

Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложненном atopическом дерматите у детей

А.В. Кудрявцева, Ф.С. Флуер, А.Ю. Максимушкин

Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова; НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Possibilities of eradication of staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis

A.V. Kudryavtseva, F.S. Fluer, A.Yu. Maksimushkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Рассмотрены вопросы патогенеза atopического дерматита, влияния на течение заболевания золотистого стафилококка, инфицирующего кожные покровы больных и обладающего способностью продуцировать различные типы enterotoxins. Уделено внимание принципам терапии, направленной на борьбу с инфекцией, и опасностям, которые могут возникнуть при нерациональном использовании антибактериальных средств.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, золотистый стафилококк, антисептики, бетадин.

The authors consider the pathogenesis of atopic dermatitis and the impact of *Staphylococcus aureus* that infects the patients' skin and that is able to produce different types of enterotoxins on the course of the disease. Emphasis is placed on the principles of therapy aimed at controlling the infection and on risks that may occur when antibacterial agents are irrationally used.

Key words: children, atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, antiseptics, betadine.

Атопический дерматит в настоящее время вошел в ряд социально-значимых болезней из-за значительного увеличения распространенности. Поражение кожных покровов, приводящее часто к социальной дезадаптации, постоянный зуд, нарушающий сон ребенка, негативно влияют на качество жизни больного и его семьи. Поэтому основная задача врачей сводится к быстрому достижению и сохранению в течение максимально продолжительного времени ремиссии atopического дерматита.

Атопический дерматит — мультифакторное заболевание, дебют которого, характер течения и степень тяжести зависят от взаимодействия генетических факторов и пусковых факторов окружающей среды [1]. Патогенетической основой заболевания является наличие дефекта кожного барьера.

В настоящее время выявлено множество причин нарушения барьерной функции кожи, играющей важ-

ную роль в патогенезе atopического дерматита. Сухость кожных покровов, трансэпидермальная потеря воды, нарушение потоотделения, мутация гена, кодирующего филаггрин, участвующего в дифференцировке клеток эпидермиса, — это лишь часть причин, способствующих проникновению в кожу аллергенов и «запуску» процесса сенсибилизации. Возникновение аллергического воспаления с участием иммуокомпетентных клеток — дендритных клеток, Т-лимфоцитов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов — приводит к развитию таких, известных всем симптомов, как зуд, лихенизация и экссудация [2].

По последним данным, число внешних факторов, способных поддерживать обострение atopического дерматита, велико и, к сожалению, продолжает увеличиваться [3]. Наряду с пищевой аллергией, ирритантами, аэроаллергенами и стрессом не последнюю роль в поддержании аллергического воспаления играют инфекционные агенты: бактерии, вирусы и грибы. Они не только усугубляют воспалительный процесс, но и способствуют сенсибилизации организма.

Среди бактерий основную роль отводят *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*), который продуцирует 22 иммунологически различных типа стафилококковых enterotoxins, обозначенных буквами алфавита в порядке их открытия [4—6]. Способностью вырабатывать стафилококковые enterotoxins обладают более 50% штаммов *St. aureus*. Спектр видов стафилококков — продуцентов стафилококковых энтеро-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 6:32–36

Адрес для корреспонденции: Кудрявцева Ася Валерьевна — д.м.н., ст.н.с. научно-исследовательского отдела проблем педиатрии Научно-исследовательского центра лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

Флуер Федор Семенович — к.б.н., ст.н.с. лаборатории молекулярных основ патогенности, группы стафилококковых инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Максимушкин Алексей Юрьевич — мл.н.с. той же лаборатории

токсина в последнее время расширился благодаря включению в него некоторых коагулазоотрицательных видов стафилококков, таких как *St. epidermidis*, *St. haemolyticus*, *St. warneri* и др. [7–9]. Как коагулазоположительные, так и коагулазоотрицательные штаммы способны продуцировать одновременно два или более типов стафилококковых энтеротоксинов, а также токсин синдрома токсического шока-1. Стафилококковые энтеротоксины продуцируются антибиотикоустойчивыми штаммами и могут быть причиной энтероколитов у пациентов, проходящих лечение антибиотиками широкого спектра действия. Все типы стафилококковых энтеротоксинов обладают суперантигенной активностью.

Стафилококки являются одной из основных причин внутрибольничных инфекций, а также внебольничных заболеваний в результате воздействия на организм энтеротоксигенных штаммов бактерии [10]. Показана специфическая роль продуцируемых *St. aureus* стафилококковых энтеротоксинов в возникновении артритов и септического шока [11].

