

Актуальная терапия инфекционных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки

Е.В.Дворянкова✉

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, корп. 1

✉ dvoriankova@mail.ru

Инфекционные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки представляют собой большой кластер достаточно распространенных типов инфекции, включая абсцессы, целлюлит, вторично инфицированные раны, которые требуют немедленного эффективного и своевременного антибактериального лечения. Однако инфекционные заболевания, вызванные метициллин-резистентными штаммами микроорганизмов, а также наличие факторов риска лечения либо полный отказ от него больных делают подбор антибактериальной терапии весьма сложной задачей. Применение комбинированных топических антибактериальных лекарственных средств, содержащих ионы серебра, позволяет проводить адекватную терапию инфекционных заболеваний кожи и предотвращать развитие метициллин-резистентности.

Ключевые слова: инфекция кожи, золотистый стафилококк, метициллин-резистентность, сульфатазол серебра.

Для цитирования: Дворянкова Е.В. Актуальная терапия инфекционных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2018; 2: 60–64.

DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180128

JOURNAL ARTICLE

Relevant treatment of infectious diseases of the skin and subcutaneous fat

E.V.Dvoriankova✉

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, corp. 1

✉ dvoriankova@mail.ru

Abstract

Infectious diseases of the skin and subcutaneous fat represent a large cluster of common types of infection. They include abscesses, cellulitis, secondarily infected wounds which require immediate effective and timely antibacterial treatment. However, selection of antibiotic therapy can be a very difficult task if an infection disease is caused by methicillin-resistant strains of microorganisms or there are treatment risk factors or if a patient refuses treatment. The use of combined topical silver – containing antibacterial drugs provides an adequate management of infectious skin diseases and prevention of methicillin-resistance development.

Key words: skin infection, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistance, silver sulfathiazole.

For citation: Dvoriankova E.V. Relevant treatment of infectious diseases of the skin and subcutaneous fat. Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum. 2018; 2: 60–64.

DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180128

Увеличение заболеваемости инфекционными заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки, которое наблюдается в последние 25 лет, стало серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире. Особенного внимания при этом заслуживают бактериальные инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, что в большой степени связано с распространенностью метициллин-устойчивого золотистого стафилококка (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA).

Микробиом кожи

Кожа, как известно, является барьерным органом, ограничивающим инвазию и рост патогенных бактерий. Механизмы противомикробной защиты кожи включают целостность и непроницаемость для патогенной флоры ее рогового слоя, относительно низкое содержание влаги в нем, липидный состав эпидермиса, образование лизоцима, кислотность кожи (рН 5), выработку клетками кожного покрова дефензинов – катионных пептидов, активных в отношении бактерий, грибов и вирусов. Физиологическая десквамация эпителия также способствует физическому удалению микроорганизмов, колонизирующих на поверхности кожи. Кроме этого, поверхность кожного покрова имеет более низкую температуру, чем подлежащие ткани, что также препятствует росту и размножению ряда бактерий.

Однако, несмотря на указанные факторы, кожа человека представляет собой сложную среду обитания для многих бактерий. Тип и плотность колоний микроорганизмов на кожном покрове определяются анатомическим расположением, влажностью, количеством выделяемого кожного сала и пота, гормональным статусом и возрастом хозяина. При этом бактериальная флора может быть комменсальной, симбиотической или паразитной по отношению к хозяину.

Физиологические особенности кожи способствуют главным образом росту комменсальных бактерий, которые защищают хозяина от патогенных микроорганизмов как прямо, так и косвенно. Прямые эффекты включают продукцию бактериоцинов, токсических метаболитов, конкурентное потребление необходимых питательных веществ, ингибирование транслокации, инактивацию токсинов и пр. Например, *Staphylococcus epidermidis* связывает рецепторы кератиноцитов и ингибирует присоединение вирулентного *Staphylococcus aureus*. Комменсалы также могут вырабатывать специфические антибиотики, известные как бактериоцины. Так, штамм *S. aureus* 502А высвобождает бактериоцины, которые ингибируют другие вирулентные стафилококки.

Косвенные механизмы защиты бактерий-комменсалов заключаются в стимуляции фагоцитоза, а также выработки антител, синтеза интерферона и различных цитокинов.

Например, *Propionibacterium acnes* расщепляют липиды, высвобождая жирные кислоты и увеличивая кислотность среды, тем самым ингибируя рост стрептококка.

Резидентная флора кожи представлена главным образом грамположительными бактериями, однако в ее составе могут присутствовать и грамотрицательные микроорганизмы (см. таблицу).

