

Динамика антибиотикорезистентности золотистого стафилококка кожи у детей с атопическим дерматитом

М.С. Тренева, А.Н. Пампура, Е.С. Феденко, В.Р. Воронина, М.А. Илясова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Институт иммунологии, Москва

Trends of antibiotic resistance in skin *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis

M.S. Treneva, A.N. Pampura, E.S. Fedenko, V.R. Voronina, M.A. Ilyasova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Research Institute of Immunology, Moscow

Известно, что *S.aureus* высевается с кожи 80–84% детей с атопическим дерматитом. Цель работы — выявить и оценить основные направления произошедших с 2002–2004 по 2007–2009 гг. изменений в воздействии антибактериальных препаратов на *S.aureus* кожи детей с атопическим дерматитом и выделить наиболее перспективные для использования в клинической практике антибиотики. Чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам определена в 2002–2004 гг. у 62 детей с атопическим дерматитом, в 2007–2009 гг. — у 199 детей. Установлено, что за указанный период *S.aureus* у детей с атопическим дерматитом стал менее чувствителен к пенициллину, ампициллину, эритромицину, линкомицину и левомицетину. Чувствительность к оксациллину и цефуроксиму осталась прежней, а к цефтриаксону и ципрофлоксацину повысилась. Препаратом первого выбора у детей с инфицированным атопическим дерматитом может являться цефтриаксон, а препаратами активного резерва — цефуроксим и оксациллин. Перечисленные антибиотики обладают потенциалом для эффективного воздействия на *S.aureus* в ближайшие годы.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, *Staphylococcus aureus*, антибиотики, цефтриаксон, цефуроксим, оксациллин.

Staphylococcus aureus is known to be seeded from the skin of 80–84% of children with atopic dermatitis (AD). The objective of the study was to reveal and assess main trends in the 2002–2004 to 2007–2009 changes occurring in the effects of antibacterial drugs on skin *S.aureus* in children with atopic dermatitis and to identify antibiotics that are most promising for clinical application. *S.aureus* susceptibility to antibiotics was determined in 62 and 199 children with AD in 2002–2004 and 2007–2009, respectively. In the above period, *S.aureus* in children with AD was found to become less susceptible to penicillin, ampicillin, erythromycin, lincomycin, and levomecetin. Its susceptibility to oxacillin and cefuroxime remained the same as before and that to ceftriaxone and ciprofloxacin increased. Ceftriaxone may be a first-line drug in children with infectious AD and cefuroxime and oxacillin are active reserve agents. The above antibiotics have a potential to have positive effects on *S.aureus* in the years ahead.

Key words: children, atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, antibiotics, ceftriaxone, cefuroxime, oxacillin.

Инфицирование кожи детей с атопическим дерматитом золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и наличие в участках поражения активного воспалительного процесса, сочетающего инфекционную и аллергическую природу, является объектом изучения на протяжении почти четырех десятилетий [1–4]. *S.aureus* высевается с пораженных участков 87–90% больных атопическим дерматитом [4, 5], в то время как с кожи здоровых людей *S.aureus* высевается лишь

в 5% случаев [4, 5]. У детей с атопическим дерматитом частота высева *S.aureus* с кожи близка к таковой взрослых пациентов и составляет 80–84% [6, 7]. *S.aureus* с кожи больных атопическим дерматитом детей достоверно чаще устойчив к антибиотикам по сравнению с аналогичными образцами здоровых лиц [5]. Попытки снизить активность воспаления, воздействуя на инфекционное воспаление антибактериальными препаратами, не гарантируют успех из-за способности *S.aureus* им противодействовать.

Естественным является интерес к оценке эффективности различных антибактериальных средств. Результатом исследований, опубликованных к настоящему времени, является чувствительность *S.aureus* к воздействию того или иного антибиотика [5, 8–10]. Чувствительность меняется в зависимости от активности использования антибиотиков [8], что создаёт проблемы с эффективностью их применения в других медицинских учреждениях. Невозможно сопоставить значения чувствительности с аналогичными, полученными в предыдущие периоды, и оценить перспек-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 6:98–101

Адрес для корреспонденции: Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., руководитель того же отделения Воронина Вера Рэмовна — к.м.н., зав. отделением дерматологии того же института

Илясова Марина Альбертовна — к.м.н., врач-лаборант иммуно-бактериологической лаборатории того же института

Феденко Елена Сергеевна — д.м.н., проф., зав. отделением аллергии и иммунопатологии кожи Института иммунологии

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

тивы эффективности применения того или иного антибиотика. Исследования, охватывающие периоды в несколько лет, у детей с атопическим дерматитом и способные предоставить ценную для клинической врачебной практики информацию, отсутствуют.