При исследовании энтеротоксигенности штаммов *St. aureus*, выделенных при дисбактериозах кишечника у детей, энтеротоксигенными штаммами оказались 47,16%; продуценты стафилококкового энтеротоксина А составили 41,5%, стафилококкового энтеротоксина В — 26,4% одновременно обоих типов энтеротоксина — 18,86% [12]. Показана важная роль стафилококковых энтеротоксинов в патогенезе atopического дерматита, связанная с их воздействием на интерферонообразующую функцию лимфоцитов. Стафилококковые энтеротоксины приводят к угнетению продукции интерферона- γ , играющего существенную роль в подавлении синтеза IgE, и таким образом способствуют гиперпродукции данных иммуноглобулинов, а также напрямую стимулируют выброс гистамина тучными клетками. Стафилококковые энтеротоксины способны индуцировать выработку специфических к ним IgE-антител. Известно, что у 57% больных atopическим дерматитом детей и подростков имеются IgE к стафилококковым энтеротоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока-1, что косвенно указывает на этиологическую роль стафилококковых энтеротоксинов в возникновении atopического дерматита [13]. Нами показано, что штаммы стафилококков, выделенные с пораженной кожи детей с тяжелым течением atopического дерматита, чаще всего образуют стафилококковые энтеротоксины А, В и токсин синдрома токсического шока-1 [14]; два последних играют особую роль в сенсibilизации и поддержании atopического дерматита.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что *St. aureus*, колонизирующий пораженную кожу и кишечник больного, может негативно влиять на течение atopического дерматита, поддерживая обострение и снижая продолжительность ремиссии

заболевания, а его эрадикация, по-видимому, будет способствовать улучшению состояния ребенка, достижению ремиссии atopического дерматита и предотвращению очередного обострения заболевания.

В современной терапии существуют общепризнанные рекомендации по лечению atopического дерматита, осложненного бактериальной инфекцией, — назначение комбинированной наружной терапии, содержащей топические глюкокортикостероиды и антисептические (или антибактериальные) средства, или использование системных антибактериальных средств при наличии признаков интоксикации [15]. За 3 дня до начала терапии рекомендуют использовать антисептические растворы — 1% раствор метиленового синего, повидон-йода (бетадин) или фукокорцина. Для предотвращения роста сапрофитной кандидозной флоры применяют наружные средства, в состав которых наряду с глюкокортикостероидами и антибиотиками входит противогрибковый компонент.

В настоящее время известно большое количество антисептических средств, обладающих неплохими бактерицидными свойствами [16]. Однако в последнее время результаты исследований демонстрируют, что некоторые штаммы микроорганизмов, в особенности госпитальные, становятся устойчивыми ко многим антисептикам (водному раствору хлоргексидина, раствору калия перманганата, фурациллину и др.). В связи с этим активно ведется поиск новых препаратов, надежно предупреждающих распространение госпитальной инфекции. Так, все более широкое применение находят хорошо известные препараты йода и особенно его различные комплексные соединения. В этом отношении особого внимания заслуживает препарат бетадин (фармацевтическая компания «Egis», Венгрия). Этот йодофор является антисептиком широкого спектра действия, обладающим бактерицидными, спороцидными и антивирусными свойствами. Биологически активное вещество препарата — повидон-йод (в форме комплекса поливинилпирролидон йода), антимикробный эффект которого обусловлен окислительным повреждением и блокированием мембраны клетки микроорганизма. Повидон-йод широко используется в хирургической практике уже более 30 лет, начиная с 70-х годов прошлого века.

Бетадин является антисептическим и дезинфицирующим препаратом с антимикробным действием. Повреждение йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов происходит за счет окисления аминокислот бактериальных белков, содержащих SH- и OH-группы. В основном это бактериальные ферменты и трансмембранные белки. При окислении изменяется их четвертичная структура и они теряют каталитическую (энзимную) активность. Соединение йода с поливинилпирролидоном — син-

тетический полимер, не обладающий токсичными или антигенными свойствами и способный обратимо присоединять другие вещества, такие как лекарственные токсины, препараты, гормоны. В комплексе с поливинилпирролидоном йод теряет свойство вызывать жжение тканей при нанесении, но сохраняет высокую бактерицидную активность, что позволило расширить область его применения как антисептического средства. Благодаря полимерной молекуле йод проникает глубоко в рану, в воспаленные ткани и под струпу.

Бетадин обладает широким спектром антимикробного действия, проявляя высокую активность в отношении грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus spp.*, *Ps. aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella spp.*), грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Propionibacterium acnes*, *S. aureus*, *Str. pyogenes*) микроорганизмов, грибов (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Microsporum audouinii*, *Nocardia spp.*, *Penicillium spp.*, *Triphophyton spp.*), а также спорообразующей флоры, простейших, трепонем, некоторых вирусов. Особенно важным является тот факт, что, несмотря на длительный период применения повидон-йода в медицинской практике, наиболее часто встречающиеся возбудители инфекций не приобрели к этому препарату устойчивость.