Золотистый стафилококк – важный представитель патогенной флоры кожи

Несмотря на достаточно высокую степень защиты, которую обеспечивает неповрежденный кожный покров, в настоящее время, как уже указывалось, в мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости инфекционной патологией кожи и подкожно-жировой клетчатки. Для того чтобы микроорганизм стал патогеном, он должен быть в состоянии обойти нормальные механизмы защиты хозяина. Пожалуй, наиболее изученным таким кожным патогеном является *S. aureus*.

Золотистый стафилококк легко прилипает ко всем типам клеток млекопитающих, включая кератиноциты. Наиболее эффективно *S. aureus* связывается с хорошо дифференцированными кератиноцитами.

Еще в 1990-х годах были идентифицированы несколько генов вирулентности *S. aureus*, включая многочисленные поверхностные и внеклеточные белки. Так, экспрессия генов вирулентности данного микроорганизма контролируется на уровне транскрипции регуляторными генами – *saI*, *agr*, *xrg* [1]. Присоединение *S. aureus* к белкам внеклеточного матрикса опосредовано MSCRAMM – компонентами микробной поверхности, распознающими адгезивные матриксные молекулы [2]. Другие факторы вирулентности *S. aureus* включают ферменты каталазу, гиалуронидазу и β-лактамазу.

Широкая распространенность *S. aureus*, его высокая вирулентность, а также ряд других особенностей этого микроорганизма остаются серьезной проблемой для современной медицины, несмотря на обширный багаж знаний по микробиологии, фармакологии, инфекционным болезням, накопленный на сегодняшний день.

Антибактериальная терапия инфекционных заболеваний кожи

В большинстве случаев постановка диагноза инфекционного поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки основывается на клинической картине. При этом бактериальная этиология такого рода заболеваний бывает подтверждена более чем в 60% случаев с преобладанием грамположительных бактерий [3]. Соответственно, устранение данной патологии требует скорого проведения эффективной антибактериальной терапии (АБТ), направленной против наиболее вероятного возбудителя. Однако, несмотря на то, что последние международные клинические рекомендации рекомендуют целый ряд лекарственных средств для проведения АБТ, как с проведением хирургического вмешательства, так и без него, для каждого типа кожной инфекции, лечение может быть затруднено в связи с наличием у возбудителя резистентности к антибиотикам, а также целого ряда других внешних и внутренних факторов. При этом следует заметить, что такие несложные инфекционные заболевания кожи, как, например, фолликулит или фурункулез, могут приобретать значительно более тяжелое течение и вызывать трудности в лечении при наличии у пациентов сопутствующей патологии, а также требовать проведения хирургического лечения в сочетании с эмпирически выбранной АБТ, когда нет времени или технической возможности на проведение микробиологических исследований с точным определением возбудителя и чувствительности его к антибиотикам. Однако возникновение метициллин-резистентных штам-

мов микроорганизмов часто препятствует эффективному использованию наиболее распространенных в клинической медицине антибиотиков.

Золотистый стафилококк остается одним из сложно поддающихся лечению из так называемых ESKAPE патогенных микроорганизмов (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*), несмотря на введение ряда новых антибактериальных лекарственных средств в течение последнего десятилетия [4].

В настоящее время можно выделить две группы *S. aureus*: метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* – MSSA) и MRSA, который также известен как оксациллин-устойчивый золотистый стафилококк. Устойчивость к метициллину *S. aureus* определяется при минимальной ингибирующей концентрации оксациллина, большей или равной 4 мкг/мл. При этом MRSA является одной из ведущих причин внутрибольничной инфекции и ассоциируется с повышением заболеваемости, смертности и продолжительностью пребывания больного в стационаре [5].

Развитие устойчивости *S. aureus* к метициллину связано с мутацией пенициллинсвязывающего белка, участвующего в синтезе пептидогликана – основного компонента микробной стенки. Этот тип устойчивости передается бактериофагами и на сегодняшний день является единственным примером хромосома-опосредованной резистентности к фаговой трансдукции, имеющим клинические последствия.

Метициллин-резистентность микроорганизмов

Первые сообщения о развитии MRSA-инфекции появились в 1961 г. С тех пор заболеваемость и распространенность MRSA-инфекции резко возросли во всем мире.

Факторами риска развития MRSA-инфекции являются недавняя и длительная госпитализация, проведение интенсивной терапии, использование антибиотиков, колонизация MRSA, проведение инвазивных манипуляций, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст и пребывание в домах престарелых, наличие открытых ран, проведение гемодиализа, установка центрального венозного или мочевого катетера на длительный срок. Высокая заболеваемость MRSA-инфекцией также наблюдается среди медицинских работников, которые вступают в непосредственный контакт с пациентами, инфицированными устойчивыми к метициллину микроорганизмами [6].

MRSA может вызвать ряд специфических для конкретных органов инфекций, но наиболее распространенными являются поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также инвазивные инфекции, такие как остеомиелит, менингит, пневмония, абсцесс легких и эмпиема.

