерматологу и использование системных (тетрациклины и обобщенно для других групп) и местных (эритромицин-цинк: «зинерит», клин-

дамицин, хлорамфеникол: «левомицетин» и др.) антибиотиков в течение последнего года. Нами было установлено, что женщины в обследованной группе чаще обращались к дерматологу в прошлом (37,2% против 26,2% у мужчин), но без достоверных гендерных различий по использованию каких-либо антибиотиков. Использувавшие топический эритромицин были старше в среднем на 2,7 лет.

Выделенная стафилококковая микробиота продемонстрировала хорошую чувствительность к антибиотиками из группы цефалоспоринов (не менее 88,7% высоко чувствительных штаммов), офлоксацину и ципрофлоксацину (71,9 и 77,7% высоко чувствительных штаммов), а также линкомицину (61,1% высоко и 18,5% умеренно чувствительных штаммов [26]). В отношении антибиотиков других классов были получены менее обнадеживающие результаты. Нечувствительными к тетрациклину оказались около 53% штаммов в подгруппе с диагнозом акне, 60% штаммов в контрольной подгруппе дерматологических пациентов с другими диагнозами и 34,6% в подгруппе медперсонала, различия достоверны при  $p = 0,04$  в сравнении методом Хи-квадрат. Для доксицилина были продемонстрированы еще более заметные различия, с 55% устойчивых штаммов у больных с акне, 56% в контрольной подгруппе других пациентов и лишь 15,4% в подгруппе медперсонала, с достоверностью различий при  $p < 0,001$ . Метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка выделены не были.

При анализе чувствительности к противомикробным средствам штаммов, полученных от больных и в контрольной группе, не было обнаружено достоверных различий в профиле большинства макролидов, всех цефалоспоринов, линкозамидов, фторхинолонов и ко-тримоксазола. Достоверные различия были обнаружены в профиле чувствительности штаммов стафилококков лишь по отношению к тетрациклиновым антибиотикам.

Интересные данные были получены при изучении чувствительности кожных стафилококков к шести антибиотикам, традиционно входящим в состав наружных дерматологических препаратов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наиболее часто устойчивость штаммов стафилококков к противомикробным средствам, используемым в наружных лекарственных формах в дерматологии, отмечалась для эритромицина и хлорамфеникола, наименее часто ее можно было ожидать для

фузидовой кислоты (9,3% штаммов). По доле высокочувствительных штаммов первое место занимает фузидовая кислота, второе – гентамицин, а третье могут разделить неомицин и клиндамицин. При сопоставлении показателей чувствительности между группами наблюдения и контрольной не было выявлено достоверных различий. Тем не менее, в контрольной группе доля устойчивых к фузидовой кислоте штаммов составляла только 2%.

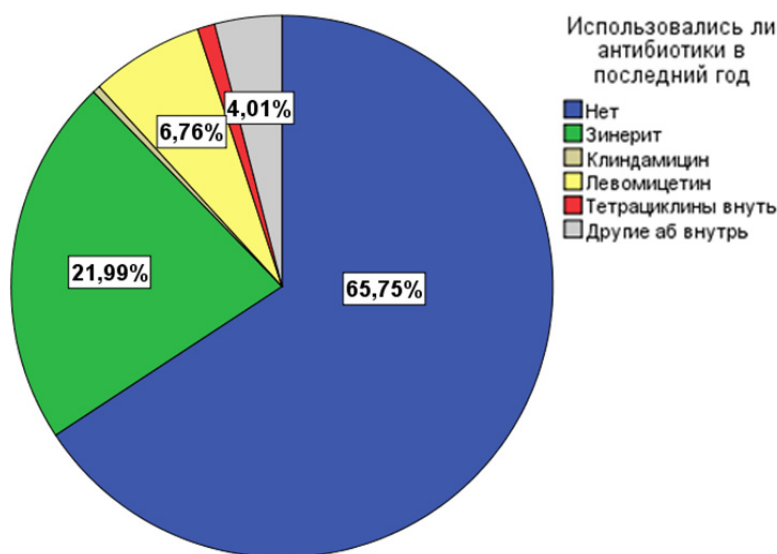
Нами была установлена достоверная взаимосвязь между наличием устойчивости к клиндамицину и фактом обращения к дерматологу в течение года, предшествовавшего наблюдению (при  $p < 0,001$ ). Для других антибиотиков такой взаимосвязи не выявлено. Несмотря на сообщения о предшествовавшем наблюдению

использовании системных и наружных антибиотиков (рис. 2), нам не удалось установить достоверную взаимосвязь между использованием конкретного препарата и устойчивостью к какому-либо отдельному антибиотику из представленных в табл. 2.