По сравнению с другими антисептиками препарат бетадин обладает рядом важных преимуществ [17]:

- сохраняет антисептические свойства в течение длительного периода нахождения на коже;
- не вызывает развития резистентных форм микроорганизмов;
- хорошо растворим в воде;
- не токсичен при длительном и частом применении;
- редко вызывает аллергические реакции;
- устойчив при хранении.

Бетадин с успехом применяется для комплексной профилактики инфекционных осложнений в различных областях медицины: в акушерстве, гинекологии, неонатологии [18], хирургии, где опасность инфицирования области хирургического разреза и раны очень высока, в дерматологии [19, 20].

Клинический опыт показывает, что обработка кожи новорожденных 0,1% раствором бетадина полностью исключает возможность развития нозокомиальной инфекции (в частности, ассоциированной с метициллинрезистентными — MRSA штаммами стафилококка) [21]. Это также актуально для больных атопическим дерматитом, так как известно об опасности инфицирования кожи метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка и об осложнениях течения заболевания из-за присоединения грибковой флоры.

При назначении комбинированной наружной глюкокортикостероидной терапии обращают внимание на биологическую активность глюкокортикостероидного препарата [22], входящего в состав комбинированного препарата для предупреждения развития системных побочных эффектов, особенно у детей раннего возраста, а также на длительность и эффективность терапии. Специалисты рекомендуют продолжать лечение комбинированными препаратами от 2–4 дней [23] до 3 нед [24]. Мы рекомендуем курс лечения в течение 10 дней с переходом в дальнейшем на монотерапию наружными глюкокортикостероидами до разрешения аллергического воспаления, но не более 3 нед [25]. В случае отсутствия эффекта на 5-й день терапии требуется пересмотр тактики лечения и диагноза.

Системную антибактериальную терапию проводят только при осложненном течении атопического дерматита: при инфицированности *St. aureus* и выраженной интоксикации организма, когда пиодермия сопровождается повышением температуры тела [15]. К препаратам выбора относят цефалоспорины первого или второго поколения или полусинтетические пенициллины, усиленные клавулановой кислотой. Обычно курс лечения составляет 7–10 дней. В последнее время из-за частого высева метициллинрезистентных штаммов макролиды назначают редко. В случае лекарственной аллергии вместо перечисленных выше препаратов используют клиндамицин.

При отсутствии клинических признаков пиодермии применение антисептических растворов (например, 1% раствор метиленового синего в течение первых 3 дней) и комбинированных наружных препаратов показано только при тяжелых обострениях атопического дерматита. Такая тактика продиктована обнаружением высокопатогенных свойств у штаммов *St. aureus*, массивно колонизирующих пораженные кожные покровы ребенка [14, 25].

Однако широко используя антибактериальные средства, необходимо помнить об опасности появления высокорезистентных штаммов бактерии. С одной стороны, назначение системных и наружных антибактериальных средств наряду с наружными глюкокортикостероидами будет приводить к улучшению состояния ребенка, с другой стороны, частое использование антибиотиков может способствовать инфицированию кожи метициллинрезистентными штаммами стафилококка. Именно чрезмерное употребление антибиотиков привело к появлению высокопатогенных метициллинрезистентных штаммов стафилококков и штаммов, устойчивых к гликопептидам (GISA) [26]. Эти бактерии могут вызывать внутрибольничные инфекции, бактериемию, пневмонию, септический артрит, синдром септического шока, остеомиелит и энтероколиты. Рост частоты таких заболеваний как за рубежом, так и в нашей стране обуслов-

Ничто не мешает
познавать мир...



БЕТАДИН®

Добрый йод*, который не жжет

- ◆ Не содержит спирт, не жжет и не раздражает кожу
- ◆ Для обработки ран, царапин, ссадин, ожогов, инфекций кожи
- ◆ Эффективен против бактерий, грибов, вирусов и простейших
- ◆ Легко смывается водой и не оставляет пятен на коже и одежде
- ◆ Для взрослых и детей с месячного возраста



* - Повидон-йод

РУ № П N105282/02, П N105282/03

Дополнительная информация: ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС»,
Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел.: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31,
e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

лен в первую очередь распространением эпидемических метициллинрезистентных штаммов, которые обладают способностью продуцировать суперантигены, подавляющие иммунный ответ на *St.aureus* [27]. Значительная озабоченность врачей связана с низкой эффективностью и сложностью лечения заболеваний, вызванных этими бактериями.