При инфицировании кожи и подкожно-жировой клетчатки MRSA наиболее часто развиваются целлюлит, некротизирующий фасциит и диабетическая стопа. Такая инфекция нередко имеет перекрестную лекарственную устойчивость, что приводит к частым рецидивам заболевания, увеличению сроков госпитализации и даже возрастанию смертности.

Выбор эмпирической АБТ для лечения MRSA-инфекции зависит от типа заболевания, локальной резистентности *S. aureus*, доступности того или иного лекарственного препарата, профиля побочных эффектов и индивидуальных особенностей самого больного.

Для лечения большинства воспалительных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки, предположительно вызванных MRSA, согласно большинству клинических рекомендаций, целесообразно назначать пероральные антибиотики, такие как триметоприм/сульфаметоксазол, тетрациклины, доксициклин или миноциклин, клиндамицин. В качестве альтернативной схемы могут быть рекомендо-

Бактериальная резидентная флора кожи			
Бактерия	Локализация	Особенности	Патология кожи
Грамположительные			
<i>Staphylococcus</i>			
<i>S. epidermidis</i>			
<i>S. hominis</i>	Верхняя часть груди	Продуцируют слизь	
<i>S. haemolyticus</i>	Гладкая кожа		
<i>S. capitis</i>	Слизистая оболочка		
<i>S. epidermidis</i>	Голова		
<i>S. warneri</i>			
<i>S. saprophyticus</i>	Промежность		
<i>S. cohnii</i>			
<i>S. xylosus</i>			
<i>S. simulans</i>			
<i>S. saccharolyticus</i>	Лоб/локтевые сгибы	Анаэроб	
<i>Micrococcus</i>			
<i>M. luteus</i>			
<i>M. varians</i>			
<i>M. lylae</i>	У детей		
<i>M. kristinae</i>	У детей		
<i>M. nishinomiyaensis</i>			
<i>M. roseus</i>	Изъявляющий кератолизис		
<i>M. sedentarius</i>			
<i>M. agilis</i>			
<i>Corynebacterium</i>	Складки	Липолитическая активность	Эритразма
<i>C. minutissimum</i>	Складки	Липолитическая активность	Трихомикоз
<i>C. tenuis</i>	Конъюнктура	Липолитическая активность	Конъюнктивит
<i>C. xerosis</i>	Складки	Липолитическая активность/резистентность к антибиотикам	
<i>C. jeikeium</i>		Гранулема у ВИЧ-инфицированных	
<i>Rhodococcus</i>			
<i>Propionibacterium</i>	Сальные железы	Липолитическая активность/анаэроб	Акне
<i>P. acnes</i>	Сальные железы	Липолитическая активность/анаэроб	Акне
<i>P. granulosum</i>	Подмышечные впадины	Липолитическая активность/анаэроб	
<i>P. avidum</i>			
<i>Brevibacterium</i>	Участки кожного покрова без сальных желез		Запах от ног/белая пьедра
<i>Dermabacter</i>			
Грамотрицательные			
<i>Acinetobacter</i>	Сухие участки		

ваны более новые препараты – линезолид, тедизолид, де-лафлорксацин [7].

Таким образом, рациональный выбор медикаментозной терапии с учетом всех особенностей курируемого больного, а также показаний и противопоказаний к назначению лекарственных средств является важным и ответственным процессом, который способствует не только эффективно-му лечению, но и профилактике развития метициллин-ре-зистентности патогенной флоры.

Для лечения заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки, вызванных патогенными бактериями либо осложненных вторичной бактериальной инфекцией, требуется проведение как топической, так и системной про-тивовоспалительной терапии, АБТ. При этом следует от-метить, что в ряде случаев такая терапия должна прово-диться на протяжении длительного времени, например, при лечении трофических язв, пролежней, диабетической стопы. В связи с этим системное введение антибиотиков не является безопасным для самого больного, а также су-щественно повышает риск развития метициллин-рези-

стентности флоры. В таких случаях хорошей альтернати-вой становится применение топических антибактериаль-ных средств в качестве стартовой либо поддерживающей терапии. Кроме этого, в легких случаях, когда требуется лечение относительно благоприятно протекающих, но не-редко рецидивирующих у предрасположенных больных инфекционных заболеваний кожи, таких как импетиго, эк-тима, сикоз и пр., системная АБТ не является целесооб-разной, и антибактериальные лекарственные средства для то-пического применения становятся препаратами первой линии.

Сульфатазол серебра для топической терапии инфекционных заболеваний кожи

Одним из топических лекарственных средств для на-ружного лечения бактериальных инфекций кожи является Аргосульфан® – крем для наружного применения, содер-жащий 2% сульфатазола серебра. Особенностью данного лекарственного средства является то, что комбинация сульфатазола и ионов серебра способствует не только вы-

раженному антибактериальному действию препарата Аргосульфан®, но и эффективному ранозаживлению.