В то же время, кластерный анализ показал, что 2/3 штаммов стафилококков, устойчивых к клиндамицину, скорее всего, будут устойчивы также и к хлорамфениколхлорамфениколу. В этом случае, судя по критериям чувствительности стафилококков, препаратом выбора может служить фузидовая кислота, реже гентамицин (при  $p = 0,016$ ). Около 1/3 штаммов, устойчивых к клиндамицину, но чувствительных к хлорамфениколу, оказались чувствительными также к гентамицину (при  $p = 0,034$ ). С другой стороны,

**Таблица 2. Результаты определения чувствительности стафилококков к топическим противомикробным средствам**

Препарат	Протестировано штаммов	Доля штаммов по чувствительности к противомикробным средствам, %		
		Высоко чувствительны	Умеренно чувствительны	Нечувствительны
Эритромицин	867	1,0	5,1	93,9
Клиндамицин	868	42,0	22,6	35,4
Хлорамфеникол	869	15,1	19,3	65,6
Гентамицин	869	51,3	20,1	28,5
Неомицин	574	43,0	33,4	23,5
Фузидовая кислота	868	73,3	16,6	9,3



**Рис. 2. Использование пациентами антибиотиков в течение года, предшествовавшего наблюдению**

устойчивость к фузидовой кислоте была более вероятной (до 12%) у штаммов, устойчивых одновременно к хлорамфениколхлорамфениколу и неомицину, или у чувствительных к хлорамфениколу, но одновременно устойчивых к клиндамицину. Наименее вероятной она была у штаммов, чувствительных к клиндамицину и хлорамфениколу одновременно (при  $p = 0,016$ ). В целом, 79 из 80 (98,8%) штаммов стафилококков, у которых мы выявили устойчивость к фузидовой кислоте, были устойчивы к двум и более другим наружным антибиотикам.

### Заключение

Стафилококки являются важными компонентами микробиома кожи человека, причем на фоне разных патологических состояний их привычное разнообразие склонно к замещению ростом одного вида: *S. aureus*, возбудителя наиболее распространенных инфекций кожи и важного фактора патогенеза наиболее распространенных и хронических дерматозов – от атопического дерматита до угревой сыпи. Актуальность проблемы стафилококковой колонизации кожи и вторичных инфекций в дерматологии остается высокой. Повсеместное использование наружных противомикробных средств служит наиболее вероятной причиной антибиотикорезистентности золотистого стафилококка, из-за которой из клинического обращения в последние годы исключаются целые классы антибиотиков. В этих условиях врачи вынуждены искать эффективную замену ранее использовавшимся, но уже непригодным в клинической практике препаратам. Одним из препаратов эффективной замены является

фузидовая кислота, уровни резистентности к которой в большинстве стран остаются низкими, несмотря на многолетний опыт применения. В нашей работе 71,1% штаммов стафилококков, оказавшихся устойчивыми к двум и более антибиотикам из группы, включающей эритромицин, неомицин, гентамицин, хлорамфеникол и клиндамицин, сохраняли высокую чувствительность к фузидовой кислоте. Преимущество лечения пиодермий наружными препаратами фузидовой кислоты, а не системными антибиотиками, подтверждается и выявленными нами ранее фактами устойчивости кожных стафилококков к тетрациклиновым и макролидным антибиотикам. И отечественные, и зарубежные авторы отмечают высокую эффективность и исключительную безопасность наружных препаратов фузидовой кислоты, среди которых в России известны 2% крем и мазь «фуцидин», комбинированные препараты «фуцикорт» и «фуцидин Г».

Большинство современных клинических рекомендаций предписывают использование препаратов фузидовой кислоты как средства выбора в лечении пиодермий. Препараты наносятся 2–4 раза в разное время суток. Для преодоления антибиотикорезистентности лечение должно проводиться не дольше 2 недель. Эти же рекомендации и сроки включены в европейско-американский консенсус по лечению вторичной инфекции у больных атопическим дерматитом [92]. Наш опыт позволяет утверждать о том, что крем и мазь «фуцидин» могут кратковременно назначаться также при выявленной критической обсеменности очагов поражения при атопическом дерматите, псориазе и угревой сыпи.