В заключение следует подчеркнуть, что накопление новых данных о роли *St.aureus* при atopическом дерматите, разработка возможных вариантов наружной терапии, способствующей снижению его колонизации на коже, будут оптимизировать лечение этого заболевания и предупреждать развитие тяжелых форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Batchelor J.M., Grindlay D.J., Williams H.C. What's new in atopie eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 8: 823—827.
2. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A. et al. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. J Invest Dermatol 2011; 10: 2011—2022.
3. Galli E., Cicconi R., Rossi P. et al. Atopic dermatitis: molecular mechanisms, clinical aspects and new therapeutical approaches. Curr Mol Med 2003; 3: 127—138.
4. Orwin P.M., Leung D.G., Donahue H.L. et al. Biochemical and Biological Properties of Staphylococcal enterotoxin K. Infect Immun 2001; 69: 1: 360—366.
5. Kato E., Khan M., Kujovich L. et al. Production of enterotoxin A. Appl Microbiol 1966; 14: 966.
6. Betley M.J., Borst D.B., Regassa L.B. Staphylococcal enterotoxins toxic shock syndrome toxin and streptococcal pyrogenic exotoxins a comparative study of their molecular biology. Chem Immunol 1992; 55: 1—35.
7. Bautista L., Gaya P., Medina M. et al. A quantitative study of enterotoxin production by sheep milk staphylococci. Appl Environ Microbiol 1988; 54: 566—569.
8. Chou C.C., Chen L.F. Enterotoxin production by Staphylococcus warneri CCRC 12929 Coagulase-negative strain. J Food Protection 1997; 60: 923—927.
9. Weir D., Jones C., Ammerman L. et al. Report of a Strain of Staphylococcus caprae with the Genes for Enterotoxin A and Enterotoxin-Like Toxin Type P. J Clin Microbiol 2007; 45: 3476—3477.
10. Genigeorgis C.A. Present state of knowledge on staphylococcal intoxication. Int J Food Microbiol 1989; 9: 327—360.
11. Bremell T., Tarkowski A. Preferential induction of septic arthritis and mortality by superantigen-producing staphylococci. Infect Immun 1995; 63: 10: 4185—4187.
12. Флуер Ф.С., Бродникова Н.С., Прохоров В.Я. и др. Частота встречаемости энтеротоксигенных *Staphylococcus aureus* при дисбактериозе кишечника у детей. Журн микробиол 2006; 6: 3—6.
13. Leung D.Y., Meissner D.R., Fulton D.L. et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. Lancet 1993; 342: 1385—1388.
14. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Балаболкин И.И. и др. Зависимость тяжести течения atopического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка. Рос педиат журн 2009; 3: 31—37.
15. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Науч-практ программа 2004; 47.
16. Ершова А.К. О применении препарата бетадин в хирургической практике. Рус мед журн 2011; 16: 999—1001.
17. Михальский В.В., Горюнов С.В., Богданов А.Е. и др. Применение препарата бетадин в лечении инфицированных ран. РМЖ 2010; 28: 18: 1—4.
18. Isenberg S.J., Apt L., Wood M. A control trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1995; 332: 9: 562—566.
19. Lachapelle J.M. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. Contact Dermatitis 2005; 52: 1: 9—10.
20. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Универсальный антисептик в комплексной терапии первичных и вторичных пиодермий. Клин дерматол и венерол 2010; 6: 83—88.
21. Aihara M., Sakai M., Iwasaki M. et al. Prevention and control of nosocomial infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a premature infant ward—preventive effect of a povidone-iodine wipe of neonatal skin. Postgrad Med J 1993; 3: 117—121.
22. Miller J.A., Munro D.D. TCS: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 19: 119—134.
23. Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Алгоритмы наружной глюкокортикостероидной терапии воспалительных дерматозов. Клин дерматол и венерол 2009; 4: 64—68.
24. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с atopическим дерматитом различной степени тяжести, осложненным вторичной инфекцией. Педиатр фармакол 2007; 2: 76—80.
25. Кудрявцева А.В., Ксензова Л.Д., Катосова Л.К. Комплексная терапия тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков. Конгресс «Человек и лекарство», 17-й: Материалы. М 2011; 387.
26. Adem P., Montgomery C., Husain A. et al. *Staphylococcus aureus* Sepsis and the Water-house Friderichsen Syndrome in Children. New Engl J Med 2005; 22: 1245—1250.
27. Дмитриенко О.А., Прохоров А.Я., Флуер Ф.С. и др. Определение генов пирогенных токсинов суперантигенов у клинических изолятов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*. Журн микробиол 2006; 2: 36—42.

Поступила 08.10.12