Цель работы — выявить и оценить основные направления произошедших за период с 2002–2004 по 2007–2009 гг. изменений в воздействии антибактериальных препаратов на *S.aureus* кожи детей с атопическим дерматитом и выделить наиболее перспективные для использования в клинической практике антибиотики.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в 2002–2004 гг. была определена чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам у 62 детей (32 мальчика и 30 девочек) с атопическим дерматитом. Средний возраст детей $7,9 \pm 4,6$ года (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение).

В том же отделении в 2007–2009 гг. чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам была определена у 199 детей (99 мальчиков и 100 девочек) с атопическим дерматитом. Возраст детей $6,5 \pm 4,5$ года.

Исследования чувствительности *S.aureus* из очагов поражения кожи к антибактериальным препаратам проводили в иммунобактериологической лаборатории института. Исследования осуществляли по стандартным методикам в соответствии с приказом МЗ СССР от 22.04.1985 г. № 55 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»; приказ действителен по настоящее время. В 2002–2004 гг. определяли чувствительность *S.aureus* к 16 антибактериальным препаратам; в 2007–2009 гг. — к 19. Общими для двух периодов исследования были 9 антибиотиков: пенициллин, ампициллин, оксациллин, цефуроксим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, линкомицин, эритромицин, левомецетин.

Для исследования связи устойчивости *S.aureus* к антибактериальным препаратам в два различных периода использовали непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена, Кендалла, гамма. Чувствительность, устойчивость *S.aureus* к антибактериальным препаратам в разные годы сравнивали сопоставлением 95% доверительных интервалов (ДИ 95%) относительных частот (q) высева соответствующих форм. Статистическую обработку проводили в ППП Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер и выраженность изменений чувствительности *S.aureus* к антибактериальным препаратам пред-

ставлены в табл. 1. Положительные коэффициенты корреляции соответствуют снижению чувствительности *S.aureus* к антибактериальному препарату в 2007–2009 гг. по сравнению с 2002–2004 гг., отрицательные — повышению чувствительности.

Очевидно, что за период с 2002–2004 по 2007–2009 гг. *S.aureus* стал менее подвержен действию пенициллина, ампициллина, эритромицина, линкомицина, левомецетина. Хорошо известно, что все перечисленные антибиотики способны воздействовать на *S.aureus*, причем последние три активны в отношении штаммов, продуцирующих пенициллиназу.

Отсутствие достоверной корреляционной зависимости для оксациллина свидетельствует о том, что его влияние на высеиваемые чувствительных и устойчивых форм *S.aureus* за период с 2002–2004 по 2007–2009 гг. осталось прежним. В исследовании 2008 г. А. Kedzierska и соавт. [5] рекомендовали оставить оксациллин препаратом выбора при инфицированном атопическом дерматите, подтвердив аналогичные выводы более ранних исследований 1998 г. и 2005 г. об эффективности устойчивых к действию пенициллиназы бета-лактамовых пенициллинов при атопическом дерматите у взрослых пациентов [11, 12]. Указанное исследование подтверждает «долгожительство» оксациллина в качестве возможного к применению антибиотика у детей с атопическим дерматитом. Вместе с тем, по результатам, представленным далее, для детей препаратами выбора могут быть и другие антибиотики, показавшие большую эффективность в отношении *S.aureus*.

Отсутствие корреляционной зависимости для цефуроксима (цефалоспорин II поколения) позволяет сделать вывод о сохранении чувствительности к нему *S.aureus* на прежнем уровне. В 2008 г. М. Neibuhr и соавт. [10] показали способность цефуроксима при атопическом дерматите эффективно воздействовать на широкий спектр бактериальной флоры, в том числе на *S.aureus*. По-видимому, цефуроксим, подобно оксациллину, остается стабильно эффективным в отношении *S.aureus* в течение почти десяти лет, поскольку сообщения о его эффективности при атопическом дерматите были опубликованы еще в 2001 г. [13]. Вместе с тем, наличие более эффективного препарата, усилившего свою активность в отношении *S.aureus* за период исследования, позволяет отнести цефуроксим к группе препаратов активного резерва.

Отрицательные коэффициенты корреляции соответствовали цефтриаксону и ципрофлоксацину. К этим препаратам *S.aureus* стал более чувствителен за период с 2002–2004 гг. по 2007–2009 гг. Ципрофлоксацин является флюорохинолоном II поколения и разрешен к использованию с 18 лет. Возможно, что подобное ограничение клинического применения предопределило наибольшее и достоверное повышение чувствительности *S.aureus* с кожи детей к этому антибиотику.

Таблица 1. Влияние антибактериальных препаратов на высевы различных форм *S.aureus* с кожи детей, страдающих атопическим дерматитом: сопоставление 2007—2009 гг. с 2002—2004 гг.