### Литература

1. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome research* 2008;18:1043-50. DOI: 10.1101/gr.075549.107
2. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014;346:954-9. doi: 10.1126/science.1260144.
3. Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J*. 2012 Feb; 9(1):14-32. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00836.x
4. Findley K, Grice EA. The Skin Microbiome: A Focus on Pathogens and Their Association with Skin Disease. *PLoS pathogens* 2014;10:e1004436. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004436
5. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326: 1694–1697. DOI: 10.1126/science.1177486
6. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 Aug 21;325 (5943):944-5. DOI: 10.1126/science.1171700
7. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 2014;514:59-64. DOI: doi:10.1038/nature13786
8. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections *Cell Microbiol*. 2009 Jul;11(7):1034-43. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01323.x
9. Conley J, Olson ME, Cook LS, Ceri H, Phan V, Davies HD. Biofilm formation by group A streptococci: is there a relationship with treatment failure? *J Clin Microbiol*. 2003 Sep;41(9):4043-8. DOI: 10.1128/JCM.41.9.4043-4048.2003
10. Koseoglu H, Aslan G, Esen N, Sen BH, Coban H. Ultrastructural stages of biofilm development of *Escherichia*

- coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation. *Urology* 2006 Nov;68(5):942-6. DOI:10.1016/j.urology.2006.06.008
11. Uehara Y, Nakama H, Agematsu K, Uchida M, Kawakami Y, Abdul Fattah A et al. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *Journal of Hospital Infection* 2000;44:127-33. doi:10.1053/jhin.1999.0680
  12. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346-9. doi:10.1038/nature09074
  13. Park B, Iwase T, Liu GY. Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *PloS one* 2011;6:e25880. DOI: 10.1371/journal.pone.0025880
  14. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends in microbiology* 2001;9:605-10. DOI: 10.1016/s0966-842x(01)02254-5
  15. Coates R, Moran J, Horsburgh MJ. *Staphylococci*: colonizers and pathogens of human skin. *Future microbiology* 2014;9:75-91. DOI 10.2217/fmb.13.145
  16. Heilmann C. Adhesion mechanisms of staphylococci. *Bacterial Adhesion*: Springer; 2011. p. 105-23. DOI: 10.1007/978-94-007-0940-9\_7
  17. Roche FM, Meehan M, Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* surface protein SasG and its homologues promote bacterial adherence to human desquamated nasal epithelial cells. *Microbiology* 2003;149:2759-67. doi: 10.1099/mic.0.26412-0
  18. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:82-91. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.034
  19. Baba T, Bae T, Schneewind O, Takeuchi F, Hiramatsu K. Genome sequence of *Staphylococcus aureus* strain Newman and comparative analysis of staphylococcal genomes: polymorphism and evolution of two major pathogenicity islands. *Journal of bacteriology* 2008; 190:300-10. DOI: 10.1128/jb.01000-07
  20. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research* 2012;22:850-9. DOI: 10.1101/gr.131029.111
  21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1151-60. DOI: 10.1056/nejmoa021481
  22. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектол.* 2003; 3:10-23.
  23. Фалова О.Е., Потатуркина-Нестерова Н.И., Ильина Е.Н., Боровская А.Д., Парфенова Т.В. Результаты генотипирования штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных с кожи лиц с хроническими дерматозами. *Фундаментальные исследования* 2012; 11 (1): 51–55/
  24. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Mucoz-Planillo R, Hasegawa M et al. *Staphylococcus* [dgr]-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401. DOI: 10.1038/nature12655
  25. Allen HB, Vaze ND, Choi C, Hailu T, Tulbert BH, Cusack CA et al. The Presence and Impact of Biofilm-Producing *Staphylococci* in Atopic Dermatitis. *JAMA dermatology* 2014;150:260-5DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.8627
  26. Бурцева Г.Н., Сергеев А.Ю., Арзуманян В.Г., Сергеев Ю.Ю.. Перифолликулярная микробиота кожи при акне. Часть I. Общие характеристики колонизации и резистентность к системным антибиотикам. *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология* 2013; 2: 84-87.
  27. Rieg S, Saborowski V, Kern W, Jonas D, Bruckner-Tuderman L, Hofmann S. Expression of the sweat-derived innate defense antimicrobial peptide dermcidin is not impaired in *Staphylococcus aureus* colonization or recurrent skin infections. *Clinical and experimental dermatology* 2014;39:209-12. DOI: 10.1111/ced.12189
  28. Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *The Journal of Immunology* 2005;174:8003-10. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8003
  29. Cogen A, Yamasaki K, Muto J et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS ONE* 2010. 5(1), e8557. DOI: 10.1371/journal.pone.0008557
  30. Pacheco RL, Lobo RD, Oliveira MS, Farina EF, Santos CR, Costa SF, Padoveze MC, Garcia CP, Trindade PA, Quitério LM, Rivitti EA, Mamizuka EM, Levin AS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage in a dermatology unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(12):2071-7. DOI: 10.1590/S1807-59322011001200012
  31. Антонов В.А., Крамарь В.О., Климова Т.Н., Савченко С.С., Панченко А.В., Прокопенко К.М., Пестов А.Ю. Распространенность, молекулярно-генетический анализ и генотипирование стафилококков, колонизирующих жителей крупного промышленного города. *Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований*. 2011; 12: 64-68.
  32. Фалова О.Е. взаимосвязь и степень выраженности адгезивной способности и антилизоцимной активности стафилококков, выделенных с кожи людей, страдающих хроническими дерматозами. *Вестник Томского государственного университета*. 2011; 349: 188-189.
  33. Lipnharski C, d'Azevedo PA, Quinto VP, Bessa G, Bonamigo RR. Colonization by *S. Aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients. *Anais brasileiros de dermatologia* 2013;88:518-21. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132046
  34. Баязитова, Л. Т., Фассахов, Р. С., Тюрин, Ю. А., Сукманская, Е. О., Круглова, Е. Б., Куликов, С. Н., Долбин, Д. А. Фенотипические особенности коковой микрофлоры кожи в норме и при атопическом дерматите. *Российский аллергологический журнал*. 2007; 4: 48-52.
  35. Текучева Л. В., Зайцева Е. В., Арзуманян В. Г. Мониторинг стафилококковой микрофлоры кожи у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006; 5: 69-72.
  36. Кабаева В., Темпер Р. М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004; 6: 3-6
  37. Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2014, №1: 63-70. DOI: 10.14427/jipai.2014.1.63
  38. Weigel LM, Donlan RM, Shin DH, Jensen B, Clark NC, McDougal LK, Zhu W, Musser KA, Thompson J, Kohlerschmidt D, Dumas N, Limberger RJ, Patel JB. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jan;51(1):231-8. DOI: 10.1128/AAC.00576-06
  39. Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, Lin F, Lin J, Carleton HA, Mongodin EF, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):731-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68231-7