Так, сульфатазол угнетает рост и размножение как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий путем нарушения синтеза компонентов микробной клетки, что позволяет назначать его при инфекционных поражениях кожи эмпирически, когда нет возможности проведения бактериологического исследования, но без ущерба для эффективности лечения. Ионы серебра, входящие в состав препарата Аргосульфан®, усиливают антибактериальное действие сульфаниламида – тормозят рост и деление бактерий путем связывания с ДНК микробной клетки, что приводит к повреждению структурных белков мембран и клеточной стенки. В то же время они ослабляют сенсibiliзирующие свойства сульфаниламида, а также способствуют поддержанию стабильности бактерицидной активности лекарственного средства. Кроме этого, ионы серебра оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию кератиноцитов, а также на функциональную активность фибробластов и ангиогенез в пораженных тканях. В присутствии ионов серебра в очагах воспаления отмечены снижение активности матриксных металлопротеиназ и усиление апоптоза. Эти свойства способствуют более быстрой эпителизации и рубцеванию эрозий и язв на коже, а также обосновывают назначения препаратов, содержащих сульфатазол серебра, не только для лечения бактериальных инфекций кожи, но и ожогов [8, 9].

Соединение сульфатазола серебра характеризуется стабильностью, светоустойчивостью, обладает незначительной растворимостью. При местном применении концентрация активного вещества длительно поддерживается в коже на высоком уровне, даже в условиях смешивания его с гнойным отделяемым.

Кроме высокой эффективности и хорошей переносимости Аргосульфан® благодаря комбинации активных веществ способствует значимому подавлению роста *S. aureus* без угнетения представителей нормальной микрофлоры кожи [10]. На фоне применения данного лекарственного препарата отмечено ускорение сроков разрешения симптомов пиодермии без развития нежелательных побочных эффектов.

Таким образом, воспалительные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки, вызванные метициллин-резистентными микроорганизмами, являются важной проблемой современного здравоохранения. При этом отсутствие своевременно начатого лечения может привести к серьезным жизнеугрожающим осложнениям: распространению инфекции, бактериемии, септическому шоку, остеомиелиту и пр., преимущественно в особых группах населения, включая престарелых, больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, иммуносупрессией, злокачественными новообразованиями, нарушениями функции почек.

Серьезной проблемой в клинической практике становится неуместный выбор соответствующего антибиотика либо вовсе отказ от проведения АБТ. Данная ситуация усугубляется тем, что в настоящее время примерно каждый четвертый пациент получает антибиотикотерапию, которая неэффективна в отношении возбудителя заболевания. В связи с этим адекватный выбор методов лечения инфекционных заболеваний кожи становится актуальной задачей.

Применение эмпирически выбранной топической АБТ бактериальных инфекций кожи кремом Аргосульфан®, содержащим 2% сульфатазола серебра, является эффективным, безопасным и позволяет значительно сократить сроки лечения больных. Кроме этого, применение препарата Аргосульфан® может стать альтернативной в случаях развития устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам, а также предупреждать развитие метициллин-резистентной флоры.

Литература/References

1. Cheung AL, Wolz C, Yeaman MR, Bayer AS. Insertional inactivation of a chromosomal locus that modulates expression of potential virulence determinants in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1995; 177: 3220–6.
2. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 585–617.
3. Garau J, Ostermann H, Medina J et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E377–E385.
4. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12.
5. Jokinen E, Laine J, Huttunen R et al. Trends in incidence and resistance patterns of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50 (1): 52–8.
6. Pichereau S, Rose WE. Invasive community-associated MRSA infections: epidemiology and antimicrobial management. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (18): 3009–25.
7. Lin MY, Hayden MK, Lyles RD et al. Prevention Epicenters Program, Centers for Disease Control and Prevention. Regional Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Adult Intensive Care Unit Patients Following State-Mandated Active Surveillance. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (10): 1535–9.
8. Rosen J, Landriscina A, Kutner A et al. Silver sulfadiazine retards wound healing in mice via alterations in cytokine expression. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (5): 1459–62.
9. Jodar KS, Balcells VM, Chaud MV et al. Development and characterization of a hydrogel containing silver sulfadiazine for antimicrobial topical applications. *J Pharm Sci* 2015; 104 (7): 2241–54.
10. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2014; 1: 7580. / Samtsov A.V., Telichko I.N., Statzenko A.V., Khairutdinov V.R. *Primenenie naruzhnykh sredstv, soderzhashchikh soedineniia serebra, v terapii bol'nykh piodermiiami*. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2014; 1: 7580. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, ведущий науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: dvoriankova@mail.ru