Антибактериальный препарат	Количество значений (valid N)	Коэффициент R, корреляция Спирмена	Коэффициент γ , γ -корреляция	Коэффициент τ , τ Кендалла метод
Пенициллин	81	0,78 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,91 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,75 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)
Ампициллин	242	0,63 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,76 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,61 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)
Оксациллин	249	Нет зависимости	Нет зависимости	Нет зависимости
Цефуросим	56	« »	« »	« »
Цефтриаксон	237	« »	-0,28 ($p=0,01$)	-0,11 ($p=0,01$)
Ципрофлоксацин	229	-0,43 ($p=3,3 \cdot 10^{-12}$)	-0,76 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	-0,43 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)
Эритромицин	261	0,55 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,91 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,53 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)
Линкомицин	79	0,27 ($p=0,013$)	0,57 ($p=0,0003$)	0,27 ($p=0,0003$)
Левомецетин	75	0,74 ($p=1,6 \cdot 10^{-14}$)	0,98 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)	0,71 ($p < 1 \cdot 10^{-17}$)

Цефтриаксон — цефалоспорин III поколения, к которому чувствительность *S.aureus* за указанные годы возросла. Исследования, оценивавшие эффективность цефтриаксона при атопическом дерматите как у взрослых, так и у детей, не проводились. Возможно, ситуация связана с более активными исследованиями и продвижением на фармацевтический рынок других групп препаратов. Аналитический обзор 2010 г., посвященный патогенезу и терапии инфицированных форм атопического дерматита [14], в большей степени сфокусирован на патогенетических аспектах проблемы и анализе возможностей применения средств, не относящихся к антибактериальным препаратам. Тем не менее цефтриаксон является единственным антибиотиком, к которому повысилась чувствительность *S.aureus* с 2002—2004 гг. по 2007—2009 гг. и который разрешен к применению в педиатрической практике, что позволяет рекомендовать его к использованию в качестве препарата первого выбора при атопическом дерматите у детей.

Таким образом, можно выстроить очередность антибактериальных препаратов начиная с тех, к которым *S.aureus* стал более чувствителен или сохранил чувствительность за указанные годы, и заканчивая теми, к которым *S.aureus* стал менее чувствителен: цефтриаксон, цефуросим, оксациллин, линкомицин, эритромицин, ампициллин, левомецетин, пенициллин. Препаратом первого выбора при инфицировании кожи детей с атопическим дерматитом следует считать цефтриаксон.

Изменение чувствительности *S.aureus* к антибактериальным препаратам характеризовалось изменением частот высева чувствительных и устойчивых форм (табл. 2). Очевидно, что для оксациллина, цефуросима, цефтриаксона и линкомицина, к которым чувствительность *S.aureus* не изменялась либо повышалась или снижалась в умеренных пределах, достоверных различий в частотах высева чувствительных и устойчивых форм не выявлено. В то же время повышение чувствительности *S.aureus* к ципрофлоксацину характеризовалось повышением количества чувствительных форм и снижением количества устойчивых. Снижение чувствительности *S.aureus* к пенициллину, ампицил-

лину и эритромицину было сопряжено со снижением частот высева чувствительных форм и увеличением частот высева устойчивых форм. Сопоставление изменений частот высева форм *S.aureus* (см. табл. 2) с изменением его чувствительности к антибактериальному препарату (см. табл. 1) позволяет предположить, что изменение чувствительности *S.aureus* является более лабильным показателем, нежели изменение устойчивости к антибактериальным препаратам у детей с атопическим дерматитом.

Средние значения чувствительности и устойчивости *S.aureus*, приведенные в табл. 2, позволяют высказать предположение о наличии своеобразного потенциала у каждого из антибактериальных препаратов в отношении возможных в будущем изменений *S.aureus* под влиянием этого антибиотика. Так, средние значения чувствительности *S.aureus* к цефтриаксону, цефуросиму, оксациллину и линкомицину в 2007—2009 гг. выше по сравнению с таковыми для эритромицина, ампициллина, пенициллина, что свидетельствует о наличии у первых определенного «резерва чувствительности» и о почти полном его отсутствии у последних. Средние значения частот высева устойчивых форм *S.aureus* в 2007—2009 гг. высокие для ампициллина, пенициллина и левомецетина; низкие — для оксациллина, цефтриаксона, цефуросима, эритромицина. Тем самым можно полагать, что потенциал для воздействия на *S.aureus* преобладает у оксациллина, цефтриаксона, цефуросима и эритромицина по сравнению с ампициллином, пенициллином и левомецетином, для которых он исчерпан. Подобное предположение позволяет считать цефтриаксон, цефуросим и оксациллин антибактериальными препаратами, которые обладают потенциалом для эффективного воздействия на *S.aureus* в ближайшие годы.