40. Zhou YP, Wilder-Smith A, Hsu LY. The Role of International Travel in the Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Travel Medicine* 2014. DOI: 10.1111/jtm.12133
41. Zabelinski M, McLeod MP, Aber C, Izakovic J, Schachner LA. Trends and antibiotic susceptibility patterns of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in an outpatient dermatology facility. *JAMA dermatology* 2013;149:427-32. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.2424
42. Saeed K, Marsh P, Ahmad N. Cryptic resistance in *Staphylococcus aureus*: a risk for the treatment of skin infection? *Current opinion in infectious diseases* 2014;27:130-6. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000046
43. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2002; 2: 157–63.
44. Кабаева Т.Н., Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Орлова Н.А. Изучение чувствительности штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных от пациентов с акне, к антибиотикам и антисептикам. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2004; 4: 70-73.
45. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS, Oliveira CFd, Weber MB, Bonamigo RR et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia* 2012;87:729-34. DOI: 10.1590/S0365-05962012000500010
46. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(4):260-5. DOI: 10.1080/000155502320323216
47. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Фармакоэпидемиология акне и анонимная оценка лечения пациентами. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология.* 2012; 4: 103-108.
48. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS, Oliveira CFd, Weber MB, Bonamigo RR et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia* 2012;87:729-34. DOI: 10.1590/S0365-05962012000500010
49. Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, Edelstein PH, Margolis DJ. Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Dermatol.* 2011 Aug;147(8):917-21. doi:10.1001/archdermatol.2011.67.
50. Godtfredsen W, Jahnsen S, Lorck H, Roholt K, Tybring L. Fusidic acid: a new antibiotic. *Nature* 1962;193:987
51. Vickers CF. Percutaneous absorption of sodium fusidate and fusidic acid. *Brit J Dermatol.* 1969;81:204-207
52. Stüttgen G, Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenical formulation. *Arzneimittel-Forschung* 1988;38:730-5
53. Cundliffe E. The mode of action of fusidic acid. *Biochemical and biophysical research communications* 1972;46:1794-801
54. Белькова Ю. А. Фузидовая кислота в современной клинической практике //Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001; 3 (4): 324-338.
55. Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. *International journal of antimicrobial agents* 1999;12:S45-S58
56. Spelman D. Fusidic acid in skin and soft tissue infections. *International journal of antimicrobial agents* 1999;12:S59-S65
57. Jappe U, Schnuch A, Uter W. Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995-1999. *Br J Dermatol* 2003; 149: 87-93.
58. McDonald F. The sensitivity of *Staphylococcus pyogenes* to fusidic acid. *Med J Aust.* 1985;1:969-971.
59. Pakrooh H. Comparative trial of fucidin ointment and fucidin cream in skin sepsis. *The Journal of international medical research* 1979;8:425-9
60. Liu Y, Geng W, Yang Y, Wang C, Zheng Y, Shang Y et al. Susceptibility to and resistance determinants of fusidic acid in *Staphylococcus aureus* isolated from Chinese children with skin and soft tissue infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2012;64:212-8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00887.x
61. Schaffer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *European Journal of Dermatology* 2010;20:6-15. DOI: 10.1684/ejd.2010.0833
62. O'Neill AJ, Larsen AR, Henriksen AS, Chopra I. A fusidic acid-resistant epidemic strain of *Staphylococcus aureus* carries the fusB determinant, whereas fusA mutations are prevalent in other resistant isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:3594-7. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3594-3597.2004
63. Brown EM, Thomas P. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *The Lancet* 2002;359:803
64. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Archives of disease in childhood* 2004;89:74
65. Heng YK, Tan KT, Sen P, Chow A, Leo YS, Lye DC et al. *Staphylococcus aureus* and topical fusidic acid use: results of a clinical audit on antimicrobial resistance. *International journal of dermatology* 2013;52:876-81. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05747.x
66. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in dermatology patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1018-1020.
67. Howden BP, Grayson ML. Dumb and dumber--the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2006;42:394-400.
68. Arkwright PD, Daniel TO, Sanyal D, David TJ, Patel L. Age-Related Prevalence and Antibiotic Resistance of Pathogenic *Staphylococci* and *Streptococci* in Children With Infected Atopic Dermatitis at a Single-Specialty Center. *Arch Dermatol.* 2002;138:939-41.
69. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(Suppl 1): i3-i10. DOI: 10.1093/jac/dkp256
70. Salah La, Faergemann J. A Retrospective Analysis of Skin Bacterial Colonisation, Susceptibility and Resistance in Atopic Dermatitis and Impetigo Patients. *Acta dermato-venereologica* 2014. DOI: 10.2340/00015555-1996
71. Winkelmann W, Gratton D. Topical antibacterials. *Clinics in dermatology* 1989;7:156-62
72. Jackson N, Verling W, Deasy DF et al. Treatment of cutaneous infections with fucidin ointment. *Clin Trials J* 1966; 3: 591-5.
73. Yasuda T. Double-blind study as the method of evaluation of the effect of antibiotic ointments. An experience with a new antibiotic, sodium fusidate. *Hifuka-No-Rinsho (Clinical Dermatology)* 1971; 13: 343-57.
74. White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice—a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *Journal of Infection* 1989;18:221-9
75. Sutton J. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in facial impetigo. *Current therapeutic research* 1992;51:673-8
76. Langdon C, Mahapatra K. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in acute skin sepsis. *Current therapeutic research* 1990;48:174-80
77. Sutton JB, Langdon CG. An analysis of the cost effectiveness of fusidic acid cream and mupirocin ointment in the treatment of superficial skin sepsis in general practice. *Br J Med Econ* 1993; 6:37-43.

78. Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit L, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC, et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004: CD003261 (Review).
79. George A, Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 480-7.
80. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et al. TOC100224 Study Team. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology* 2007; 215: 331-40.
81. Retapamulin for impetigo and other infections. *Drugs and Therapeutics Bulletin* 2008; 46: 76-8.
82. Poyner TF, Dass BK. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid/hydrocortisone cream (Fucidin H cream) and miconazole/ hydrocortisone cream (Daktacort cream) in infected eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7 (Suppl. 1): S23-30.
83. Wilkinson J. Fusidic acid in dermatology. *British journal of dermatology*.-Suppl.- 1998;139:37-40
84. Львов А.Н. Фуцикорт и кестин в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. *Врач*. 2005; 9: 58-59.
85. Мачарадзе Д.М. Лечение инфекций кожи при атопическом дерматите у детей. *Лечащий врач*. 2006; 9: 30-34.
86. Мазитова Л. П. Эффективность местных препаратов фузидовой кислоты при лечении бактериальных инфекций кожи у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008; 2: 45-50.
87. Агафонов А. С., Ревякина В. А. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни. *Педиатрия*; 1: 11-14.
88. Хамаганова И. В. Наружная терапия пиодермии у детей. *Лечащий Врач*. 2013; 5: 84-86.
89. Масюкова С. А., Гладько В. В., Тарасенко Г.Н., Кахишвили Н.Н., Сорокина Е. В. Фузидиевая кислота в лечении пиодермитов и алергодерматозов, осложненных бактериальной инфекцией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007; 6: 54-57.
90. Shanson D. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990;25:15-21
91. Арзуманян 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
92. Akdis C, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x

Поступила 28.11.2014 г.