Следует особо подчеркнуть, что антибиотики при атопическом дерматите являются компонентом комплексной терапии. Их назначают при тяжелых формах заболевания, в случаях его осложнения микробным инфицированием кожи. Инфекционный процесс может появляться при длительном назначении недостаточно эффективных средств базисной

Таблица 2. Высев различных форм *S. aureus* с кожи детей, страдающих atopическим дерматитом, в 2007—2009 и 2002—2004 гг.

Антибактериальные препараты	Относительные частоты (их 95% ДИ) высева <i>S. aureus</i> в 2002—2004 и 2007—2009 гг.	
	чувствительные формы	устойчивые формы
Пенициллин	0,16 (0,07—0,25) и 0,05 (*...0,15)	0,84 (0,75—0,93) и 0,95 (0,85...*)
Ампициллин	0,17 (0,07—0,27) и 0,13 (0,08—0,17)	0,81 (0,71—0,91) и 0,85 (0,80—0,90)
Оксациллин	0,75 (0,64—0,86) и 0,71 (0,64—0,78)	0,23 (0,13—0,34) и 0,26 (0,20—0,33)
Цефуроксим	0,61 (0,49—0,74) и 0,58 (0,36—0,80)	0,39 (0,26—0,51) и 0,16 (*...0,32)
Цефтриаксон/ ципрофлоксацин	0,57 (0,44—0,70) и 0,41 (0,29—0,54)	0,41 (0,29—0,54) и 0,23 (0,17—0,29)
Эритромицин	0,54 (0,42—0,67) и 0,85 (0,80—0,91)**	0,44 (0,31—0,57) и 0,10 (0,05—0,15)**
Линкомицин	0,71 (0,60—0,82) и 0,10 (0,06—0,14)**	0,29 (0,18—0,40) и 0,30 (0,23—0,36)
Левомецетин	0,83 (0,74—0,93) и 0,58 (0,36—0,80)	0,15 (0,06—0,24) и 0,16 (*...0,32)
	0,79 (0,69—0,90) и нет данных	0,19 (0,09—0,29) и 0,67 (0,43—0,91)**

Примечание. * — Не выполнено условие для определения границ интервала. ** — Различия достоверны.

терапии; при коротких курсах наружной противовоспалительной терапии и одновременном отсутствии диетотерапии, которой принадлежит ведущая роль в лечении atopического дерматита у детей раннего возраста. В любом случае, антибактериальные препараты являются вспомогательным средством в комплексном лечении тяжелых форм atopического дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2002—2004 по 2007—2009 гг. изменилась чувствительность к антибактериальным препаратам *S. aureus* у детей с atopическим дерматитом. *S. aureus*

стал менее чувствителен к пенициллину, ампициллину, эритромицину, линкомицину и левомецетину; чувствительность к оксациллину и цефуроксиму осталась прежней; чувствительность к цефтриаксону и ципрофлоксацину повысилась. Можно выстроить очередность антибактериальных лекарственных средств, в которой препаратом первого выбора у детей с инфицированным atopическим дерматитом будет цефтриаксон, а препаратами второго выбора или активного резерва — цефуроксим и оксациллин. Перечисленные антибиотики обладают потенциалом для эффективного воздействия на *S. aureus* в ближайшие годы.

ЛИТЕРАТУРА

- Leyden J.E., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1974; 90: 525—530.
- Goodyear H.M., Watson P.J., Egan S.A. et al. Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders. J I Clin Exp Dermatol 1993; 18: 4: 300—304.
- Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. Br J Dermatol 2006; 155: 4: 680—687.
- Leung A.D., Schiltz A.M., Hall C.F., Liu A.H. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental Staphylococcus aureus. Clin Exp Allergy 2008; 38: 789—793.
- Kedzierska A., Kapińska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M. et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. Br J Dermatol 2008; 159: 6: 1290—1299.
- Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. Pediat Dermatol 2008; 25: 5: 528—534.
- Bonness S., Szekat C., Novak N., Bierbaum G. Pulsed-field gel electrophoresis of Staphylococcus aureus isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents. J Clin Microbiol 2008; 46: 2: 456—461.
- Ortega-Loayza A.G., Diamantis S.A., Gilligan P., Morrell D.S. Characterization of Staphylococcus aureus cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 5: 804—811.
- Alsterholm M., Flytström I., Bergbrant I.M., Faergemann J. Fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2010; 90: 1: 52—57.
- Niebuhr M., Mai U., Kapp A., Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. Exp Dermatol 2008; 17: 11: 953—957.
- Ewing C.I., Ashcroft C., Gibbs A.C. et al. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1998; 138: 1022—1029.
- Vollmert C., Behrendt H. Bacterial activity of flucloxacillin against Staphylococcus aureus in primary keratinocyte cultures of lesional and unaffected skin of patients suffering from atopic dermatitis. Exp Dermatol 2005; 14: 215—224.
- Boguniewicz M., Sampson H., Leung S.B. et al. Effects of cefuroxime axetil on Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 651—652.
- Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 4—13.

Поступила 14.01.11